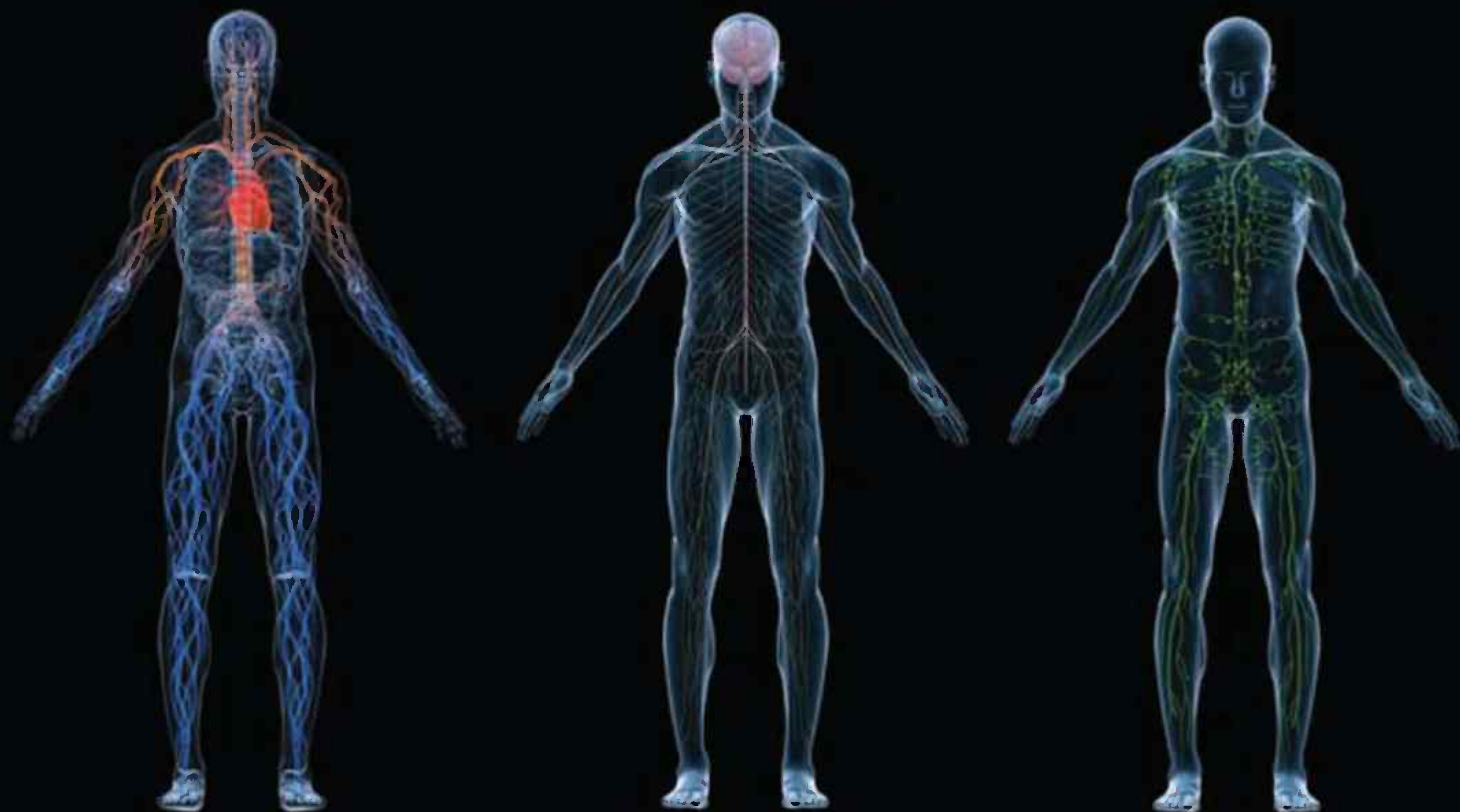
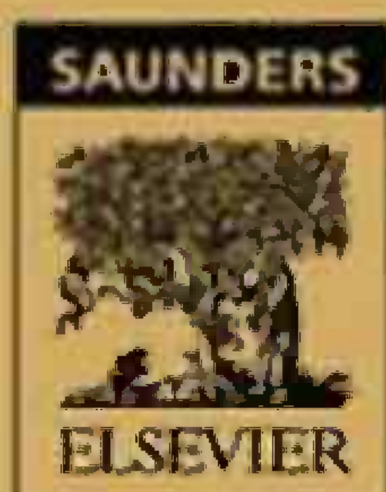
# GUYTON & HALL
# TRATADO DE FISIOLOGIA MÉDICA






HALL

TRADUÇÃO DA 12º EDIÇÃO

## AVISO LEGAL

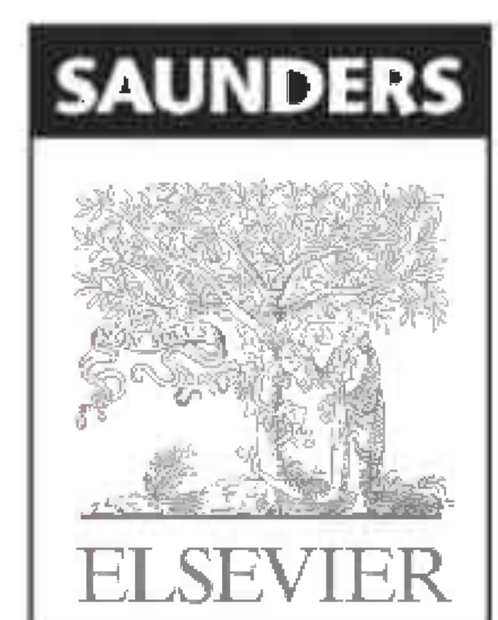
Caso esta Obra na versão impressa possua quaisquer materiais complementares, tais como: CDs e/ou DVDs ou recursos on-line, estes serão disponibilizados na versão adquirida a partir da Biblioteca Digital através do ícone "Recursos Extras" dentro da própria Biblioteca Digital.

12ª EDIÇÃO

# Tratado de Fisiologia Médica

John E. Hall, Ph.D.

Arthur C. Guyton Professor and Chair
Department of Physiology and Biophysics
Associate Vice Chancellor for Research
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi



© 2011 Elsevier Editora Ltda.
Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN: 978-85-352-4980-4

Copyright © 2011, 2006, 2000, 1996, 1991, 1986, 1981, 1976, 1966, 1961, 1956 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
This edition of Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th edition, by John E. Hall is published by arrangement with Elsevier Inc.
ISBN: 978-1-4160-4574-8

**Adaptação da Capa Original**
Folio Design Ltda.

**Editoração Eletrônica**
Rosane Guedes

**Elsevier Editora Ltda.**
Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
sac@elsevier.com.br

Conheça nosso catálogo completo: cadastre-se em www.elsevier.com.br para ter acesso a conteúdos e serviços exclusivos e receber informações sobre nossos lançamentos e promoções.

**NOTA**

O conhecimento médico está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e na terapia à base de fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada fármaco a ser administrado, para verificar a dose recomendada, o método e a duração da administração e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base na sua experiência e contando com o conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um indivíduo. Nem o editor nem o autor assumem qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas ou a propriedade originada por esta publicação.

**O Editor**

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

H184t
Hall, John E. (John Edward), 1946-
Tratado de Fisiologia Médica [recurso eletrônico] / John E. Hall ; [tradução Alcides Marinho Junior ... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2011.
recurso digital : il.

Tradução de: Textbook of medical physiology
Formato: Flash
Requisitos do sistema: Adobe Flash Player
Modo de acesso: World Wide Web
ISBN 978-85-352-4980-4 (recurso eletrônico)

1. Fisiologia humana. 2. Fisiopatologia. 3. Livros eletrônicos. I. Título.

11-6293. CDD: 612
CDU: 612
23.09.11 29.09.11 029997

# Revisão Científica e Tradução

## Revisão Científica


### Charles Alfred Esbérard (*in memoriam*)

Doutor, Livre-Docente em Fisiologia pela Universidade do Rio de Janeiro – Uni-Rio
Prof. Emérito em Fisiologia da UFES
Professor Titular em Fisiologia da Faculdade de Medicina de Petrópolis
Professor Titular em Farmacologia da Universidade Federal Fluminense – Aposentado
Professor Titular em Fisiologia da Universidade do Rio de Janeiro – Uni-Rio – Aposentado


## Tradução


**Alcides Marinho Junior**
Professor Titular de Fisiologia do Curso de Medicina e Farmácia da Universidade Iguaçu (UNIG)

**Alexandre Vianna Aldighieri Soares**
Especialista em Clínica Médica e Endocrinologia

**Andrea Delcorso**
Tradutora formada pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

**Bárbara de Alencar Leão Martins**
Médica Oncologista

**Claudia Coana**
Tradutora

**Debora Sitnik**
Residente em Clínica Médica – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

**Diego Alfaro**
Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Pós-graduado em Acupuntura pelo Instituto de Acupuntura do Rio de Janeiro

**Douglas Arthur Omena Futuro**
Médico Especialista em Ortopedia

**Fabiana Buassaly**
Médica Veterinária

**Hermínio de Mattos Filho**
Especialista em Oftalmologia pela Associação Médica Brasileira, PUC-RJ
Membro Titular do Conselho Brasileiro de Oftalmologia
Membro Internacional da Academia Americana de Oftalmologia

**Leonardo Allevato Magalhães**
Mestrando em Ciência da Motricidade Humana na Universidade Castelo Branco

**Luísa Sá Barreto Pimentel**
Mestranda em Neurofarmacologia pela UFRJ

**Manoela D'Almeida Sande**
Tradutora

**Marcela Jardim Gomes Elias**
Mestre em Farmacologia e Química Medicinal

**Maria Inês Corrêa Nascimento**
Bacharel em Letras (Tradução Bilíngue) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ)

**Michelle Gralle Botelho**
Especialista em Dermatologia pela Associação Médica Brasileira
Residência em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutorado em Química Biológica pelo Instituto de Bioquímica Médica da UFRJ

**Nelson Gomes de Oliveira**
Médico do Trabalho Aposentado da Petrobras

**Raimundo Rodrigues Santos**
Especialista em Neurologia e Neurocirurgia
Mestre em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

**Roberto Mogami**
Professor Adjunto de Radiologia da UERJ
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia
Médico Radiologista do Hospital Raphael de Paula Souza/MS

**Sergio Rachman**
Especialista em Psiquiatria pela Associação Médica Brasileira
Médico Psiquiatra do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

**Solange Castro Affeche**
Pós-Doutorado em Fisiologia Celular e Biologia Molecular pela Université Louis Pasteur, França
Doutora em Ciências (Fisiologia Humana) pela USP
Pesquisadora do Laboratório de Farmacologia do Instituto Butantan, São Paulo

**Valdir de Souza Pinto**
Mestre em Infectologia e Saúde Pública pela Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo/Instituto de Infectologia Emílio Ribas

**Vilma Ribeiro de Souza Varga**
Graduada em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
Residência Médica em Neurologia Clínica no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

À

**Minha Família**

Por seu apoio incondicional, sua paciência, compreensão e amor

A

**Arthur C. Guyton**

Por sua pesquisa criativa e inovadora
Por sua dedicação à educação
Por demonstrar alegria e gosto pela fisiologia
E por servir como exemplo e inspiração

(página deixada intencionalmente em branco)

# Prefácio

A primeira edição do *Tratado de Fisiologia Médica* foi escrita por Arthur C. Guyton há quase 55 anos. Ao contrário de muitos livros médicos importantes que frequentemente apresentam 20 autores ou mais, as primeiras oito edições deste tratado foram totalmente escritas pelo Dr. Guyton, com o surgimento previsto de cada nova edição, em período de aproximadamente 40 anos. O *Tratado de Fisiologia Médica,* publicado pela primeira vez em 1956, rapidamente se tornou *best-seller* em todo o mundo. O Dr. Guyton tinha o dom de comunicar ideias complexas de forma clara e interessante, o que tornou o estudo da fisiologia divertido. Ele escreveu o livro para ajudar os estudantes a aprender fisiologia, e não para impressionar seus colegas de profissão.

Trabalhei com o Dr. Guyton por quase 30 anos e tive o privilégio de escrever partes da 9ª e da 10ª edições. Após a trágica morte do Dr. Guyton em um acidente automobilístico, em 2003, assumi a responsabilidade de concluir a 11ª edição.

Com relação à 12ª edição do *Tratado de Fisiologia Médica,* segui a mesma meta das edições anteriores – explicar, em linguagem compreensível pelos estudantes, como os diferentes tecidos, órgãos e células do corpo humano atuam em conjunto para a manutenção da vida.

Essa tarefa foi desafiadora e estimulante, já que nosso conhecimento rapidamente crescente da fisiologia continua a elucidar novos mistérios das funções corpóreas. Avanços na fisiologia celular e molecular tornaram possível explicar muitos princípios fisiológicos na terminologia das ciências moleculares e físicas, em vez de apenas em uma série de separados e inexplicáveis fenômenos biológicos.

O *Tratado de Fisiologia Médica*, todavia, não é um livro de referência que tenta ser um compêndio dos mais recentes avanços da fisiologia. Este é um livro que continua a tradição de ser escrito para estudantes. A obra focaliza os princípios básicos da fisiologia necessários para iniciar uma carreira nas profissões das áreas da saúde, como medicina, odontologia e enfermagem, bem como de pós-graduação nas ciências biológicas e nas áreas de saúde. Ele poderá ser útil para clínicos e profissionais das áreas da saúde que desejem fazer revisão dos princípios básicos, necessários à compreensão da fisiopatologia das doenças humanas.

Tentei manter a mesma organização uniforme que se mostrou útil aos estudantes no passado e garantir suficiente abrangência do livro, a ponto de os estudantes desejarem utilizá-lo no futuro como base para suas carreiras profissionais.

Espero que este livro transmita a grandiosidade do corpo humano e de suas funções diversas e ainda estimule os alunos a estudarem a fisiologia por toda a sua carreira. A fisiologia corresponde ao elo entre as ciências básicas e a medicina. O grande encanto da fisiologia está em sua integração das funções individuais dos diferentes tecidos, órgãos e células do corpo em um todo funcional, o corpo humano. Na verdade, o corpo humano é muito mais do que a soma de suas partes, mas a vida depende, sobretudo, de sua funcionalidade total, não apenas da atuação das partes corpóreas, isoladas umas das outras.

Isso nos traz uma questão importante: como são coordenados os órgãos e os sistemas distintos para manter o funcionamento adequado de todo o corpo? Felizmente, nossos corpos são dotados de vasta rede de controles por *feedback* que alcançam os balanços necessários sem os quais não seríamos capazes de sobreviver. O termo *homeostasia* é empregado, pelos fisiologistas, para descrever esse alto nível de controle corporal interno. Nos estados patológicos, os balanços funcionais são, muitas vezes, gravemente interrompidos, prejudicando a homeostasia. Mesmo quando um só distúrbio atinge o seu limite, todo o corpo perde sua capacidade de sobrevivência. Uma das metas deste livro, portanto, é enfatizar a eficácia e a perfeição dos mecanismos de homeostasia do corpo, bem como apresentar suas funções anormais nos processos patológicos.

Outra meta é ser o mais objetivo e preciso possível. Sugestões e críticas de muitos fisiologistas, estudantes e clínicos, em todo o mundo, foram analisadas e, por fim, utilizadas para avaliar a precisão real e efetiva, bem como a harmonia do livro. Mesmo assim, erros de classificação podem ocorrer, devido à grande quantidade de informações; então, eu gostaria de pedir a todos os leitores que enviem suas anotações caso encontrem erro ou inexatidão dos dados. Assim como os fisiologistas reconhecem a importância do *feedback* para o funcionamento adequado do corpo humano, penso que o *feedback*/retorno dos lei-

tores é igualmente importante para a melhoria progressiva de um livro de fisiologia. Às muitas pessoas que já ajudaram, envio meus sinceros agradecimentos.

Uma breve explicação a respeito de alguns aspectos da 12ª edição se faz necessária. Embora muitos dos capítulos tenham sido revisados, incluindo novos princípios da fisiologia, o livro foi rigorosamente monitorado quanto à limitação de seu volume, para que ele possa ser utilizado com eficiência nos cursos de fisiologia pelos estudantes de medicina e da área da saúde. Muitas das figuras também foram reproduzidas e, atualmente, estão em cores. Além disso, foram selecionadas novas referências, principalmente, por sua descrição dos princípios fisiológicos, pela qualidade de suas próprias referências e por sua fácil acessibilidade.

As bibliografias selecionadas, ao fim de cada capítulo, contêm referências de artigos publicados nas revistas científicas mais recentes que podem ser acessadas, gratuitamente, no site da internet *PubMed*, em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/. O uso dessas referências, bem como das referências cruzadas obtidas por esse meio, pode dar ao estudante cobertura quase completa de todo o campo da fisiologia. O esforço para ser o mais conciso possível necessitou, infelizmente, uma apresentação mais simplificada e dogmática de muitos problemas fisiológicos do que se desejaria em outras circunstâncias. Contudo, a bibliografia pode ser usada para conhecer melhor as controvérsias e as perguntas, ainda sem resposta que permanecem na compreensão das diferentes funções do corpo humano, na saúde e na doença.

Outro ponto importante é o de que o texto foi impresso em dois tamanhos. O texto em corpo normal constitui a informação fisiológica fundamental, que vai ser necessária ao estudante em virtualmente todas as suas atividades e em seus estudos médicos.

O texto em tipo menor, geralmente com retícula bege, trata de vários assuntos: primeiro, informações anatômicas, químicas ou outras que são necessárias para a discussão imediata, mas que a maioria dos estudantes vai adquirir em outros cursos; segundo, informações fisiológicas com importância especial para certos campos da medicina clínica, e, terceiro, informações que serão valiosas para os estudantes que desejam estudar em maior profundidade determinados mecanismos fisiológicos.

Quero expressar meus sinceros agradecimentos a muitas pessoas que ajudaram na preparação deste livro, inclusive meus colegas do Department of Physiology and Biophysics da University of Mississippi Medical Center, que forneceram sugestões valiosas. Os docentes de nossa faculdade e uma breve descrição das pesquisas e atividades educacionais do departamento podem ser encontrados em http://physiology.umc.edu. Também estou agradecido a Stephanie Lucas e Courtney Horton Graham, por seus excelentes trabalhos de secretaria, a Michael Schenk e Walter (Kyle) Cunningham, por seus elegantes trabalhos artísticos, e a William Schmidt, Rebecca Gruliow, Frank Morales e a toda equipe da Elsevier Saunders, por sua excelência continuada de editoração e produção.

Por fim, tenho enorme dívida com o Dr. Arthur Guyton, pelo grande privilégio de ter colaborado na elaboração do *Tratado de Fisiologia Médica*, pela notável carreira na fisiologia, por sua amizade e pela inspiração conferida a todos que o conheceram.

**John E. Hall**

# Sumário


## UNIDADE I

### Introdução à Fisiologia: A Célula e Fisiologia Geral

**CAPÍTULO 1**

**Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do "Meio Interno" 3**

As Células como Unidades Vivas do Corpo 3

Líquido Extracelular – O "Meio Interno" 3

Mecanismos "Homeostáticos" dos Principais Sistemas Funcionais 4

Resumo – Automaticidade do Corpo 9

**CAPÍTULO 2**

**A Célula e suas Funções 11**

Organização da Célula 11

Estrutura Física da Célula 12

Comparação da Célula Animal com Formas Pré-celulares de Vida 18

Sistemas Funcionais da Célula 18

Locomoção Celular 24

**CAPÍTULO 3**

**Controle Genético da Síntese de Proteínas, do Funcionamento Celular e da Reprodução Celular 27**

Genes no Núcleo Celular 27

O Código do DNA no Núcleo Celular é Transferido para um Código de RNA no Citoplasma Celular – O Processo de Transcrição 29

Síntese de Outras Substâncias na Célula 35

Controle da Função do Gene e da Atividade Bioquímica nas Células 35

O Sistema Genético - DNA também Controla a Reprodução Celular 37

Diferenciação Celular 40

Apoptose – Morte Programada das Células 40

Câncer 40

## UNIDADE II

### Fisiologia da Membrana, Nervo e Músculo

**CAPÍTULO 4**

**O Transporte de Substâncias através das Membranas Celulares 45**

A Barreira Lipídica da Membrana Celular e as Proteínas de Transporte da Membrana Celular 45

Difusão 46

"Transporte Ativo" de Substâncias através das Membranas 53

**CAPÍTULO 5**

**Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação 59**

Física Básica dos Potenciais de Membrana 59

Medida do Potencial de Membrana 60

Potencial de Repouso das Membranas dos Nervos 61

Potencial de Ação dos Nervos 63

Os Papéis de Outros Íons no Potencial de Ação 66

Propagação do Potencial de Ação 67

Restabelecimento dos Gradientes Iônicos do Sódio e do Potássio após o Término do Potencial de Ação – A Importância do Metabolismo Energético 68

O Platô em Alguns Potenciais de Ação 68

Ritmicidade de Alguns Tecidos Excitáveis – Descarga Repetitiva 69

Características Especiais da Transmissão dos Sinais nos Troncos Nervosos 70

Excitação – O Processo de Geração do Potencial de Ação 70

Registro dos Potenciais de Membrana e dos Potenciais de Ação 72

**CAPÍTULO 6**

**Contração do Músculo Esquelético 73**

Anatomia Fisiológica do Músculo Esquelético 73

Mecanismo Geral da Contração Muscular 76

Mecanismo Molecular da Contração Muscular 74

Energética da Contração Muscular 80
Características da Contração do Músculo como um Todo 81

CAPÍTULO 7
**Excitação do Músculo Esquelético: Transmissão Neuromuscular e Acoplamento Excitação-Contração 87**
Transmissão dos Impulsos das Terminações Nervosas para as Fibras Musculares Esqueléticas: A Junção Neuromuscular 87
Biologia Molecular da Formação e da Liberação de Acetilcolina 90
Fármacos que Reforçam ou Bloqueiam a Transmissão na Junção Neuromuscular 90
Miastenia Graves Causa Paralisia Muscular 91
Potencial de Ação Muscular 91
Acoplamento Excitação-Contração 89

CAPÍTULO 8
**Excitação e Contração do Músculo Liso 95**
Contração do Músculo Liso 95
Controles Nervoso e Hormonal da Contração do Músculo Liso 98

UNIDADE III
O Coração

CAPÍTULO 9
**O Músculo Cardíaco; o Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas 107**
Fisiologia do Músculo Cardíaco 107
O Ciclo Cardíaco 111
Relação entre os Sons Cardíacos e o Bombeamento Cardíaco 114
Produção de Trabalho pelo Coração 114
Energia Química Necessária para a Contração Cardíaca: O Uso de Oxigênio pelo Coração 116
Regulação do Bombeamento Cardíaco 116

CAPÍTULO 10
**Excitação Rítmica do Coração 121**
O Sistema Excitatório e Condutor Especializado do Coração 121
Controle da Excitação e da Condução no Coração 124

CAPÍTULO 11
**O Eletrocardiograma Normal 129**
Características do Eletrocardiograma Normal 129
Métodos para o Registro de Eletrocardiogramas 131
Aparelho para Registro com Pena Inscritora 126
O Fluxo da Corrente em Redor do Coração durante o Ciclo Cardíaco 132
Derivações Eletrocardiográficas 133

CAPÍTULO 12
**Interpretação Eletrocardiográfica das Anormalidades do Músculo Cardíaco e do Fluxo Sanguíneo Coronariano: Análise Vetorial 137**
Princípios da Análise Vetorial dos Eletrocardiogramas 137
Análise Vetorial do Eletrocardiograma Normal 139
Eixo Elétrico Médio do QRS Ventricular – e seu Significado 142
Condições Que Causam Voltagens Anormais do Complexo QRS 145
Padrões Prolongados e Bizarros do Complexo QRS 146
Corrente de Lesão 146
Anormalidades da Onda T 150

CAPÍTULO 13
**Arritmias Cardíacas e sua Interpretação Eletrocardiográfica 153**
Ritmos Sinusais Anormais 153
Ritmos Anormais que Decorrem de Bloqueio dos Sinais Cardíacos nas Vias de Condução Intracardíacas 154
Contrações Prematuras 156
Taquicardia Paroxística 158
Fibrilação Ventricular 159
Fibrilação Atrial 162
*Flutter* Atrial 163
Parada Cardíaca 163

UNIDADE IV
A Circulação

CAPÍTULO 14
**Visão Geral da Circulação; Biofísica da Pressão, Fluxo e Resistência 167**
Características Físicas da Circulação 167
Princípios Básicos da Função Circulatória 168
Inter-relações Entre Pressão, Fluxo e Resistência 169

CAPÍTULO 15
**Distensibilidade Vascular e Funções dos Sistemas Arterial e Venoso 177**
Distensibilidade Vascular 177
Pulsações da Pressão Arterial 178
Veias e suas Funções 182

CAPÍTULO 16

**A Microcirculação e o Sistema Linfático: Trocas Capilares, Líquido Intersticial e Fluxo de Linfa 187**

Estrutura da Microcirculação e do Sistema Capilar 187

Fluxo de Sangue nos Capilares – Vasomotilidade 188

Trocas de Água, Nutrientes e Outras Substâncias entre o Sangue e o Líquido Intersticial 189

Interstício e o Líquido Intersticial 190

A Filtração do Líquido pelos Capilares É Determinada pelas Pressões Osmóticas e Hidrostáticas e Coloidais e também pelo Coeficiente de Filtração Capilar 191

Sistema Linfático 196

CAPÍTULO 17

**Controle Local e Humoral do Fluxo Sanguíneo dos Tecidos 201**

Controle Local do Fluxo Sanguíneo em Resposta às Necessidades Teciduais 201

Mecanismos de Controle do Fluxo Sanguíneo 201

Controle Humoral da Circulação 209

CAPÍTULO 18

**Regulação Nervosa da Circulação e o Controle Rápido da Pressão Arterial 213**

Regulação Nervosa da Circulação 213

O Papel do Sistema Nervoso no Controle Rápido da Pressão Arterial 217

Características Especiais do Controle Nervoso da Pressão Arterial 222

CAPÍTULO 19

**O Papel dos Rins no Controle a Longo Prazo da Pressão Arterial e na Hipertensão: O Sistema Integrado de Regulação da Pressão Arterial 225**

Sistema Rim-Líquidos Corporais para o Controle da Pressão Arterial 225

O Sistema Renina-Angiotensina: Seu Papel no Controle da Pressão Arterial 232

Resumo do Sistema Integrado e Multifacetado para a Regulação da Pressão Arterial 239

CAPÍTULO 20

**Débito Cardíaco, Retorno Venoso e suas Regulações 241**

Valores Normais para o Débito Cardíaco em Repouso e durante a Atividade 241

Controle do Débito Cardíaco pelo Retorno Venoso – Papel do Mecanismo de Frank-Starling do Coração 241

Débitos Cardíacos Patologicamente Altos ou Baixos 244

Débito Cardíaco Aumentado Causado pela Redução da Resistência Periférica Total 244

Métodos de Medida do Débito Cardíaco 252

CAPÍTULO 21

**Fluxo Sanguíneo pelos Músculos e o Débito Cardíaco durante o Exercício; a Circulação Coronariana e a Cardiopatia Isquêmica 255**

Regulação do Fluxo Sanguíneo no Músculo Esquelético durante o Exercício 255

Circulação Coronariana 258

CAPÍTULO 22

**Insuficiência Cardíaca 267**

Dinâmica Circulatória na Insuficiência Cardíaca 267

Insuficiência Cardíaca Unilateral 271

Insuficiência Cardíaca de Baixo Débito – Choque Cardiogênico 271

Edema em Pacientes com Insuficiência Cardíaca 272

Reserva Cardíaca 274

CAPÍTULO 23

**Valvas e Bulhas Cardíacas; Dinâmica dos Defeitos Cardíacos Valvulares e Congênitos 279**

Bulhas Cardíacas 279

Dinâmica Circulatória Anormal nas Valvulopatias 282

Dinâmica Circulatória Anormal nos Defeitos Cardíacos Congênitos 283

Utilização da Circulação Extracorpórea durante Cirurgias Cardíacas 286

Hipertrofia Cardíaca nas Cardiopatias Valvulares e Congênitas 286

CAPÍTULO 24

**Choque Circulatório e Fisiologia do seu Tratamento 289**

Causas Fisiológicas do Choque 289

Choque Causado por Hipovolemia – Choque Hemorrágico 290

Choque Neurogênico – Aumento da Capacidade Vascular 296

Choque Anafilático e Choque Histamínico 296

Choque Séptico 296

Fisiologia do Tratamento do Choque 297

Parada Circulatória 298

UNIDADE V

## Os Líquidos Corporais e os Rins


**CAPÍTULO 25**

**Os Compartimentos dos Líquidos Corporais: Líquidos Extracelular e Intracelular; Líquido Intersticial e Edema 303**

Entrada e Saída de Líquidos São Balanceadas nas Condições Estáveis 303

Compartimentos de Líquidos Corporais 304

Compartimento de Líquido Extracelular 305

Volume Sanguíneo 305

Constituintes dos Líquidos Extracelular e Intracelular 305

Medidas dos Volumes dos Líquidos Corpóreos nos Diferentes Compartimentos do Corpo – o Princípio Indicador-Diluição 307

Determinação do Volume de Diferentes Comporatimentos Líquidos Corporais 307

Regulação da Troca de Líquidos e Equilíbrio Osmótico Entre os Líquidos Intracelular e Extracelular 308

Princípios Básicos da Osmose e da Pressão Osmótica 296

O Equilíbrio Osmótico É Mantido entre os Líquidos Intracelular e Extracelular 310

Volume e Osmolalidade dos Líquidos Extracelular e Intracelular em Estados Anormais 311

Glicose e Outras Soluções Administradas com Objetivo Nutricional 313

Anormalidades Clínicas da Regulação do Volume de Líquidos: Hiponatremia e Hipernatremia 313

Edema: Excesso de Líquido nos Tecidos 315

Líquidos nos "Espaços em Potencial" do Corpo 319

**CAPÍTULO 26**

**Formação da Urina pelos Rins: I. Filtração Glomerular, Fluxo Sanguíneo Renal e seus Controles 321**

Múltiplas Funções dos Rins 321

Anatomia Fisiológica dos Rins 322

Micção 324

Anatomia Fisiológica da Bexiga 324

Transporte da Urina do Rim à Bexiga pelos Ureteres 327

Enchimento da Bexiga e Tônus da Parede Vesical; o Cistometrograma 327

Reflexo da Micção 327

Anormalidades da Micção 328

A Formação da Urina Resulta da Filtração Glomerular, Reabsorção Tubular e Secreção Tubular 329

Filtração Glomerular – a Primeira Etapa na Formação da Urina 330

Determinantes da FG 332

Fluxo Sanguíneo Renal 334

Controle Fisiológico da Filtração Glomerular e do Fluxo Sanguíneo Renal 336

Autorregulação da TFG e Fluxo Sanguíneo Renal 323

**CAPÍTULO 27**

**Formação da Urina pelos Rins: II. Reabsorção e Secreção Tubulares 341**

Reabsorção e Secreção pelos Túbulos Renais 341

A Reabsorção Tubular Inclui Mecanismos Passivos e Ativos 341

Reabsorção e Secreção ao Longo de Porções Diferentes do Néfron 347

Regulação da Reabsorção Tubular 353

Uso de Métodos de Depuração para Quantificar a Função Renal 358

**CAPÍTULO 28**

**Concentração e Diluição da Urina; Regulação da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular 363**

Os Rins Excretam o Excesso de Água pela Produção de Urina Diluída 363

Os Rins Conservam Água Excretando Urina Concentrada 365

Quantificação da Concentração e Diluição de Urina pelos Rins: "Água Livre" e Depurações Osmolares 372

Distúrbios da Capacidade de Concentração Urinária 373

Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular 373

Sistema de *Feedback* Osmorreceptor-ADH 374

A Importância da Sede no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular 376

Mecanismo de Apetite pelo Sal para o Controle do Volume e da Concentração de Sódio no Líquido Extracelular 379

**CAPÍTULO 29**

**Regulação Renal de Potássio, Cálcio, Fosfato e Magnésio; Integração dos Mecanismos Renais para o Controle dos Volumes do Sangue e do Líquido Extracelular 381**

Regulação da Concentração de Potássio no Líquido Extracelular e Excreção de Potássio 381

Controle da Excreção Renal de Cálcio e da Concentração de Íon Cálcio Extracelular 387

Controle da Excreção Renal de Magnésio e da Concentração do Íon Magnésio Extracelular 390

Integração dos Mecanismos Renais para o Controle do Líquido Extracelular 390
A Importância da Natriurese por Pressão e da Diurese por Pressão na Manutenção do Balanço de Sódio e Água no Corpo 391
Distribuição do Líquido Extracelular entre os Espaços Intersticiais e o Sistema Vascular 393
Fatores Nervosos e Hormonais Responsáveis pelo Aumento da Eficiência do Controle por *Feedback* do Rim-Líquidos Corporais 394
Respostas Integradas às Alterações na Ingestão de Sódio 397
Condições que Causam Grandes Aumentos dos Volumes de Sangue e de Líquido Extracelular 397
Condições que Causam Grandes Aumentos do Volume de Líquido Extracelular, mas com Volume Sanguíneo Normal 398

**CAPÍTULO 30**
**Regulação Acidobásica 401**
A Concentração do $H^+$ É Precisamente Regulada 401
Ácidos e Bases – Definições e Significados 401
Defesas contra Variações na Concentração do $H^+$: Tampões, Pulmões e Rins 402
Tamponamento de $H^+$ nos Líquidos Corporais 403
Sistema-Tampão do Bicarbonato 403
Sistema-Tampão Fosfato 405
As Proteínas São Importantes Tampões Intracelulares 405
Regulação Respiratória do Balanço Acidobásico 406
Controle Renal do Balanço Acidobásico 407
Secreção de $H^+$ e Reabsorção de $HCO_3^-$ pelos Túbulos Renais 408
A Combinação de Excesso de $H^+$ com Tampões Fosfato e Amônia no Túbulo Gera "Novo" $HCO_3^-$ 410
Quantificando a Excreção Acidobásica Renal 412
Correção Renal da Acidose – Maior Excreção de $H^+$ e Adição de $HCO_3^-$ ao Líquido Extracelular 413
Correção Renal da Alcalose – Diminuição da Secreção Tubular de $H^+$ e Aumento da Excreção de $HCO_3^-$ 414
Causas Clínicas dos Distúrbios Acidobásicos 415
Tratamento da Acidose ou da Alcalose 416
Medidas Clínicas de Análise dos Distúrbios Acidobásicos 416

**CAPÍTULO 31**
**Doenças Renais e Diuréticos 419**
Diuréticos e seus Mecanismos de Ação 419
Doenças Renais 421
Insuficiência Renal Aguda 421
Insuficiência Renal Crônica: Redução Irreversível no Número de Néfrons Funcionais 424
Distúrbios Tubulares Específicos 430
Tratamento da Insuficiência Renal por Transplante ou Diálise com um Rim Artificial 432

**UNIDADE VI**
**Células Sanguíneas, Imunidade e Coagulação Sanguínea**

**CAPÍTULO 32**
**Hemácias, Anemia e Policitemia 437**
Hemácias (Eritrócitos) 437
Anemias 444
Policitemia 445

**CAPÍTULO 33**
**Resistência do Corpo à Infecção: I. Leucócitos, Granulócitos, Sistema Monocítico-Macrofágico e Inflamação 447**
Leucócitos (Glóbulos Brancos) 447
Neutrófilos e Macrófagos Fazem a Defesa contra as Infecções 449
O Sistema Celular Monocítico-Macrofágico (Sistema Reticuloendotelial) 450
Inflamação: O Papel dos Neutrófilos e Macrófagos 452
Eosinófilos 454
Basófilos 455
Leucopenia 455
As Leucemias 456

**CAPÍTULO 34**
**Resistência do Corpo à Infecção: II. Imunidade e Imunidade Inata a Alergia 457**
Imunidade Adquirida (Adaptativa) 457
Alergia e Hipersensibilidade 467

**CAPÍTULO 35**
**Tipos Sanguíneos; Transfusão; Transplante de Tecidos e de Órgãos 469**
A Antigenicidade Causa Reações Imunes do Sangue 469
Tipos Sanguíneos ABO 469
Tipos Sanguíneos Rh 471
Transplante de Tecidos e Órgãos 471

**CAPÍTULO 36**
**Hemostasia e Coagulação Sanguínea 475**
Eventos na Hemostasia 475

Constrição Vascular 475
Mecanismo da Coagulação Sanguínea 477
Condições que Causam Sangramento Excessivo em Humanos 482
Condições Tromboembólicas no Ser Humano 483
Anticoagulantes para Uso Clínico 484
Testes de Coagulação Sanguínea 485

## UNIDADE VII

## Respiração

**CAPÍTULO 3 7**

**Ventilação Pulmonar 489**

Mecânica da Ventilação Pulmonar 489
Volumes e Capacidades Pulmonares 493
A Ventilação-Minuto É Igual à Frequência Respiratória Vezes o Volume Corrente 494
Ventilação Alveolar 495
Funções das Vias Respiratórias 496

**CAPÍTULO 38**

**Circulação Pulmonar, Edema Pulmonar, Líquido Pleural 501**

Anatomia Fisiológica do Sistema Circulatório Pulmonar 501
Pressões no Sistema Pulmonar 501
Volume Sanguíneo dos Pulmões 502
O Fluxo de Sangue pelos Pulmões e sua Distribuição 503
Efeito dos Gradientes de Pressão Hidrostática nos Pulmões sobre o Fluxo Sanguíneo Regional Pulmonar 503
Dinâmica Capilar Pulmonar 505
Líquido na Cavidade Pleural 507

**CAPÍTULO 39**

**Princípios Físicos das Trocas Gasosas; Difusão de Oxigênio e Dióxido de Carbono através da Membrana Respiratória 509**

Física da Difusão Gasosa e das Pressões Parciais dos Gases 509
As Composições do Ar Alveolar e do Ar Atmosférico São Diferentes 511
Difusão de Gases através da Membrana Respiratória 513

**CAPÍTULO 40**

**Transporte de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Sangue e nos Líquidos Teciduais 502**

Transporte de Oxigênio dos Pulmões para os Tecidos Corporais 519
Difusão do Oxigênio dos Alvéolos para o Sangue Capilar Pulmonar 519
Transporte de Dióxido de Carbono no Sangue 526
Quando o Oxigênio se Liga à Hemoglobina, o Dióxido de Carbono é Liberado (Efeito Haldane) Aumentando o Transporte de $CO_2$ 511
Proporção das Trocas Respiratórias 529

**CAPÍTULO 41**

**Regulação da Respiração 531**

Centro Respiratório 531
Controle Químico da Respiração 533
Sistema Quimiorreceptor Periférico para o Controle da Atividade Respiratória – O Papel do Oxigênio no Controle Respiratório 535
Regulação da Respiração Durante o Exercício Físico 537
Outros Fatores Influenciam a Respiração 538

**CAPÍTULO 42**

**Insuficiência Respiratória – Fisiopatologia, Diagnóstico, Terapia com Oxigênio 541**

Métodos Úteis para o Estudo das Anormalidades Respiratórias 541
Fisiopatologias de Anormalidades Pulmonares Específicas 543
Hipóxia e Terapia com Oxigênio 547
Hipercapnia – Excesso de Dióxido de Carbono nos Líquidos Corporais 548
Respiração Artificial 549

## UNIDADE VIII

## Fisiologia da Aviação, do Espaço Aéreo e do Mergulho em Alto Mar

**CAPÍTULO 43**

**Fisiologia da Aviação, das Altas Altitudes e da Fisiologia Espacial 553**

Efeitos da Baixa Pressão de Oxigênio sobre o Corpo 553
Efeitos das Forças de Aceleração sobre o Corpo em Fisiologia Aeroespacial 557
"Clima Artificial" na Espaçonave Vedada 559
Imponderabilidade no Espaço 559

**CAPÍTULO 44**

**Fisiologia de Mergulho Marítimo Profundo e Outras Condições Hiperbáricas 561**

Efeitos das Altas Pressões Parciais de Gases Individuais sobre o Organismo 561

Mergulho Autônomo (com *SCUBA: Self-contained Underwater Breathing Apparatus*) 565

Problemas Fisiológicos Especiais em Submarinos 566

Oxigenoterapia Hiperbárica 566

UNIDADE IX

**O Sistema Nervoso: A. Princípios Gerais e Fisiologia Sensorial**

**CAPÍTULO 45**

**Organização do Sistema Nervoso Central, Funções Básicas das Sinapses e Neurotransmissores 571**

Plano Geral do Sistema Nervoso 571

Principais Níveis Funcionais do Sistema Nervoso Central 573

Comparação do Sistema Nervoso com um Computador 574

Sinapses do Sistema Nervoso Central 574

Algumas Características Especiais da Transmissão Sináptica 586

**CAPÍTULO 46**

**Receptores Sensoriais e Circuitos Neuronais para o Processamento das Informações 589**

Tipos de Receptores Sensoriais e os Estímulos que Detectam 589

Transdução dos Estímulos Sensoriais em Impulsos Nervosos 590

Fibras Nervosas que Transmitem Diferentes Tipos de Sinais e sua Classificação Fisiológica 593

Transmissão de Sinais de Diferentes Intensidades pelos Tratos Nervosos – Somação Espacial e Temporal 594

Transmissão e Processamento dos Sinais em Grupamentos Neuronais 595

Instabilidade e Estabilidade de Circuitos Neuronais 599

**CAPÍTULO 47**

**Sensações Somáticas: I. Organização Geral, as Sensações de Tato e de Posição Corporal 603**

Classificação das Sensações Somáticas 603

Detecção e Transmissão das Sensações Táteis 603

Vias Sensoriais para a Transmissão dos Sinais Somáticos até o Sistema Nervoso Central 605

Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial 605

Sistema Anterolateral 605

Transmissão no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial 605

Interpretação da Intensidade do Estímulo Sensorial 611

Avaliação da Intensidade do Estímulo 612

Transmissão dos Sinais Sensoriais Menos Críticos na Via Anterolateral 613

Anatomia da Via Anterolateral 613

Alguns Aspectos Especiais da Função Somatossensorial 614

**CAPÍTULO 48**

**Sensações Somáticas: II. Dor, Cefaleia e Sensações Térmicas 617**

Tipos de Dor e suas Qualidades – Dor Rápida e Dor Lenta 617

Receptores para Dor e sua Estimulação 617

Vias Duplas para a Transmissão dos Sinais Dolorosos ao Sistema Nervoso Central 618

Sistema de Supressão da Dor ("Analgesia") no Encéfalo e na Medula Espinhal 621

Dor Referida 622

Dor Visceral 622

Algumas Anormalidades Clínicas da Dor e Outras Sensações Somáticas 624

Cefaleia 625

Sensações Térmicas 626

UNIDADE X

**O Sistema Nervoso: B. Os Órgãos Especiais dos Sentidos**

**CAPÍTULO 49**

**O Olho: I. Óptica da Visão 631**

Princípios Físicos da Óptica 631

Refração da Luz 631

Aplicação dos Princípios Refrativos às Lentes 631

Distância Focal de uma Lente 632

Formação de uma Imagem por Lente Convexa 633

Medida do Poder Refrativo de uma Lente – "Dioptria" 633

Óptica do Olho 634

Oftalmoscópio 640

Sistema de Líquidos do Olho – Líquido Intraocular 640

**CAPÍTULO 50**

**O Olho: II. Funções Receptora e Neural da Retina 645**

Anatomia e Função dos Elementos Estruturais da Retina 645

Fotoquímica da Visão 647

Visão Colorida 651

Função Neural da Retina 653

**CAPÍTULO 51**
**O Olho: III. Neurofisiologia Central da Visão 659**
Vias Visuais 659
Organização e Função do Córtex Visual 660
Padrões Neuronais de Estimulação durante Análise da Imagem Visual 662
Campos Visuais; Perimetria 663
Movimentos Oculares e seu Controle 664
Controle Autônomo da Acomodação e da Abertura Pupilar 667

**CAPÍTULO 52**
**O Sentido da Audição 671**
Membrana Timpânica e o Sistema Ossicular 671
Cóclea 672
Mecanismos Auditivos Centrais 677
Anormalidades da Audição 680

**CAPÍTULO 53**
**Os Sentidos Químicos – Gustação e Olfação 683**
Sentido da Gustação 683
Sentido da Olfação 687

**UNIDADE XI**
**O Sistema Nervoso: C.Neurofisiologia Motora e Integrativa**

**CAPÍTULO 54**
**Funções Motoras da Medula Espinhal; os Reflexos Espinhais 693**
Organização das Funções Motoras da Medula Espinhal 693
Receptores Sensoriais Musculares – Fusos Musculares e Órgãos Tendisonos de Golgi – E suas Funções no Controle Muscular 695
Reflexo Flexor e Reflexo de Retirada 700
Reflexo Extensor Cruzado 701
Inibição Recíproca e Inervação Recíproca 702
Reflexos Posturais e Locomoção 702
Reflexo de Coçar 703
Reflexos Espinhais que Provocam Espasmo Muscular 703
Reflexos Autônomos da Medula Espinhal 703
Transecção da Medula Espinhal e Choque Espinhal 704

**CAPÍTULO 55**
**Controle Cortical e do Tronco Cerebral da Função Motora 705**
Córtex Motor e Trato Corticoespinhal 705
Papel do Tronco Cerebral no Controle da Função Motora 711
Sensações Vestibulares e Manutenção do Equilíbrio 713
Funções dos Núcleos do Tronco Cerebral no Controle de Movimentos Estereotipados e Subconscientes 717

**CAPÍTULO 56**
**Contribuições do Cerebelo e dos Núcleos da Base para o Controle Motor Global 719**
O Cerebelo e suas Funções Motoras 719
Gânglios da Base – Suas Funções Motoras 728
Integração Entre as Partes do Sistema Total de Controle Motor 733

**CAPÍTULO 57**
**Córtex Cerebral, Funções Intelectuais do Cérebro, Aprendizado e Memória 735**
Anatomia Fisiológica do Córtex Cerebral 735
Funções de Áreas Corticais Específicas 736
Função do Cérebro na Comunicação – a Linguagem Aferente e a Linguagem Eferente 742
Função do Corpo Caloso e da Comissura Anterior para Transmitir Pensamentos, Memórias, Treinamento e Outras Informações entre os Dois Hemisférios Cerebrais 743
Pensamentos, Consciência e Memória 744

**CAPÍTULO 58**
**Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro – O Sistema Límbico e o Hipotálamo 749**
Sistemas de Ativação e Motivação do Cérebro 749
Sistema Límbico 752
Anatomia Funcional do Sistema Límbico; Posição-chave do Hipotálamo 752
Hipotálamo, a Principal Região para Controle do Sistema Límbico 753
Funções Específicas de Outras Partes do Sistema Límbico 757

**CAPÍTULO 59**
**Estados da Atividade Cerebral – Sono, Ondas Cerebrais, Epilepsia, Psicoses 761**
Sono 761
Epilepsia 765
Comportamento Psicótico e Demência – Papéis de Sistemas Neurotransmissores Específicos 767
Esquizofrenia – Função Possivelmente Exagerada de Parte do Sistema Dopaminérgico 767

CAPÍTULO 60

**O Sistema Nervoso Autônomo e a Medula Adrenal 771**

Organização Geral do Sistema Nervoso Autônomo 771

Anatomia Fisiológica do Sistema Nervoso Parassimpático 772

Características Básicas da Função Simpática e Parassimpática 773

Reflexos Autônomos 780

Estimulação de Órgãos Discretos em Algumas Circunstâncias e Estimulação em Massa em Outras Circunstâncias pelos Sistemas Simpático e Parassimpático 780

Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo 782

CAPÍTULO 61

**Fluxo Sanguíneo Cerebral, Líquido Cefalorraquidiano e Metabolismo Cerebral 785**

Fluxo Sanguíneo Cerebral 785

Sistema do Líquido Cefalorraquidiano 788

Metabolismo Cerebral 792

UNIDADE XII

**Fisiologia Gastrointestinal**

CAPÍTULO 62

**Princípios Gerais da Função Gastrointestinal – Motilidade, Controle Nervoso e Circulação Sanguínea 795**

Princípios Gerais da Motilidade Gastrointestinal 795

Controle Neural da Função Gastrointestinal – Sistema Nervoso Entérico 797

Tipos Funcionais de Movimentos no Trato Gastrointestinal 801

Fluxo Sanguíneo Gastrointestinal – "Circulação Esplâncnica" 802

CAPÍTULO 63

**Propulsão e Mistura dos Alimentos no Trato Alimentar 805**

Ingestão de Alimentos 805

Funções Motoras do Estômago 807

Movimentos do Intestino Delgado 810

Movimentos do Cólon 812

Outros Reflexos Autônomos que Afetam a Atividade Intestinal 814

CAPÍTULO 64

**Funções Secretoras do Trato Alimentar 815**

Princípios Gerais da Secreção no Trato Alimentar 815

Secreção de Saliva 817

Secreção Esofágica 819

Secreção Gástrica 819

Secreção Pancreática 823

Secreção da Bile pelo Fígado; Funções da Árvore Biliar 825

Secreções do Intestino Delgado 828

Regulação da Secreção do Intestino Delgado – Estímulos Locais 806

Secreção d e Muco pelo Intestino Grosso 829

CAPÍTULO 65

**Digestão e Absorção no Trato Gastrointestinal 831**

Digestão de Diversos Alimentos por Hidrólise 831

Princípios Básicos da Absorção Gastrointestinal 835

Absorção no Intestino Delgado 836

Absorção no Intestino Grosso: Formação de Fezes 839

CAPÍTULO 66

**Fisiologia dos Distúrbios Gastrointestinais 841**

Distúrbios da Deglutição e do Esôfago 841

Distúrbios do Estômago 841

Distúrbios do Intestino Delgado 843

Distúrbios do Intestino Grosso 844

Distúrbios Gerais do Trato Gastrointestinal 845

UNIDADE XIII

**Metabolismo e Termorregulação**

CAPÍTULO 67

**Metabolismo dos Carboidratos e Formação do Trifosfato de Adenosina 851**

Papel Central da Glicose no Metabolismo dos Carboidratos 852

Transporte da Glicose através da Membrana Celular 852

O Glicogênio É Armazenado no Fígado e nos Músculos 853

Liberação de Energia da Molécula de Glicose pela Via Glicolítica 854

Liberação de Energia da Glicose pela Via da Pentose Fosfato 859

Formação de Carboidratos a partir de Proteínas e Lipídios – "Gliconeogênese" 860

Glicose Sanguínea 839

CAPÍTULO 68

**Metabolismo dos Lipídios 861**

Transporte de Lipídios nos Líquidos Corporais 861

Depósitos de Gordura 864

Uso de Triglicerídeos como Fonte de Energia: Formação do Trifosfato de Adenosina 864
Regulação da Liberação de Energia dos Triglicerídeos 867
Fosfolipídios e Colesterol 868
Aterosclerose 870

**CAPÍTULO 69**
**Metabolismo das Proteínas 875**
Propriedades Básicas 875
Transporte e Armazenamento dos Aminoácidos 875
Papéis Funcionais das Proteínas Plasmáticas 877
Regulação Hormonal do Metabolismo Proteico 880

**CAPÍTULO 70**
**O Fígado como Órgão 881**
Anatomia e Fisiologia do Fígado 881
Os Sistemas Vascular e Linfático do Fígado 882
Funções Metabólicas do Fígado 883
Dosagem da Bilirrubina Biliar como um Instrumento Diagnóstico Clínico 884

**CAPÍTULO 71**
**Balanços Dietéticos; Regulação da Alimentação; Obesidade e Inanição; Vitaminas e Minerais 887**
Em Condições Estáveis a Ingestão e o Gasto Energético Estão em Equilíbrio 887
Balanços Dietéticos 887
Regulação da Ingestão Alimentar e do Armazenamento de Energia 889
Obesidade 894
Inanição, Anorexia e Caquexia 897
Inanição 897
Vitaminas 898
Metabolismo Mineral 901

**CAPÍTULO 72**
**Energética Celular e o Metabolismo Basal 905**
O Trifosfato de Adenosina (ATP) Atua no Metabolismo como "Moeda Metabólica" 905
Controle da Liberação Energética na Célula 907
Metabolismo Corporal Total e a Intensidade do Metabolismo 908
Metabolismo Energético – Fatores que Influenciam o Débito Energético 909

**CAPÍTULO 73**
**Temperatura Corporal, Regulação da Temperatura e Febre 913**
Temperaturas Corporais Normais 913
A Temperatura Corporal é Controlada pelo Balanço entre a Produção e a Perda de Calor 913
Regulação da Temperatura Corporal – O Papel do Hipotálamo 917
Anormalidades da Regulação da Temperatura Corporal 922

**UNIDADE XIV**
**Endocrinologia e Reprodução**

**CAPÍTULO 74**
**Introdução à Endocrinologia 927**
Coordenação das Funções Corporais por Mensageiros Químicos 927
Estrutura Química e Síntese de Hormônios 928
Secreção Hormonal, Transporte e Depuração de Hormônios do Sangue 931
Controle por *Feedback* da Secreção Hormonal 931
Mecanismos de Ação dos Hormônios 932
Medida das Concentrações de Hormônios no Sangue 938

**CAPÍTULO 75**
**Hormônios Hipofisários e seu Controle pelo Hipotálamo 941**
A Hipófise e sua Relação com o Hipotálamo 941
O Hipotálamo Controla a Secreção Hipofisária 942
Funções Fisiológicas do Hormônio do Crescimento 945
Hipófise Posterior e Sua Relação com o Hipotálamo 951

**CAPÍTULO 76**
**Hormônios Metabólicos da Tireoide 955**
Síntese e Secreção dos Hormônios Metabólicos Tireoidianos 955
Efeitos Fisiológicos dos Hormônios Tireoidianos 958
Regulação da Secreção de Hormônio Tireoidiano 962
Doenças da Tireoide 964

**CAPÍTULO 77**
**Hormônios Adrenocorticais 969**
Síntese e Secreção dos Hormônios Adrenocorticais 969
Funções dos Mineralocorticoides–Aldosterona 972
Possíveis Ações Não genômicas da Aldosterona e Outros Hormônios Esteroides 950
Funções dos Glicocorticoides 976
Androgênios Adrenais 983
Anormalidades da Secreção Adrenocortical 983

**CAPÍTULO 78**

**Insulina, Glucagon e *Diabetes Mellitus* 987**

A Insulina e seus Efeitos Metabólicos 987

O Glucagon e suas Funções 996

A Somatostatina Inibe a Secreção de Glucagon e de Insulina 998

Resumo da Regulação da Glicose Sanguínea 998

*Diabetes Mellitus* 999

**CAPÍTULO 79**

**Paratormônio, Calcitonina, Metabolismo de Cálcio e Fosfato, Vitamina D, Ossos e Dentes 1005**

Visão Geral da Regulação de Cálcio e Fosfato no Líquido Extracelular e no Plasma 1005

Osso e sua Relação Com o Cálcio e o Fosfato Extracelulares 1007

Vitamina D 1011

Paratormônio 1013

Calcitonina 1016

Resumo do Controle da Concentração do Cálcio Iônico 1017

Fisiopatologia do Paratormônio, da Vitamina D e da Osteopatia 1018

Fisiologia dos Dentes 1020

**CAPÍTULO 80**

**Funções Reprodutivas e Hormonais Masculinas (e Função da Glândula Pineal) 1025**

Anatomia Fisiológica dos Órgãos Sexuais Masculinos 1025

Espermatogênese 1025

Ato Sexual Masculino 1030

Testosterona e Outros Hormônios Sexuais Masculinos 1032

Anormalidades da Função Sexual Masculina 1037

Disfunção Erétil no Homem 1038

Glândula Pineal – Sua Função no Controle da Fertilidade Sazonal em Alguns Animais 1039

**CAPÍTULO 81**

**Fisiologia Feminina Antes da Gravidez e Hormônios Femininos 1041**

Anatomia Fisiológica dos Órgãos Sexuais Femininos 1041

Sistema Hormonal Feminino 1041

Ciclo Ovariano Mensal; Função dos Hormônios Gonadotrópicos 1042

Funções dos Hormônios Ovarianos – Estradiol e Progesterona 1045

Regulação do Ritmo Mensal Feminino – Interação Entre os Hormônios Ovarianos e Hipotalâmicos-Hipofisários 1050

Anormalidades da Secreção pelos Ovários 1054

O Ato Sexual Feminino 1054

Fertilidade Feminina 1055

**CAPÍTULO 82**

**Gestação e Lactação 1059**

Maturação e Fertilização do Óvulo 1059

Nutrição Inicial do Embrião 1061

Função da Placenta 1061

Fatores Hormonais na Gravidez 1063

Resposta do Corpo Materno à Gravidez 1066

Parto 1068

Lactação 1070

**CAPÍTULO 83**

**Fisiologia Fetal e Neonatal 1075**

Crescimento e Desenvolvimento Funcional do Feto 1075

Desenvolvimento dos Sistemas de Órgãos 1075

Ajustes do Bebê à Vida Extrauterina 1077

Problemas Funcionais Especiais do Recém-nascido 1080

Problemas Especiais da Prematuridade 1083

Crescimento e Desenvolvimento da Criança 1084

**UNIDADE XV**

**Fisiologia do Esporte**

**CAPÍTULO 84**

**Fisiologia do Esporte 1089**

Músculos em Exercício 1089

Respiração no Exercício 1061

O Sistema Cardiovascular no Exercício 1096

Calor Corporal no Exercício 1098

Líquidos Corporais e Sal no Exercício 1099

Drogas e Atletas 1099

A Forma Física Prolonga a Vida 1099

**Índice 1102**

(página deixada intencionalmente em branco)

UNIDADE

# I

# Introdução à Fisiologia: A Célula e Fisiologia Geral


1. Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do "Meio Interno"
2. A Célula e suas Funções
3. Controle Genético da Síntese de Proteínas, do Funcionamento Celular e da Reprodução Celular

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 1

# Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do "Meio Interno"



O objetivo da fisiologia é explicar os fatores físicos e químicos que são responsáveis pela origem, pelo desenvolvimento e pela progressão da vida. Cada tipo de vida, desde um vírus simples até a mais alta árvore ou o complicado ser humano, tem suas próprias características funcionais. Portanto, o vasto campo da fisiologia pode ser dividido em *fisiologia virótica, fisiologia bacteriana, fisiologia celular, fisiologia vegetal, fisiologia humana* e diversas outras subdivisões.

**Fisiologia Humana.** Na *fisiologia humana*, tentamos explicar as características e os mecanismos específicos do corpo humano que fazem dele um ser vivo. O próprio fato de nos mantermos vivos é o resultado de complexos sistemas de controle, porque a fome nos faz procurar por alimento e porque o medo nos faz buscar refúgio. Sensações de frio nos fazem procurar calor. Outras forças nos levam a buscar o companheirismo e a reprodução. Assim, o ser humano é, em muitos aspectos, como um autômato, e o fato de sermos seres com sensações, sentimentos e culturas é parte dessa sequência automática da vida; esses atributos especiais nos permitem existir sob condições amplamente variáveis.

## As Células como Unidades Vivas do Corpo

A unidade viva básica do organismo é a célula. Cada órgão é agregado de muitas células diferentes, mantidas unidas por estruturas de suporte intercelular.

Cada tipo de célula é especialmente adaptado para realizar uma ou algumas funções determinadas. Por exemplo, as hemácias que totalizam 25 trilhões em cada ser humano transportam oxigênio dos pulmões para os tecidos. Embora as hemácias sejam as mais abundantes que qualquer outro tipo de célula no corpo, existem cerca de 75 trilhões de células de outros tipos que realizam funções diferentes das hemácias. O corpo inteiro, portanto, contém cerca de 100 trilhões de células.

Embora as diversas células do corpo sejam acentuadamente diferentes umas das outras, todas têm certas características básicas comuns. Por exemplo, em todas as células, o oxigênio reage com carboidratos, gorduras e proteínas para liberar a energia necessária para o seu funcionamento. Os mecanismos químicos gerais de transformação de nutrientes em energia são, basicamente, os mesmos em todas as células, e todas as células liberam produtos finais de suas reações químicas nos líquidos que as banham.

Quase todas as células também têm a capacidade de reproduzir células adicionais de seu próprio tipo. Felizmente, quando células de determinado tipo são destruídas por uma ou outra causa, as células restantes do mesmo tipo, nas condições normais, geram novas células para suprir sua reposição.

## Líquido Extracelular — O "Meio Interno"

Cerca de 60% do corpo humano adulto é composto por líquidos, principalmente, uma solução aquosa de íons e outras substâncias. Embora a maior parte desse líquido esteja dentro das células e seja chamado de *líquido intracelular*, cerca de um terço se encontra nos espaços fora das células e é chamado de *líquido extracelular*. Este líquido extracelular está em movimento constante por todo o corpo. Ele é rapidamente transportado no sangue circulante e em seguida misturado no sangue pelos líquidos teciduais, por difusão, através das paredes dos capilares.

No líquido extracelular estão os íons e nutrientes necessários para manter a vida celular. Dessa forma, todas as células vivem, essencialmente, no mesmo ambiente — o líquido extracelular. Por esse motivo, o líquido extracelular é, também, chamado de *meio interno* do corpo, ou *milieu intérieur*, termo introduzido, há mais de 100 anos, pelo grande fisiologista francês do século XIX, Claude Bernard.

As células podem viver, crescer e executar suas funções especiais enquanto as concentrações adequadas de oxigênio, glicose, íons, aminoácidos, lipídios e outros constituintes estiverem disponíveis nesse ambiente interno.

**Diferenças entre os Líquidos Extracelular e Intracelular.** O líquido extracelular contém grandes quantidades de *sódio, cloreto* e *íons bicarbonato* mais os nutrientes para as células, como *oxigênio, glicose, ácidos graxos* e *aminoácidos*. Também contém *dióxido de carbono* que é transportado das células para os pulmões para ser excretado, além de outros produtos de excreção celulares, que são transportados para os rins para serem eliminados.

O líquido intracelular difere significativamente do líquido extracelular; por exemplo, ele contém grandes quantidades de *íons potássio, magnésio* e *fosfato*, em vez dos íons sódio e cloreto, encontrados no líquido extracelular. Mecanismos especiais para o transporte de íons, através das membranas celulares, mantêm as diferenças de concentração iônicas entre os líquidos extracelulares e intracelulares. Esses processos de transporte serão discutidos no Capítulo 4.

## Mecanismos "Homeostáticos" dos Principais Sistemas Funcionais

### Homeostasia

O termo *homeostasia* é usado, pelos fisiologistas, para definir a *manutenção de condições quase constantes no meio interno*. Todos os órgãos e tecidos do corpo humano executam funções que contribuem para manter essas condições relativamente constantes. Por exemplo, os pulmões proveem oxigênio ao líquido extracelular para repor o oxigênio utilizado pelas células, os rins mantêm constantes as concentrações de íons e o sistema gastrointestinal fornece os nutrientes.

Grande parte deste texto trata da maneira pela qual cada órgão ou tecido contribui para a homeostasia. Para começar essa discussão, os diferentes sistemas funcionais do corpo e suas contribuições para a homeostasia são esboçados neste capítulo; depois, delinearemos, brevemente, a teoria básica dos sistemas de controle do organismo que permitem que os sistemas funcionais operem em suporte um do outro.

### Sistema de Transporte e de Mistura do Líquido Extracelular — O Sistema Circulatório do Sangue

O líquido extracelular é transportado para todas as partes do corpo em dois estágios. O primeiro é a movimentação do sangue pelo corpo, nos vasos sanguíneos, e o segundo é a movimentação de líquido entre os capilares sanguíneos e os *espaços intercelulares* entre as células dos tecidos.

A Figura 1-1 mostra esquematicamente a circulação sanguínea. Todo o sangue na circulação percorre todo o circuito circulatório, em média, uma vez a cada minuto, quando o corpo está em repouso e até por seis vezes por minuto, quando a pessoa está extremamente ativa.

Quando o sangue passa pelos capilares sanguíneos, também ocorre troca contínua do líquido extracelular entre a parte plasmática do sangue e o líquido intersticial

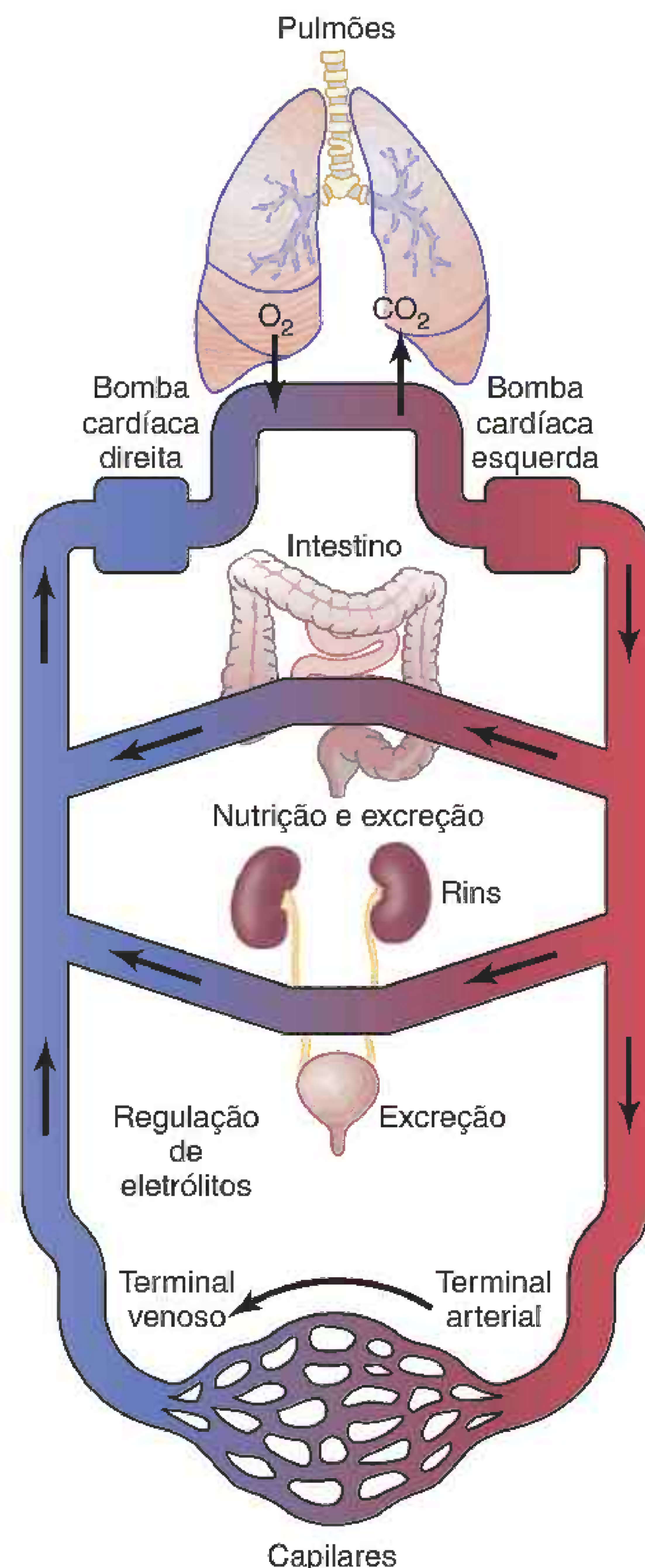



**Figura 1-1** Organização geral do sistema circulatório.

que preenche os espaços intercelulares. Esse processo é mostrado na Figura 1-2. As paredes dos capilares são permeáveis à maioria das moléculas no plasma do sangue, com exceção das grandes moléculas das proteínas plasmáticas demasiado grandes para passar com facilidade através dos capilares. Portanto, grandes quantidades de líquido e de seus constituintes dissolvidos *se difundem* em ambas as direções, entre o sangue e os espaços dos tecidos, como mostrado pelas setas. Esse processo de difusão é causado pelo movimento cinético das moléculas no plasma e no líquido intersticial. Isto é, o líquido e as moléculas dissolvidas estão em movimento contínuo, em todas as direções no plasma e no líquido nos espaços intercelulares, bem como através dos poros capilares. Poucas células estão localizadas a mais de 50 micrômetros de um capilar, o que assegura a difusão de qualquer substância dos capilares para as células em poucos segundos. Assim, o líquido extracelular, em todas as partes do corpo — tanto no plasma quanto no fluido intersticial — está continuamente sendo misturado, mantendo homogeneidade quase completa do líquido extracelular no corpo.

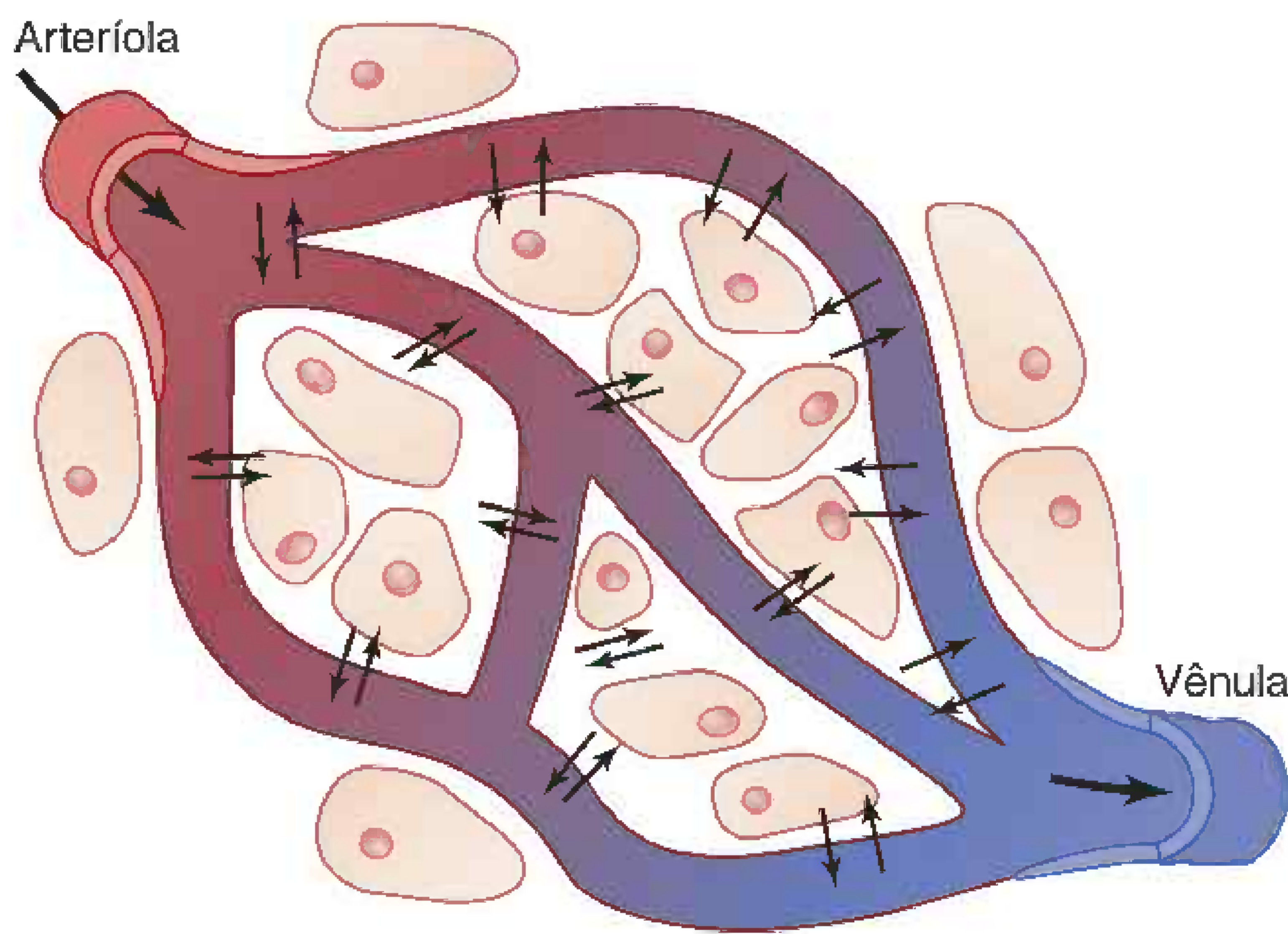



**Figura 1-2** Difusão de fluido e de constituintes dissolvidos, através das paredes dos capilares e dos espaços intersticiais.

## Origem dos Nutrientes do Fluido Extracelular

**Sistema Respiratório.** A Figura 1-1 mostra que a cada vez que o sangue passa pelo corpo, ele flui também pelos pulmões. O sangue capta, nos alvéolos, o *oxigênio* necessário para as células. A membrana entre os alvéolos e o lúmen dos capilares pulmonares, a *membrana alveolar*, tem apenas 0,4 a 2,0 micrômetros de espessura, e o oxigênio se difunde, rapidamente, por movimento molecular, pelos poros dessa membrana, para o sangue da mesma maneira que a água e os íons se difundem através das paredes dos capilares dos tecidos.

**Trato Gastrointestinal.** Grande parte do sangue bombeado pelo coração também flui através das paredes do trato gastrointestinal. Aí, diferentes nutrientes dissolvidos, incluindo *carboidratos, ácidos graxos* e *aminoácidos*, são absorvidos, do alimento ingerido para o líquido extracelular no sangue.

**Fígado e Outros Órgãos que Realizam Funções Primordialmente Metabólicas.** Nem todas as substâncias absorvidas pelo trato gastrointestinal podem ser usadas na forma absorvida pelas células. O fígado altera, quimicamente, muitas dessas substâncias para formas mais utilizáveis, e outros tecidos do corpo — células adiposas, mucosa gastrointestinal, rins e glândulas endócrinas — contribuem para modificar as substâncias absorvidas ou as armazenam até que sejam necessárias. O fígado também elimina alguns resíduos produzidos no organismo e substâncias tóxicas que são ingeridos.

**Sistema Musculoesquelético.** Como o sistema musculoesquelético contribui para a homeostasia? A resposta é óbvia e simples: Se não existissem os músculos, o corpo não poderia se mover para o local adequado, no devido tempo, para obter os alimentos necessários para a nutrição. O sistema musculoesquelético também proporciona mobilidade para proteção contra ambientes adversos, sem a qual todo o organismo com seus mecanismos homeostáticos poderia ser instantaneamente destruído.

## Remoção dos Produtos Finais do Metabolismo

**Remoção do Dióxido de Carbono pelos Pulmões.** Ao mesmo tempo em que o sangue capta o oxigênio nos pulmões, o *dióxido de carbono* é liberado do sangue para os alvéolos pulmonares; o movimento respiratório do ar para dentro e para fora dos pulmões carrega o dióxido de carbono para a atmosfera. O dióxido de carbono é o mais abundante de todos os produtos finais do metabolismo.

**Rins.** A passagem do sangue pelos rins remove do plasma a maior parte das outras substâncias, além do dióxido de carbono, que não são necessárias para as células. Essas substâncias incluem diferentes produtos finais do metabolismo celular, tais como a ureia e o ácido úrico; também incluem o excesso de íons e de água dos alimentos que podem ter se acumulado no líquido extracelular.

Os rins realizam sua função primeiramente por filtrar grandes quantidades de plasma através dos glomérulos para os túbulos e depois reabsorve para o sangue aquelas substâncias necessárias ao corpo, tais como glicose, aminoácidos, quantidades adequadas de água e muitos dos íons. A maioria das outras substâncias que não são necessárias para o organismo, principalmente os produtos metabólicos finais como a ureia, é pouco reabsorvida e passa pelos túbulos renais para a urina.

**Trato Gastrointestinal.** O material não digerido que entra no trato gastrointestinal e parte dos resíduos não aproveitáveis do metabolismo são eliminados nas fezes.

**Fígado.** Entra as funções do fígado está a desintoxicação ou a remoção de muitas drogas e químicas que são ingeridas. O fígado secreta várias dessas perdas em bile para ser, por fim, eliminadas nas fezes.

## Regulação das Funções Corporais

**Sistema Nervoso.** O sistema nervoso é composto de três partes principais: a *parte de aferência sensorial*, o *sistema nervoso central* (ou *parte integrativa*) e a *parte de eferência motora*. Os receptores sensoriais detectam o estado do corpo ou o estado do meio ambiente. Por exemplo, os receptores na pele informam o organismo quando um objeto toca a pele em qualquer ponto. Os olhos são órgãos sensoriais que dão a imagem visual do ambiente. Os ouvidos também são órgãos sensoriais. O sistema nervoso central é composto do cérebro e da medula espinhal. O cérebro pode armazenar informações, gerar pensamentos, criar ambição e determinar as reações do organismo em resposta às sensações. Os sinais apropriados são, então, transmitidos através da eferência motora do sistema nervoso para executar os desígnios da pessoa.

Um importante segmento do sistema nervoso é chamado de *sistema autônomo*. Ele opera em um nível subconsciente e controla muitas funções dos órgãos internos, incluindo o nível de atividade de bombeamento pelo coração, movimentos do trato gastrointestinal e secreção de muitas das glândulas do corpo.

**Sistema Hormonal.** Existem no corpo oito principais *glândulas endócrinas* que secretam substâncias químicas chamadas *hormônios*. Os hormônios são transportados no líquido extracelular para todas as partes do corpo para participar da regulação da função celular. Por exemplo, o *hormônio da tireoide* aumenta a velocidade da maioria das reações químicas em todas as células, contribuindo assim para estabelecer o ritmo da atividade corporal. A *insulina* controla o metabolismo da glicose; *hormônios adrenocorticoides* controlam o metabolismo dos íons sódio, potássio, e o metabolismo proteico; e o *hormônio paratireóideo* controla o cálcio e o fosfato dos ossos. Assim, os hormônios formam um sistema para a regulação que complementa o sistema nervoso. O sistema nervoso regula muitas atividades musculares e secretórias do organismo, enquanto o sistema hormonal regula muitas funções metabólicas.

### Proteção do Corpo

**Sistema Imune.** O sistema imune é composto pelos glóbulos brancos, pelas células teciduais derivadas dos glóbulos brancos, pelo timo, pelos linfonodos e pelos vasos linfáticos que protegem o corpo contra patógenos, como as bactérias, os vírus, os parasitas e os fungos. O sistema imune supre o corpo com mecanismo que lhe permite (1) distinguir suas próprias células das células e substâncias estranhas e (2) destruir os invasores por *fagocitose* ou pela produção de *leucócitos sensibilizados*, ou por proteínas especializadas (p. ex., *anticorpos*) que destroem ou neutralizam os invasores.

**Sistema Integumentar.** A pele e seus diversos apêndices (fâneros), incluindo os pelos, as unhas, as glândulas e várias outras estruturas, cobrem, acolchoam e protegem os tecidos e os órgãos do corpo e, em geral, formam o limite entre o meio interno do corpo e o mundo externo. O sistema integumentar é também importante na regulação da temperatura corporal e na excreção das escórias, criando a interface sensorial entre o corpo e seu ambiente externo. A pele, em geral, representa cerca de 12% a 15% do peso corporal.

### Reprodução

Às vezes, a reprodução não é considerada uma função homeostática. Entretanto, ela realmente contribui para a homeostasia através da geração de novos seres em substituição dos que estão morrendo. Isto pode parecer um uso pouco rigoroso do termo *homeostasia*, mas ilustra, em última análise, que essencialmente todas as estruturas do corpo são organizadas para manter a automaticidade e a continuidade da vida.

## Sistemas de Controle do Corpo

O corpo humano tem milhares de sistemas de controle. O mais intrincado deles é o sistema de controle genético que opera em todas as células para o controle das funções intra e extracelular. Esse assunto é discutido no Capítulo 3.

Muitos outros sistemas de controle operam *dentro dos órgãos* para controlar funções de partes individuais desses órgãos; outros ainda operam por todo o corpo *para controlar as inter-relações entre os órgãos*. Por exemplo, o sistema respiratório, operando em associação com o sistema nervoso, regula a concentração de dióxido de carbono no líquido extracelular. O fígado e o pâncreas regulam a concentração de glicose no líquido extracelular, e os rins regulam as concentrações de hidrogênio, sódio, potássio, fosfato e de outros íons no líquido extracelular.

### Exemplos de Mecanismos de Controle

**Regulação das Concentrações de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Líquido Extracelular.** Pelo fato de o oxigênio ser uma das principais substâncias necessárias para as reações químicas nas células, o organismo dispõe de mecanismo especial de controle para manter a concentração de oxigênio quase constante no líquido extracelular. Esse mecanismo depende, principalmente, das características químicas da *hemoglobina*, presente em todas as hemácias. A hemoglobina combina-se com o oxigênio, durante a passagem do sangue pelos pulmões. Quando o sangue passa pelos capilares dos tecidos, a hemoglobina, devido à sua alta afinidade química pelo oxigênio, não o libera para o líquido tecidual se já houver oxigênio demais no local. Mas, se a concentração de oxigênio estiver baixa demais, a quantidade suficiente é liberada para restabelecer a concentração adequada. Portanto, a regulação da concentração de oxigênio nos tecidos depende, principalmente, das características químicas da própria hemoglobina. Essa regulação é chamada de *função de tamponamento do oxigênio pela hemoglobina*.

A concentração de dióxido de carbono no líquido extracelular é regulada de forma muito diferente. O dióxido de carbono é o principal produto final das reações oxidativas nas células. Se todo o dióxido de carbono, formado nas células, se acumulasse continuamente nos líquidos teciduais, todas as reações que fornecem energia às células cessariam. Porém, concentração mais alta que o normal de dióxido de carbono no sangue *excita o centro respiratório*, fazendo com que a pessoa respire rápida e profundamente. Isso aumenta a expiração de dióxido de carbono e, portanto, remove o excesso do gás do sangue e dos líquidos teciduais. Este processo continua até que a concentração volte ao normal.

**Regulação da Pressão Sanguínea Arterial.** Vários sistemas contribuem para a regulação da pressão sanguínea arterial. Um deles, o *sistema barorreceptor*, é simples e excelente exemplo de mecanismo de controle de ação rápida. Nas paredes da região de bifurcação das artérias carótidas, no pescoço e também no arco da aorta, no tórax, encontram-se vários receptores nervosos, chamados *barorreceptores*, estimulados pelo estiramento da parede arterial. Quando a pressão arterial sobe demais,

os barorreceptores enviam salvas de impulsos nervosos para o tronco cerebral. Aí, esses impulsos inibem o *centro vasomotor* que, por sua vez, diminui o número de impulsos transmitidos por esse centro, por meio do sistema nervoso simpático, para o coração e vasos sanguíneos. A redução desses impulsos ocasiona a diminuição da atividade de bombeamento do coração e, também, a dilatação dos vasos sanguíneos periféricos, permitindo o aumento do fluxo sanguíneo pelos vasos. Ambos os efeitos diminuem a pressão arterial, trazendo-a de volta ao valor normal.

Inversamente, pressão arterial abaixo do normal reduz o estímulo dos receptores de estiramento, permitindo ao centro vasomotor atividade mais alta, causando, assim, vasoconstrição e aumento do bombeamento cardíaco, com elevação da pressão arterial de volta ao normal.

### Faixas Normais e Características Físicas de Importantes Constituintes do Líquido Extracelular

A Tabela 1-1 relaciona alguns dos constituintes e as características físicas mais importantes do líquido extracelular e seus valores normais, faixas normais e limites máximos tolerados sem causar óbito. Observe como é estreita a faixa normal de cada um. Valores fora dessas faixas são, em geral, causados por doenças.

Mais importantes são os limites além dos quais as anormalidades podem causar a morte. Por exemplo, aumento da temperatura corpórea de apenas 11°F (7°C) acima da normal pode levar a círculo vicioso de aumento do metabolismo celular que destrói as células. Observe também a estreita faixa do balanço no corpo, com valor normal de pH de 7,4 e valores letais com apenas 0,5 unidade de pH acima ou abaixo do normal. Outro fator importante é a concentração de íons potássio, pois quando ela cai para menos de um terço da normal, o indivíduo provavelmente apresenta paralisia em consequência da incapacidade dos nervos de conduzir impulsos. Alternativamente, se a concentração de íons potássio aumentar para duas ou mais vezes em relação à normal, provavelmente o músculo cardíaco será gravemente deprimido. Também, quando a concentração de íons cálcio cai abaixo da metade da normal, o indivíduo provavelmente apresentará contração tetânica dos músculos do corpo por causa da geração espontânea de excesso de impulsos nervosos nos nervos periféricos. Quando a concentração de glicose cai abaixo da metade da normal, o indivíduo, geralmente, desenvolve irritabilidade mental extrema e, às vezes, até mesmo convulsões.

Esses exemplos devem dar uma ideia da necessidade e da extrema importância do grande número de sistemas de controle que mantêm o corpo funcionando na saúde; a ausência de qualquer um desses controles pode resultar em mau funcionamento sério do corpo ou em morte.

## Características dos Sistemas de Controle

Os exemplos mencionados anteriormente de mecanismos de controle homeostáticos são apenas alguns dos milhares que existem no corpo, todos os quais com certas características em comum. Essas características são explicadas nesta seção.

### Natureza de *Feedback* Negativo da Maioria dos Sistemas de Controle

A maioria dos sistemas de controle do organismo age por *feedback negativo*, o que pode ser bem explicado pela revisão de alguns dos sistemas de controle homeostáticos mencionados antes. Na regulação da concentração de dióxido de carbono, a alta concentração do gás no líquido extracelular aumenta a ventilação pulmonar. Isso, por sua vez, diminui a concentração de dióxido de carbono no líquido extracelular, pois os pulmões eliminam maiores quantidades de dióxido de carbono do organismo. Em outras palavras, a alta concentração de dióxido de carbono desencadeia eventos que diminuem a concentração até a normal, o que é *negativo* para o estímulo inicial. Inversamente,

**Tabela 1-1** Constituintes Importantes e Características Físicas do Fluido Extracelular

| | Valor Normal | Faixa Normal | Limite Aproximado não Letal em Curto Prazo | Unidade |
|---|---|---|---|---|
| Oxigênio | 40 | 35-45 | 10-1.000 | mmHg |
| Dióxido de carbono | 40 | 35-45 | 5-80 | mmHg |
| Íon sódio | 142 | 138-146 | 115-175 | mmol/L |
| Íon potássio | 4,2 | 3,8-5,0 | 1,5-9,0 | mmol/L |
| Íon cálcio | 1,2 | 1,0-1,4 | 0,5-2,0 | mmol/L |
| Íon cloreto | 108 | 103-112 | 70-130 | mmol/L |
| Íon bicarbonato | 28 | 24-32 | 8-45 | mmol/L |
| Glicose | 85 | 75-95 | 20-1.500 | mg/dL |
| Temperatura corpórea | 98,4 (37,0) | 98-98,8 (37,0) | 65-110 (18,3-43,3) | °F (°C) |
| Ácido-básico | 7,4 | 7,3-7,5 | 6,9-8,0 | pH |

a queda na concentração de dióxido de carbono produz *feedback* para aumentar a concentração. Essa resposta também é negativa em relação ao estímulo inicial.

Nos mecanismos de regulação da pressão arterial, a pressão elevada causa uma série de reações que promovem a redução da pressão, ou pressão baixa faz com que uma série de reações promova a elevação da pressão. Em ambos os casos, esses efeitos são negativos em relação ao estímulo inicial.

Portanto, em geral, se algum fator se torna excessivo ou deficiente, um sistema de controle inicia um *feedback negativo* que consiste em série de alterações que restabelecem o valor médio do fator, mantendo, assim, a homeostasia.

**"Ganho" do Sistema de Controle.** O grau de eficiência com que um sistema de controle mantém as condições constantes é determinado pelo *ganho* do *feedback* negativo. Por exemplo, vamos assumir que grande volume de sangue seja transfundido em pessoa cujo sistema de controle de pressão pelo barorreceptor não esteja funcionando, e a pressão arterial sobe do nível normal, de 100 mmHg, para 175 mmHg. Então, suponhamos que o mesmo volume de sangue seja injetado na mesma pessoa, quando o sistema barorreceptor estiver funcionando, e, desta vez, a pressão sobe por apenas 25 mmHg. Assim, o sistema de controle por *feedback* provocou "correção" de −50 mmHg — ou seja, de 175 mmHg para 125 mmHg. Permanece aumento de pressão de +25 mmHg, chamado de "erro", o que significa que o sistema de controle não é 100% eficaz na prevenção da alteração. O ganho do sistema é, então, calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Ganho} = \frac{\text{Correção}}{\text{Erro}}$$

Portanto, no exemplo do sistema barorreceptor, a correção é de −50 mmHg e o erro remanescente é de +25 mmHg. Assim, o ganho do sistema barorreceptor de uma pessoa, para o controle da pressão arterial, é −50 divididos por +25, ou −2. Ou seja, distúrbio que aumenta ou diminui a pressão arterial o faz com apenas um terço da que ocorreria se esse sistema de controle não estivesse presente.

Os ganhos de alguns outros sistemas de controle fisiológicos são muito maiores do que o do sistema barorreceptor. Por exemplo, o ganho do sistema que controla a temperatura interna do corpo, quando a pessoa é exposta a clima moderadamente frio, é de aproximadamente −33. Portanto, o sistema de controle da temperatura é muito mais eficiente do que o sistema barorreceptor de controle da pressão.

## O *Feedback* Positivo Pode, Às Vezes, Causar Círculos Viciosos e Morte

Podemos perguntar: por que, essencialmente, a maioria dos sistemas de controle do organismo opera por *feedback* negativo ao invés de por *feedback* positivo? Se considerarmos a natureza do *feedback* positivo imediatamente percebemos que o *feedback* positivo não leva à estabilidade mas sim à instabilidade e, em alguns casos, à morte.

A Figura 1-3 mostra exemplo no qual pode ocorrer a morte por *feedback* positivo. Essa figura representa a eficácia do bombeamento cardíaco, mostrando que o coração de ser humano saudável bombeia cerca de 5 litros de sangue por minuto. Se a pessoa, subitamente, perde 2 litros de sangue, a quantidade de sangue no corpo cai para nível muito baixo, insuficiente para que o coração bombeie eficientemente. Em consequência, a pressão arterial cai e o fluxo de sangue para o músculo cardíaco pelos vasos coronários diminui. Isso resulta em enfraquecimento do coração, diminuindo ainda mais o bombeamento, com mais diminuição do fluxo sanguíneo coronariano e, ainda mais, enfraquecimento do coração; o ciclo se repete várias vezes até que ocorra a morte. Observe que cada ciclo no *feedback* resulta em maior enfraquecimento do coração. Em outras palavras, o estímulo inicial causa mais estímulo, que é o *feedback positivo*.

O *feedback* positivo é mais conhecido como "círculo vicioso", mas um *feedback* positivo moderado pode ser superado pelos mecanismos de controle de *feedback* negativo do corpo, e o círculo vicioso não se desenvolve. Por exemplo, se a pessoa do exemplo mencionado antes tivesse sangrado apenas 1 litro em vez de 2 litros, os mecanismos normais de *feedback* negativo para controle do débito cardíaco e da pressão arterial superariam o *feedback* positivo, e a pessoa se recuperaria, conforme mostra a curva pontilhada da Figura 1-3.

**O *Feedback* Positivo Pode, Às Vezes, Ser Útil.** Em alguns casos, o corpo usa o *feedback* positivo em seu favor. A coagulação sanguínea é exemplo de uso útil do *feedback* positivo. Quando um vaso sanguíneo se rompe e começa a se formar um coágulo, múltiplas enzimas, cha-

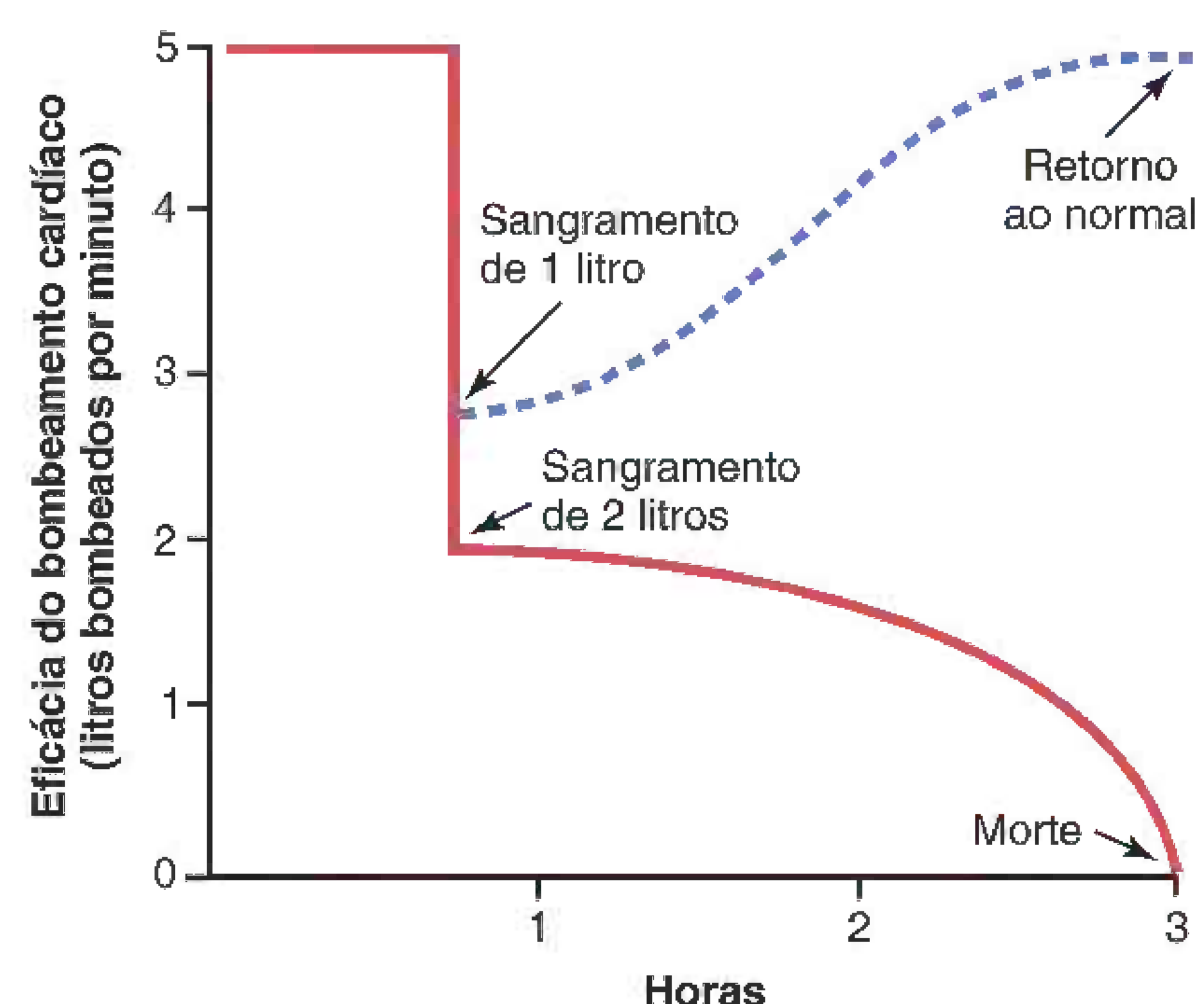



**Figura 1-3** Recuperação do bombeamento cardíaco causado por *feedback negativo* após remoção de 1 litro de sangue da circulação. A morte é causada por *feedback positivo* quando 2 litros de sangue são removidos.

madas de *fatores de coagulação*, são ativadas no interior do próprio coágulo. Algumas dessas enzimas agem sobre outras enzimas inativas no sangue imediatamente adjacente, causando assim mais coagulação sanguínea. Esse processo continua até que o orifício no vaso seja fechado, e o sangramento cesse. Ocasionalmente, esse mecanismo pode sair do controle e causar a formação de coágulos indesejados. Na verdade, é isso que inicia a maioria dos ataques cardíacos agudos, causados por coágulo que começa na superfície interna de placa aterosclerótica em artéria coronária e cresce até a obstrução dessa artéria.

O parto é outro caso em que o *feedback* positivo desempenha papel valioso. Quando as contrações uterinas ficam suficientemente fortes para que a cabeça do bebê comece a empurrar o colo uterino, o estiramento do colo envia sinais através do músculo uterino para o corpo do útero, causando contrações ainda mais fortes. Assim, as contrações uterinas estiram o colo, e esse estiramento causa contrações mais intensas. Quando este processo fica suficientemente poderoso, o bebê nasce. Se não forem suficientemente poderosas, as contrações cessam e somente após alguns dias elas recomeçam.

Outro uso importante do *feedback* positivo é na geração de sinais nervosos. Quando a membrana de fibra nervosa é estimulada, ocorre ligeiro vazamento de íons sódio, pelos canais de sódio, na membrana do nervo, para o interior da fibra. Os íons sódio que entram na fibra mudam então o potencial da membrana, o que, por sua vez, causa maior abertura dos canais, mais alteração de potencial e ainda maior abertura de canais, e assim por diante. Assim, o leve vazamento se torna explosão de sódio que entra na fibra nervosa, criando o potencial de ação do nervo. Esse potencial de ação, por sua vez, faz com que a corrente elétrica flua ao longo da fibra, tanto no exterior quanto no interior dela, dando início a outros potenciais de ação. Esse processo continua ininterruptamente até que o sinal nervoso chegue à extremidade da fibra.

Nos casos em que o *feedback* positivo é útil, o próprio *feedback* positivo é parte de processo geral de *feedback* negativo. Por exemplo, no caso de coagulação sanguínea, o processo de coagulação por *feedback* positivo é processo de *feedback* negativo para a manutenção do volume normal de sangue. Também, o *feedback* positivo que causa sinais nervosos permite que os nervos participem de milhares de sistemas de controle nervosos por *feedback* negativo.

## Tipos Mais Complexos de Sistemas de Controle — Controle Adaptativo

Mais adiante neste livro, quando estivermos estudando o sistema nervoso, veremos que este sistema contém grande número de mecanismos de controle interconectados. Alguns são simples sistemas de *feedback*, parecidos com os que já foram discutidos. Muitos não o são. Por exemplo, alguns movimentos do corpo ocorrem tão rapidamente que não há tempo suficiente para que os sinais nervosos percorram todo o caminho da periferia do corpo até o cérebro e, então, novamente voltem à periferia para controlar o movimento. Portanto, o cérebro usa o princípio, chamado de *controle por feed-forward*, para provocar as necessárias contrações musculares. Isto é, os sinais nervosos sensoriais das partes que se movem informam o cérebro se o movimento é realizado corretamente. Se não, o cérebro corrige os sinais de *feed-forward* que envia aos músculos na *próxima* vez que o movimento for necessário. Se maiores correções forem ainda necessárias, elas serão feitas nos movimentos subsequentes. Isto é chamado de *controle adaptativo*. O controle adaptativo, de certa forma, é um *feedback* negativo retardado.

Dessa forma, pode-se perceber o quanto podem ser complexos os sistemas corporais de controle de *feedback*. A vida de uma pessoa depende de todos eles. Portanto, grande parte deste livro é dedicada à discussão destes mecanismos vitais.

## Resumo — Automaticidade do Corpo

A finalidade deste capítulo é a de destacar, em primeiro lugar, a organização geral do corpo e, em segundo lugar, os meios pelos quais as diferentes partes do corpo operam em harmonia. Em suma, o corpo é na verdade *uma sociedade de cerca de 100 trilhões de células*, organizadas em estruturas funcionais distintas, algumas das quais são chamadas de *órgãos*. Cada estrutura funcional contribui com sua parcela para a manutenção das condições homeostáticas no líquido extracelular que é chamado de *meio interno*. Enquanto as condições normais forem mantidas nesse meio interno, as células do corpo continuam vivendo e funcionando adequadamente. Cada célula se beneficia da homeostasia e contribui com sua parcela para a sua manutenção. Essa interação recíproca proporciona a automaticidade contínua do corpo, até que um ou mais sistemas funcionais percam sua capacidade de contribuir com sua parcela da função. Quando isso acontece, todas as células do corpo sofrem. Disfunção extrema leva à morte; disfunção moderada leva à doença.

## Referências


Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions, *Am Sci* 60:608, 1972.

Bernard C: *Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants*, Springfield, IL, 1974, Charles C Thomas.

Cannon WB: *The Wisdom of the Body*, New York, 1932, WW Norton.

Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H1209, 2007.

Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity, *Science* 295:1664, 2002.

Danzler WH, editor: *Handbook of Physiology, Sec 13: Comparative Physiology*, Bethesda, 1997, American Physiological Society.

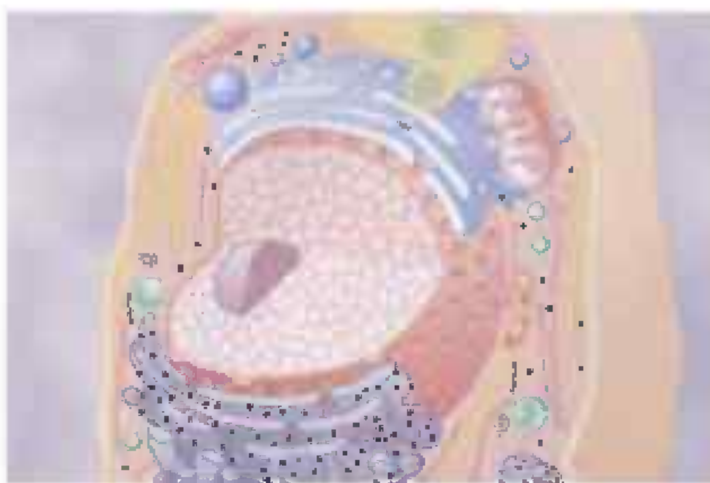
DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.

Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view, *Science* 288:100, 2000.

Garland T Jr, Carter PA: Evolutionary physiology, *Annu Rev Physiol* 56:579, 1994.

Gao Q, Horvath TL: Neuronal control of energy homeostasis, *FEBS Lett* 582:132, 2008.
Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*, Philadelphia, 1980, WB Saunders.
Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Cardiac Output and Its Regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Dynamics and Control of the Body Fluids*, Philadelphia, 1975, WB Saunders.
Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony, *J Clin Invest* 116:1767, 2006.
Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems, *Nat Rev Neurosci* 5:13, 2004.
Orgel LE: The origin of life on the earth, *Sci Am* 271:76, 1994.
Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation, *J Clin Invest* 118:3820, 2008.
Smith HW: *From Fish to Philosopher*, New York, 1961, Doubleday.
Tjian R: Molecular machines that control genes, *Sci Am* 272:54, 1995.

# A Célula e suas Funções



Cada um dos 100 trilhões de células do ser humano é estrutura viva que pode sobreviver por meses ou vários anos, desde que os líquidos que as banham contenham os nutrientes adequados. Para compreender a função dos órgãos e de outras estruturas do corpo, é essencial que primeiro entendamos a organização básica da célula e as funções das partes que a compõem.

## Organização da Célula

A célula típica, observada por microscopia óptica, é mostrada na Figura 2-1. Suas duas principais partes são o *núcleo* e o *citoplasma*. O núcleo é separado do citoplasma pela *membrana nuclear*, e o citoplasma é separado dos líquidos circundantes pela *membrana celular*, também chamada *membrana plasmática*.

As diferentes substâncias que formam a célula são, coletivamente, chamadas de *protoplasma*. O protoplasma é composto, em sua grande maioria, de cinco substâncias básicas: água, eletrólitos, proteínas, lipídios e carboidratos.

**Água.** O principal meio líquido da célula é a água, presente na maioria das células, exceto nas células de gordura, na concentração de 70% a 85%. Muitas das espécies químicas celulares estão dissolvidas na água. Outras ficam suspensas nela, como partículas sólidas. Ocorrem reações químicas entre os produtos químicos dissolvidos ou nas superfícies das partículas suspensas ou das membranas.

**Íons.** Os íons mais importantes na célula são *potássio, magnésio, fosfato, sulfato, bicarbonato,* e, em menores quantidades, *sódio, cloreto* e *cálcio*. Eles serão discutidos, mais detalhadamente, no Capítulo 4, que considera as inter-relações entre os líquidos intra e extracelular.

Os íons são os componentes inorgânicos para as reações celulares. Eles são necessários também para a operação de alguns dos mecanismos de controle celular. Por exemplo, íons que agem na membrana celular são necessários para a transmissão de impulsos eletroquímicos nos nervos e fibras musculares.

**Proteínas.** Depois da água, as substâncias mais abundantes, na maioria das células, são as proteínas que normalmente constituem 10% a 20% da massa celular. Elas podem ser divididas em dois tipos: *proteínas estruturais* e *proteínas funcionais*.

As *proteínas estruturais* estão presentes na célula, principalmente, na forma de longos filamentos que são polímeros de muitas moléculas individuais de proteínas. Tais filamentos intracelulares formam *microtúbulos* e estes formam os "citoesqueletos" de organelas celulares, como cílios, axônios de neurônios, fusos mitóticos de células em mitose, e a rede de finos tubos filamentares que mantêm as partes do citoplasma e do nucleoplasma em seus respectivos espaços. Extracelularmente, as proteínas fibrilares são encontradas principalmente nas fibras de colágeno e elastina do tecido conjuntivo e nas paredes dos vasos sanguíneos, nos tendões, nos ligamentos e em outras estruturas.

As *proteínas funcionais* são um tipo de proteína totalmente diferente, normalmente composta de combinações de poucas moléculas na forma túbulo-globular. Essas proteínas são principalmente *enzimas* da célula e, ao contrário das proteínas fibrilares, em geral, são móveis no líquido celular. Muitas delas aderem às estruturas membranosas dentro da célula. As enzimas entram em

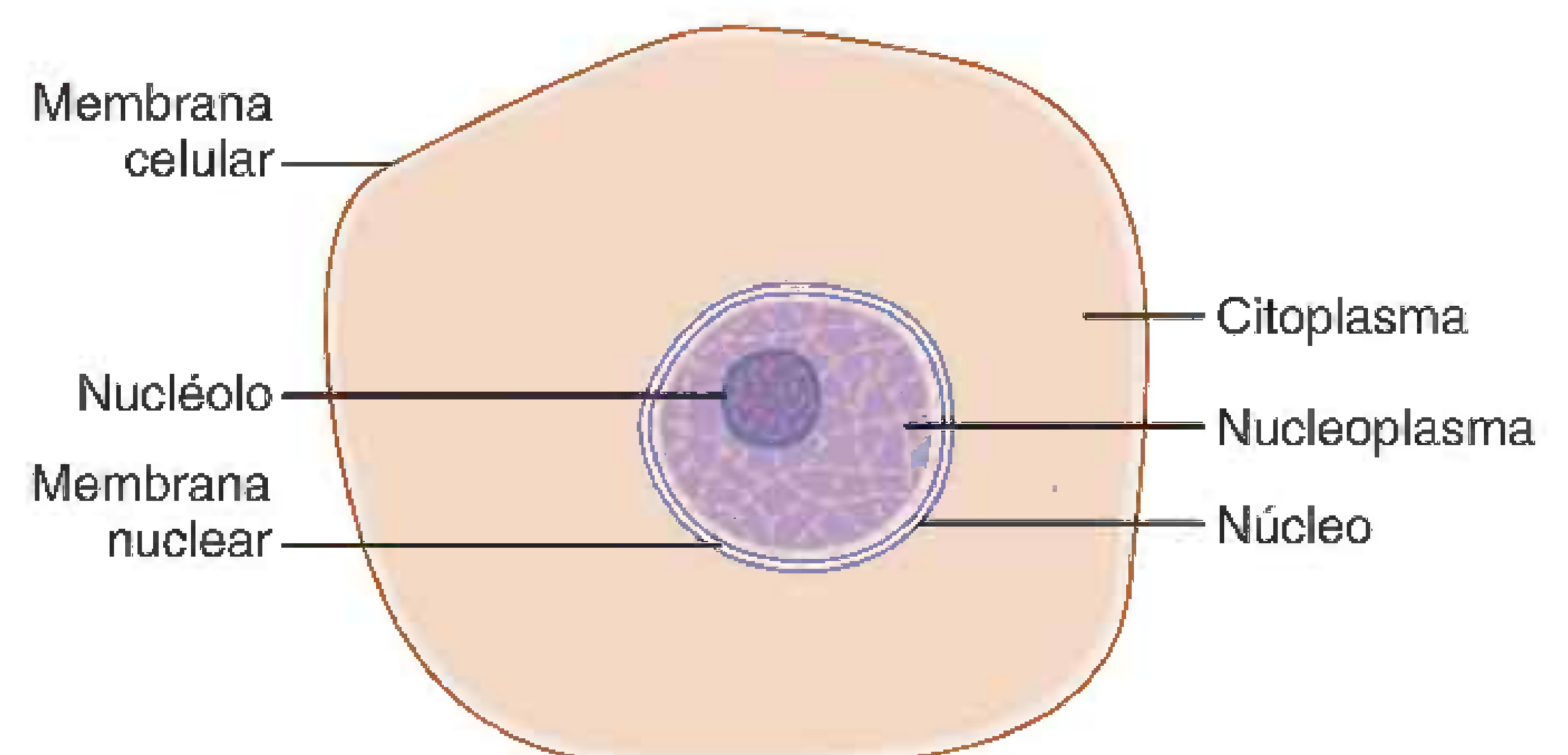



**Figura 2-1** Estrutura da célula vista por microscopia óptica.

contato direto com outras substâncias no líquido celular e, dessa forma, catalisam reações químicas intracelulares específicas. Por exemplo, as reações químicas que clivam a glicose em compostos menores e depois os combinam com oxigênio para formar dióxido de carbono e água, suprindo ao mesmo tempo energia para o funcionamento celular, são todas catalisadas por diversas enzimas proteicas.

**Lipídios.** Os lipídios são diversos tipos de substâncias agrupadas por suas propriedades comuns de solubilidade em solventes de gordura. Os lipídios especialmente importantes são os *fosfolipídios* e o *colesterol*, que juntos constituem cerca de 2% do total da massa celular. A significância dos fosfolipídios e do colesterol é que eles são solúveis principalmente em água e, portanto, são usados para formar a membrana celular e as membranas intracelulares que separam os diferentes compartimentos da célula.

Além dos fosfolipídios e do colesterol, algumas células contêm grandes quantidades de *triglicerídios*, também chamados *gordura neutra*. Nos *adipócitos*, os triglicerídios geralmente são responsáveis por até 95% da massa celular. A gordura armazenada nessas células representa a principal reserva de nutrientes energéticos do corpo que, posteriormente, pode ser usada para fornecer energia em qualquer parte do corpo, conforme necessário.

**Carboidratos.** Os carboidratos têm pouca função estrutural na célula, exceto como partes das moléculas de glicoproteínas, mas desempenham o papel principal na nutrição da célula. A maioria das células humanas não mantém grandes reservas de carboidratos; essa quantidade, em geral, fica em torno de 1% de sua massa total mas aumenta para até 3% nas células musculares e, eventualmente, até 6% nas células hepáticas. Entretanto, o carboidrato na forma de glicose dissolvida está sempre presente no líquido extracelular, prontamente disponível para as células. Também, pequena quantidade de carboidrato é sempre armazenada nas células na forma de *glicogênio*, que é um polímero insolúvel da glicose e que pode ser despolimerizado e utilizado com rapidez para suprir as necessidades energéticas das células.

## Estrutura Física da Célula

A célula não é simplesmente um saco de líquido, enzimas e substâncias químicas; ela também contém estruturas físicas altamente organizadas, chamadas *organelas intracelulares*. A natureza física de cada organela é tão importante quanto os constituintes químicos da célula para a função celular. Por exemplo, sem uma das organelas, as *mitocôndrias*, mais de 95% da liberação de energia dos nutrientes na célula cessariam imediatamente. As organelas mais importantes e outras estruturas da célula são mostradas na Figura 2-2.

### Estruturas Membranosas da Célula

A maioria das organelas da célula é delimitada por membranas compostas primariamente por lipídios e por proteínas. Essas membranas incluem a *membrana celular*, a *membrana nuclear*, a *membrana do retículo endoplasmático*, e as *membranas das mitocôndrias, dos lisossomos* e *do complexo de Golgi*.

Os lipídios das membranas formam barreira que impede o movimento de água e substâncias hidrossolúveis de um compartimento da célula para outro, pois a água não é solúvel em lipídios. Entretanto, moléculas de proteína nas membranas, em geral, penetram completamente na membrana, formando vias especializadas, contendo, em sua maioria, *poros* para a passagem de substâncias específicas através da membrana. Também, muitas outras proteínas da membrana são *enzimas* que catalisam uma série de diferentes reações químicas, discutidas aqui e nos capítulos subsequentes.

### Membrana Celular

A membrana celular (também chamada *membrana plasmática*), que envolve a célula, é estrutura fina, flexível e elástica, de 7,5 a 10 nanômetros de espessura. É composta quase totalmente por proteínas e por lipídios. A composição aproximada é a seguinte: proteínas, 55%; fosfolipídios, 25%; colesterol, 13%; outros lipídios, 4%; e carboidratos, 3%.

**A Barreira Lipídica da Membrana Celular Impede a Penetração de Água.** A Figura 2-3 mostra a estrutura da membrana celular. Sua estrutura básica é a *bicamada lipídica*, um fino filme, formado por dupla camada de lipídios — cada camada com espessura de apenas uma molécula — contínua por toda a superfície da célula. Dispersas nesse filme lipídico existem grandes moléculas de proteína globulares.

A dupla camada lipídica básica é composta por moléculas de fosfolipídios. Uma extremidade da molécula de fosfolipídio é solúvel em água; ou seja, é *hidrofílica*. A outra extremidade é solúvel apenas em lipídios; ou seja, é *hidrofóbica*. A extremidade do fosfolipídio com fosfato é hidrofílica, e a extremidade com ácido graxo é hidrofóbica.

Pelo fato de as partes hidrofóbicas das moléculas de fosfolipídio serem repelidas pela água mas, se atraírem entre si, elas espontaneamente se dispõem no interior da membrana, conforme mostra a Figura 2-3. As partes hidrofílicas com fosfato constituem as duas superfícies da membrana celular completa, em contato com a água *intracelular* na superfície interna da membrana, e com a água *extracelular* na superfície externa.

A camada lipídica, no meio da membrana, é impermeável às substâncias hidrossolúveis comuns, como íons, glicose e ureia. Inversamente, as substâncias lipossolúveis, como oxigênio, dióxido de carbono e álcool, podem entrar nessa parte da membrana com facilidade.

As moléculas de colesterol na membrana também têm natureza lipídica, pois seu núcleo esteroide é muito lipossolúvel. Essas moléculas, em certo sentido, estão dis-

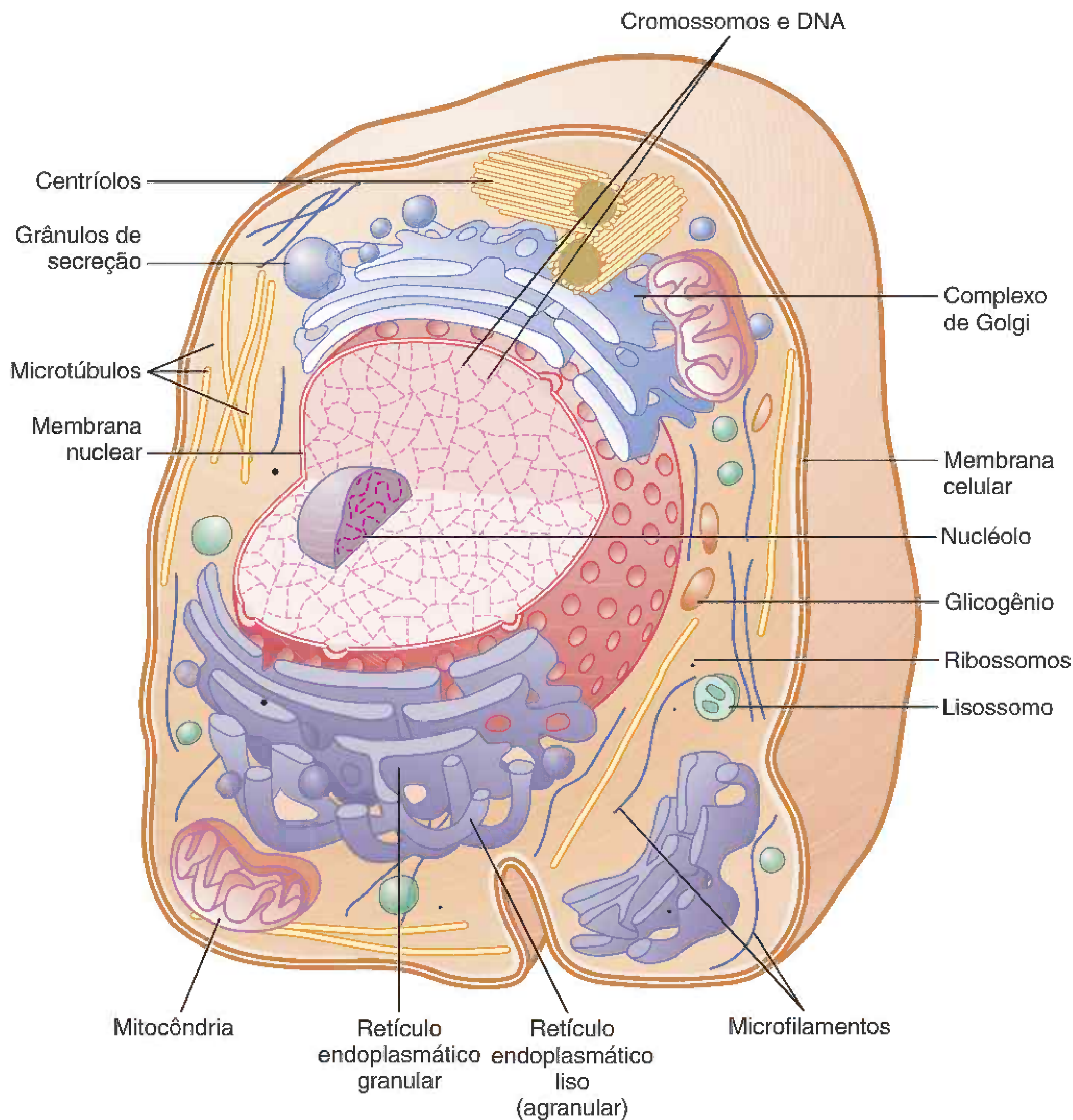



**Figura 2-2** Reconstrução de célula típica, mostrando as organelas internas no citoplasma e no núcleo.

solvidas na bicamada da membrana. Elas contribuem, principalmente, para a determinação do grau de permeabilidade (ou impermeabilidade) da dupla camada aos constituintes hidrossolúveis dos líquidos corpóreos. O colesterol regula muito a fluidez da membrana.

**Proteínas Integrais e Periféricas da Membrana Celular.** A Figura 2-3 também mostra massas globulares flutuando na bicamada lipídica. São proteínas de membrana, muitas das quais são *glicoproteínas*. Existem dois tipos de proteínas da membrana celular: as *proteínas integrais*, que atravessam toda a membrana, e as *proteínas periféricas*, ancoradas à superfície da membrana e não a penetram.

Muitas das proteínas integrais formam *canais* (ou *poros*) pelos quais as moléculas de água e substâncias hidrossolúveis, principalmente os íons, podem se difundir entre os líquidos extra e intracelular. Esses canais, formados por proteínas, também apresentam propriedades seletivas, permitindo a difusão preferencial de algumas substâncias em relação a outras.

Outras proteínas integrais agem como *proteínas carreadoras* para o transporte de substâncias que, do contrário, não poderiam penetrar na dupla camada lipídica. Às vezes, elas podem até transportar substâncias na direção oposta a dos seus gradientes eletroquímicos para a difusão, o que é chamado de "transporte ativo". Outras ainda agem como *enzimas*.

Proteínas integrais da membrana também podem servir como *receptores* para substâncias químicas hidrossolúveis, tais como hormônios peptídios, que não penetram facilmente na membrana celular. A interação dos receptores da membrana celular com *ligantes* específicos, que se ligam ao receptor, causa alterações estruturais na proteína receptora. Isso, por sua vez, estimula a atividade enzimática da parte intracelular da proteína ou induz interações entre o receptor e as proteínas do citoplasma que agem como *segundos mensageiros*, transmitindo assim o sinal da parte extracelular do receptor para o interior da célula. Dessa maneira, as proteínas integrais atravessando a membrana celular constituem um meio de transmitir informações sobre o ambiente para o interior da célula.

Moléculas das proteínas periféricas são, frequentemente, ligadas às proteínas integrais. Essas proteínas periféricas funcionam quase sempre como enzimas ou como controladores do transporte de substâncias através dos "poros" da membrana celular.

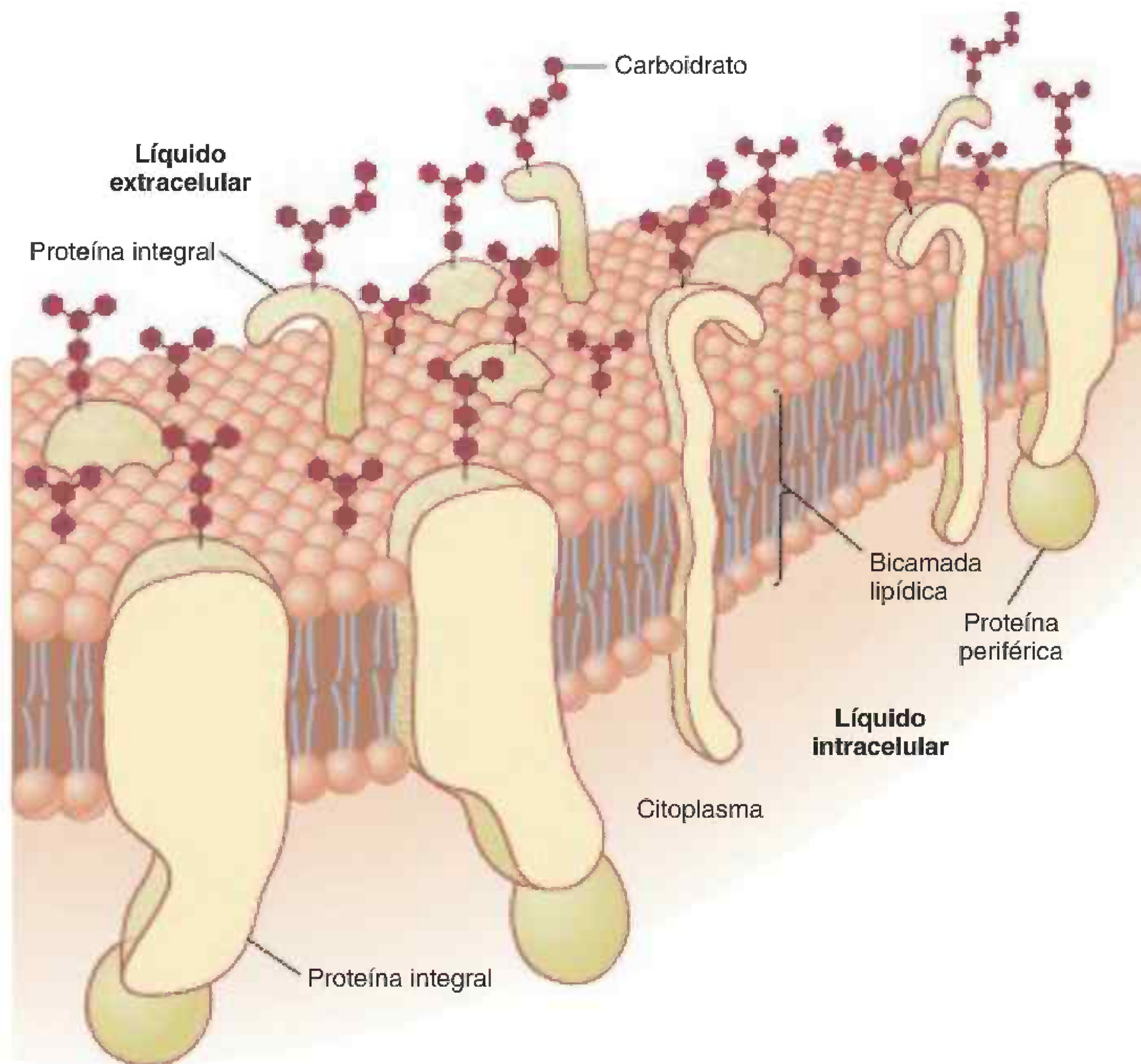



**Figura 2-3** Estrutura da membrana celular, mostrando que ela é composta principalmente de uma bicamada lipídica de moléculas de fosfolipídio, mas com grandes números de moléculas de proteína projetando-se na membrana. Também, carboidratos estão ligados às moléculas de proteína no exterior da membrana, e moléculas de proteína adicionais encontram-se no interior. (Redesenhada de Lodish HF, Rothman JE: The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979. Copyright George V. Kevin.)

**Carboidratos da Membrana — O "Glicocálice" Celular.** Os carboidratos na membrana ocorrem, quase invariavelmente, em combinação com proteínas ou lipídios, na forma de *glicoproteínas* ou *glicolipídios*. Na verdade, muitas das proteínas integrais são glicoproteínas, e cerca de um décimo das moléculas de lipídios da membrana é composto por glicolipídios. As porções "glico" dessas moléculas quase invariavelmente se estendem para fora da célula, na superfície externa da membrana celular. Muitos outros compostos de carboidrato, chamados *proteoglicanos* — que são principalmente carboidratos ligados ao núcleo de pequenas proteínas —, estão frouxamente ligados também à superfície externa da célula. Dessa forma, toda a superfície externa da célula, em geral, apresenta revestimento frouxo de carboidrato, chamado *glicocálice*.

Os domínios de carboidratos, ligados à superfície externa da célula, exercem várias funções importantes: (1) Muitos deles têm carga elétrica negativa, o que dá à maioria das células uma superfície negativamente carregada que repele ânions. (2) O glicocálice de algumas células se une ao glicocálice de outras, assim fixando as células umas às outras. (3) Muitos dos carboidratos agem como *receptores* para a ligação de hormônios, tais como a insulina; quando a ligação se dá, a combinação ativa as proteínas internas acopladas que, por sua vez, ativam cascata de enzimas intracelulares. (4) Alguns domínios de carboidratos participam de reações imunes, como discutido no Capítulo 34.

## O Citoplasma e Suas Organelas

O citoplasma contém partículas dispersas, minúsculas e grandes, e organelas. A parte líquida e transparente do citoplasma, onde as partículas ficam dispersas, é chamada *citosol*; contém, principalmente, proteínas dissolvidas, eletrólitos e glicose.

Dispersos no citoplasma encontram-se os glóbulos de gordura neutra, grânulos de glicogênio, ribossomos, vesículas secretórias, e cinco organelas especialmente importantes: o *retículo endoplasmático*, o *complexo de Golgi*, as *mitocôndrias*, os *lisossomos* e os *peroxissomos*.

### Retículo Endoplasmático

A Figura 2-2 mostra rede de estruturas vesiculares, tubulares e achatadas no citoplasma; é o *retículo endoplasmático*. Os túbulos e vesículas se interconectam. Suas paredes também são constituídas por membranas com

dupla camada lipídica, com grande quantidade de proteínas, similares às da membrana celular. A área total dessas estruturas, em algumas células — por exemplo, nas células hepáticas —, pode ser de até 30 ou 40 vezes a área da membrana celular.

A estrutura detalhada de pequena porção do retículo endoplasmático é mostrada na Figura 2-4. O espaço interno dos túbulos e das vesículas é cheio de *matriz endoplasmática*, meio aquoso que é diferente do líquido do citosol, externo ao retículo endoplasmático. Micrografias eletrônicas mostram que o espaço interno do retículo endoplasmático é conectado com o espaço entre as duas superfícies da membrana nuclear.

As substâncias, formadas em algumas partes da célula, entram no espaço do retículo endoplasmático e são, então, conduzidas para outras partes da célula. Também, a vasta área da superfície desse retículo e os múltiplos sistemas de enzima anexados às suas membranas fornecem a maquinaria para grande parte das funções metabólicas da célula.

**Ribossomos e Retículo Endoplasmático Granular.** Ancoradas na superfície externa de muitas partes do retículo endoplasmático estão numerosas partículas granulares e minúsculas, chamadas de *ribossomos*. Onde os ribossomos estão presentes, o retículo é chamado de *retículo endoplasmático granular*. Os ribossomos são compostos por mistura de RNA e de proteínas, e funcionam na síntese de novas moléculas de proteínas na célula, como discutido, mais adiante, neste capítulo e no Capítulo 3.

**Retículo Endoplasmático Agranular.** Parte do retículo endoplasmático não contém ribossomos. Essa parte é chamada de *retículo endoplasmático agranular*, ou *liso*. O retículo agranular serve para a síntese de substâncias lipídicas e para outros processos das células, promovidos pelas enzimas intrarreticulares.

## Complexo de Golgi

O complexo de Golgi, mostrado na Figura 2-5, está intimamente relacionado com o retículo endoplasmático. Ele tem membranas parecidas com as do retículo endoplasmático agranular. Normalmente, é composto por quatro ou mais camadas de vesículas fechadas, finas e achatadas, empilhadas e dispostas na vizinhança de um dos lados do núcleo. Esse complexo ocorre, destacadamente, em células secretórias, localizado no polo da célula por onde se dá a secreção.

O complexo de Golgi funciona em associação ao retículo endoplasmático. Conforme mostra a Figura 2-5, pequenas "vesículas de transporte" (também chamadas de vesículas do retículo endoplasmático, ou *vesículas RE*) destacam-se do retículo endoplasmático e, logo depois, se fundem com o complexo de Golgi. As substâncias contidas nas vesículas RE são transportadas do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi. As substâncias transportadas são então processadas no complexo de Golgi para formar lisossomos, vesículas secretórias e outros componentes citoplasmáticos, discutidos mais adiante neste capítulo.

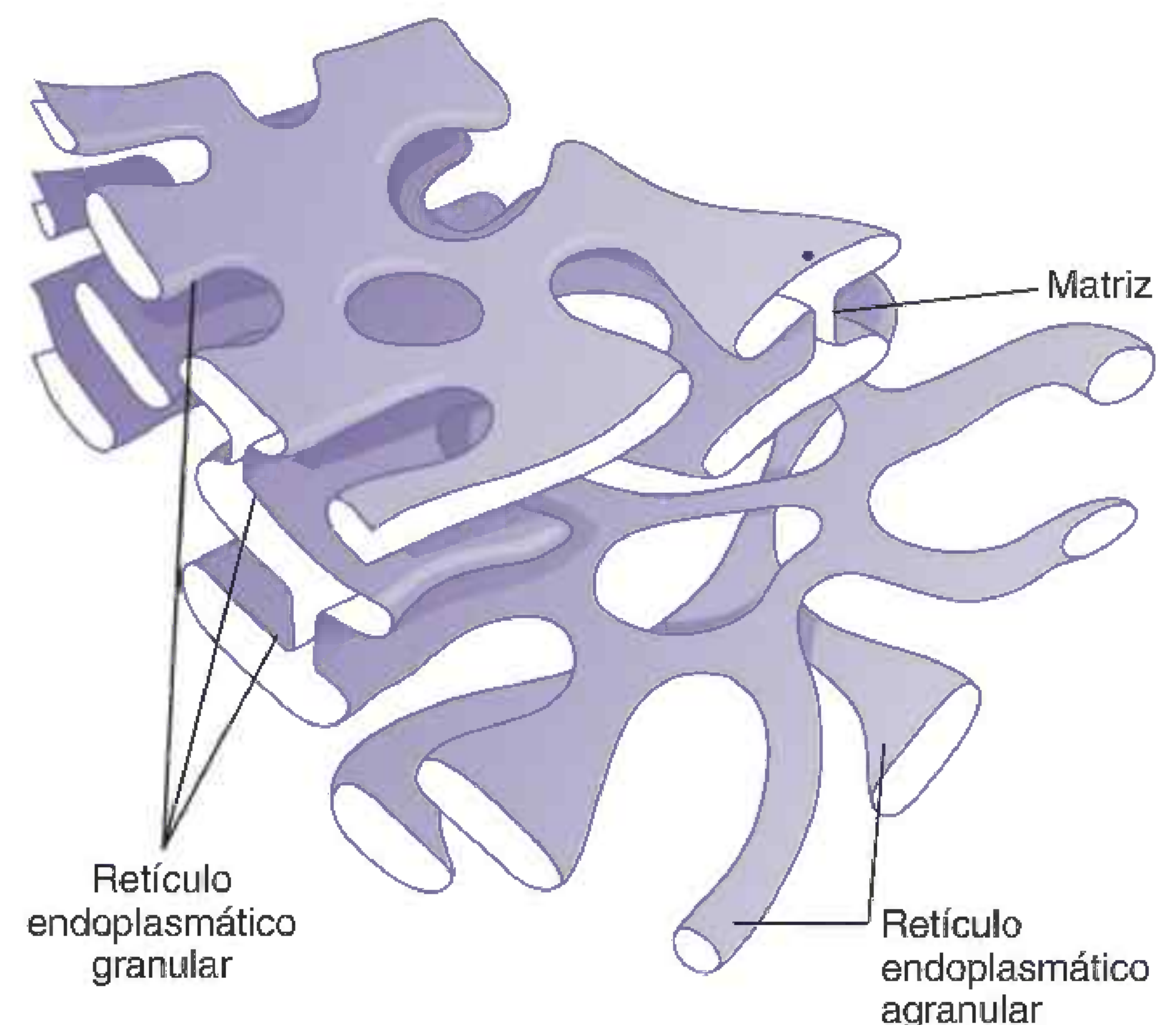



**Figura 2-4** Estrutura do retículo endoplasmático. (Modificada de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

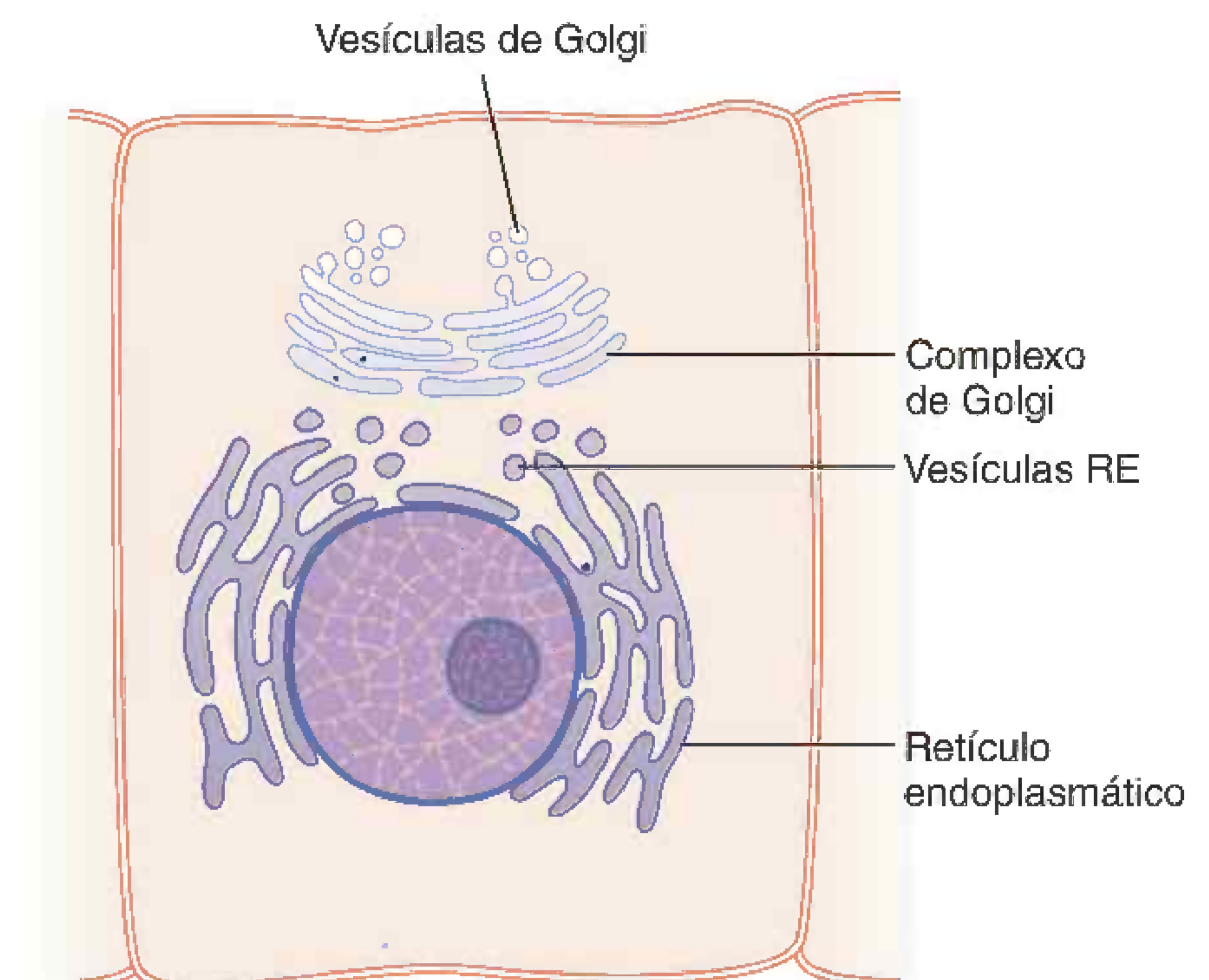



**Figura 2-5** Complexo de Golgi típico e sua relação com o retículo endoplasmático (RE) e com o núcleo.

## Lisossomos

Os lisossomos, mostrados na Figura 2-2, são organelas vesiculares que se formam separando-se do complexo de Golgi e, depois, se dispersando pelo citoplasma. Os lisossomos constituem um *sistema digestivo intracelular* que permite que a célula digira (1) estruturas celulares danificadas, (2) partículas de alimentos que foram ingeridos pela célula, e (3) materiais indesejados, tais como bactérias. O lisossomo é muito diferente nos diversos tipos de células, mas geralmente tem diâmetro de 250 a 750 nanômetros. É cercado por membrana de dupla camada lipídica e contém grande número de pequenos grânulos, de 5 a 8 nanômetros de diâmetro, que são agregados proteicos, com até 40 diferentes *enzimas da classe das hidrolases (digestivas)*. Uma enzima hidrolítica é capaz de quebrar

composto orgânico em duas ou mais partes, combinando o hidrogênio de uma molécula de água com uma parte hidroxila do composto da molécula de água com a outra parte do composto. Assim, a proteína é hidrolisada para formar aminoácidos, o glicogênio é hidrolisado para formar a glicose e os lipídios são hidrolisados para formar ácidos graxos e glicerol.

Comumente, a membrana que circunda o lisossomo evita que as enzimas hidrolíticas, nele contidas, entrem em contato com outras substâncias na célula e, portanto, impede suas ações digestivas. Entretanto, algumas condições da célula rompem as membranas de alguns dos lisossomos, permitindo a liberação das enzimas digestivas. Essas enzimas então clivam as substâncias orgânicas com as quais entram em contato em moléculas pequenas altamente difundíveis, tais como aminoácidos e glicose. Algumas das funções mais específicas dos lisossomos serão discutidas mais adiante neste capítulo.

## Peroxissomos

Os peroxissomos são fisicamente parecidos com os lisossomos, mas diferentes em dois aspectos importantes. Primeiro, acredita-se que eles sejam formados por autorreplicação (ou talvez por brotamento do retículo endoplasmático liso) e não pelo complexo de Golgi. Em segundo lugar, eles contêm oxidases em vez de hidrolases. Diversas oxidases são capazes de combinar oxigênio com íons hidrogênio derivados de diferentes substâncias químicas intracelulares para formar o peróxido de hidrogênio ($H_2O_2$). O peróxido de hidrogênio é substância altamente oxidante e usado em combinação com a *catalase*, outra oxidase presente em grande quantidade nos peroxissomos, para oxidar muitas substâncias que poderiam de outra forma ser tóxicas para a célula. Por exemplo, cerca de metade do álcool que uma pessoa bebe é eliminada pelos peroxissomos das células hepáticas desta maneira.

## Vesículas Secretórias

Uma das importantes funções de várias células é a secreção de substâncias químicas específicas. Quase todas essas substâncias secretadas são formadas pelo sistema reticuloendoplasmático–complexo de Golgi, sendo, então, liberadas pelo complexo de Golgi no citoplasma, na forma de vesículas de armazenamento, chamadas de *vesículas secretórias* ou *grânulos secretórios*. A Figura 2-6 mostra vesículas secretórias típicas nas células acinares pancreáticas; essas vesículas armazenam proteínas que são proenzimas (enzimas que ainda não foram ativadas). As proenzimas são secretadas, posteriormente, através da membrana celular apical no ducto pancreático e daí para o duodeno, onde se tornam ativas e realizam funções digestivas sobre o alimento no trato intestinal.

## Mitocôndrias

As mitocôndrias, mostradas nas Figuras 2-2 e 2-7, são chamadas de "casa de força" da célula. Sem elas, as células seriam incapazes de extrair energia suficiente dos nutrientes e essencialmente todas as funções celulares cessariam.

As mitocôndrias estão presentes em todas as áreas citoplasmáticas de cada célula, mas o número total por célula varia de menos de 100 até vários milhares, dependendo da quantidade de energia necessária para a célula. Além disso, as mitocôndrias estão concentradas nas porções da célula responsáveis pela maior parte do seu metabolismo energético. Também variam de tamanho e de forma. Umas têm apenas algumas centenas de nanômetros de diâmetro e forma globular, enquanto outras são alongadas — chegam a 1 micrômetro de diâmetro e 7 micrômetros de comprimento; outras ainda são ramificadas e filamentares.

A estrutura básica da mitocôndria, mostrada na Figura 2-7, é composta principalmente de duas membranas, cada uma formada por bicamada lipídica e proteínas: uma *membrana externa* e uma *membrana interna*. Diversas dobras da membrana interna formam as *cristas* nas quais estão as enzimas oxidativas. Além disso, a cavidade interna da mitocôndria é preenchida por uma *matriz* que contém grandes quantidades de enzimas dissolvidas, necessárias para a extração de energia dos nutrien-

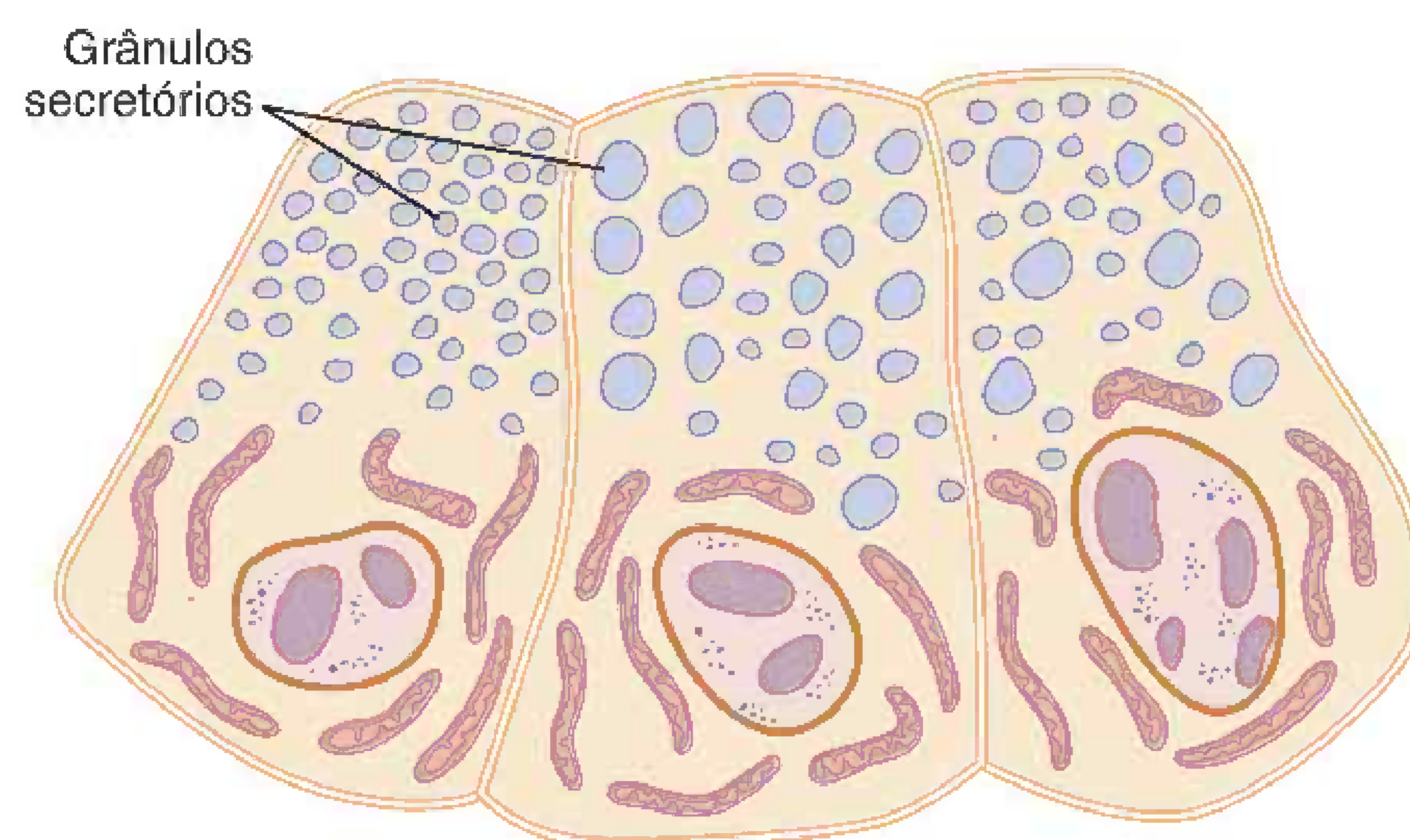



**Figura 2-6** Grânulos secretórios (vesículas secretórias) em células acinares do pâncreas.

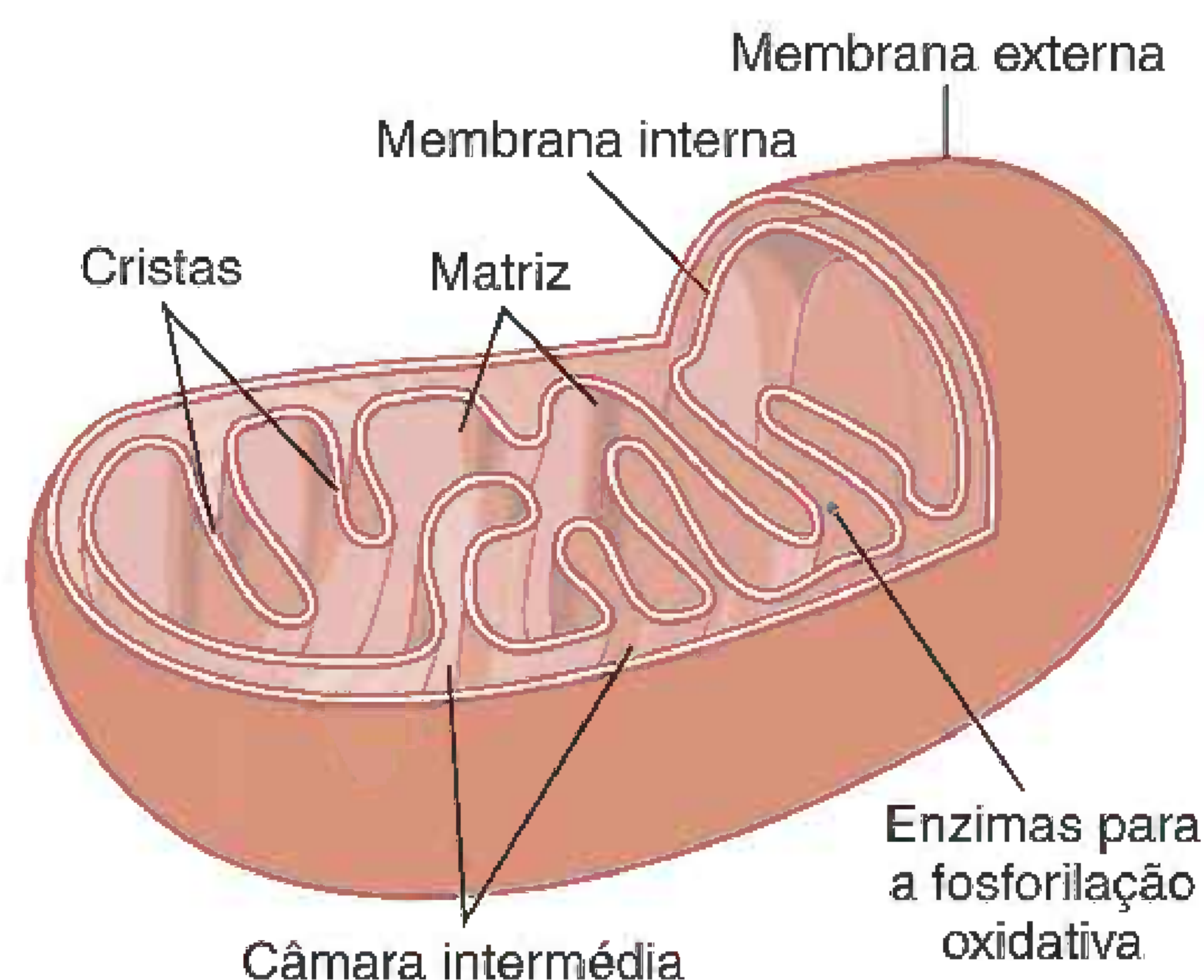



**Figura 2-7** Estrutura da mitocôndria. (Modificada de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

tes. Essas enzimas operam em associação com as enzimas oxidativas nas membranas, oxidando os nutrientes, formando dióxido de carbono e água e ao mesmo tempo liberando energia. A energia liberada é usada para sintetizar a substância de "alta energia", chamada de *trifosfato de adenosina* (ATP). O ATP é, então, transportado para fora da mitocôndria e se difunde pela célula para liberar sua própria energia onde ela for necessária para realizar as funções celulares. Os detalhes químicos da formação de ATP pela mitocôndria são fornecidos no Capítulo 67, mas algumas das funções básicas do ATP na célula são apresentadas mais adiante neste capítulo.

As mitocôndrias são autorreplicantes, o que significa que uma mitocôndria pode formar uma segunda, uma terceira, e assim por diante, onde na célula houver necessidade de maiores quantidades de ATP. De fato, a mitocôndria contém *DNA* similar ao encontrado no núcleo da célula. No Capítulo 3 veremos que o DNA é a substância química básica do núcleo que controla a replicação da célula. O DNA da mitocôndria desempenha um papel similar, controlando a replicação da própria mitocôndria.

## Citoesqueleto Celular — Filamentos e Estruturas Tubulares da Célula

As proteínas fibrilares da célula estão geralmente organizadas em filamentos ou túbulos. As moléculas precursoras de proteína são sintetizadas pelos ribossomos no citoplasma. As moléculas precursoras então se polimerizam para formar *filamentos*. Como um exemplo, grandes quantidades de filamentos de actina geralmente ocorrem na zona mais externa do citoplasma, chamada de *ectoplasma*, e formam um suporte elástico para a membrana celular. Também, em células musculares, os filamentos de actina e miosina são organizados em uma máquina contrátil especial que é a base da contração muscular, como discutiremos detalhadamente no Capítulo 6.

Um tipo especial de filamento rígido, composto por moléculas de *tubulina* polimerizadas, é usado em todas as células para construir estruturas tubulares muito fortes, os *microtúbulos*. A Figura 2-8 mostra microtúbulos típicos que foram isolados do flagelo de espermatozoide.

Outro exemplo de microtúbulo é a estrutura esquelética tubular no centro de cada cílio que se projeta do citoplasma da célula para a ponta do cílio. Essa estrutura será discutida adiante, neste capítulo, e é ilustrada na Figura 2-17. Também, tanto os *centríolos* quanto o *fuso mitótico* da célula em mitose são compostos por microtúbulos rígidos.

A função primária dos microtúbulos, assim, é a de formar o *citoesqueleto*, proporcionando estruturas rígidas para certas partes de células.

## Núcleo

O núcleo é o centro de controle da célula. Resumidamente, o núcleo contém grande quantidade de DNA, que são os *genes*. Os genes determinam as características das proteínas da célula, incluindo as proteínas estruturais, como também as enzimas intracelulares, que controlam as atividades citoplasmáticas e nucleares.

Os genes também controlam e promovem a reprodução da própria célula. Os genes primeiro se replicam para formar dois conjuntos idênticos de genes; depois, a célula se divide, por processo especial, chamado *mitose*, para formar duas células-filhas, e cada uma delas recebe um dos dois conjuntos de genes. Todas essas atividades do núcleo serão detalhadamente consideradas no próximo capítulo.

Infelizmente, a aparência do núcleo ao microscópio não fornece muitas pistas sobre os mecanismos pelos quais realiza suas atividades de controle. A Figura 2-9 mostra a aparência do núcleo na *interfase* (o período entre as mitoses) ao microscópio óptico, revelando a coloração escura da *cromatina* dispersa pelo nucleoplasma. Durante a mitose, a cromatina se organiza na forma de *cromossomos* altamente estruturados, que podem então ser identificados pelo microscópio óptico, conforme ilustrado no próximo capítulo.

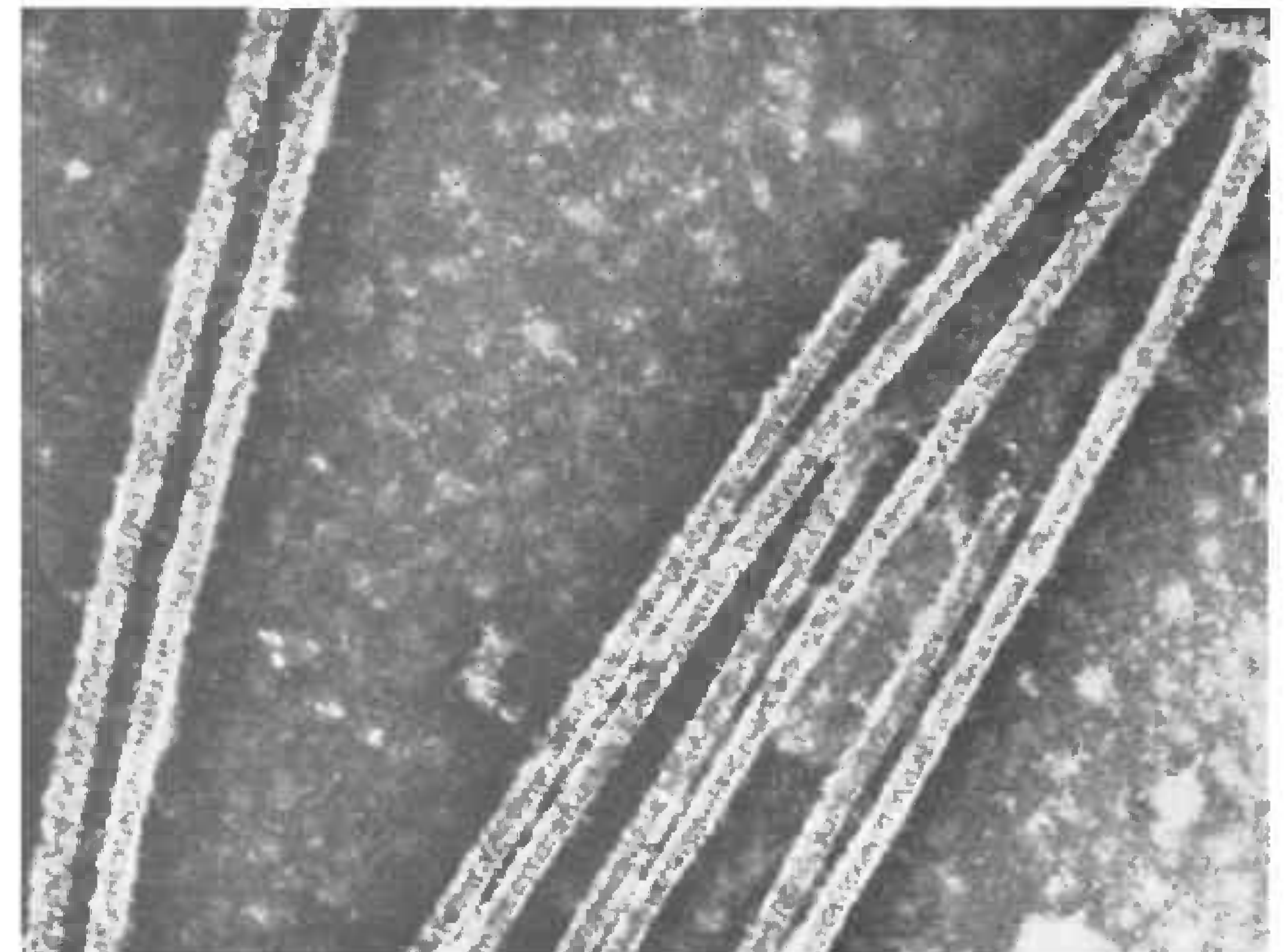


**Figura 2-8** Microtúbulos separados do flagelo de um espermatozoide. (De Wolstenholme GEW, O'Connor M, e the publisher, JA Churchill, 1967. Figura 4, página 314. Copyright Novartis Foundation, antiga Ciba Foundation.)

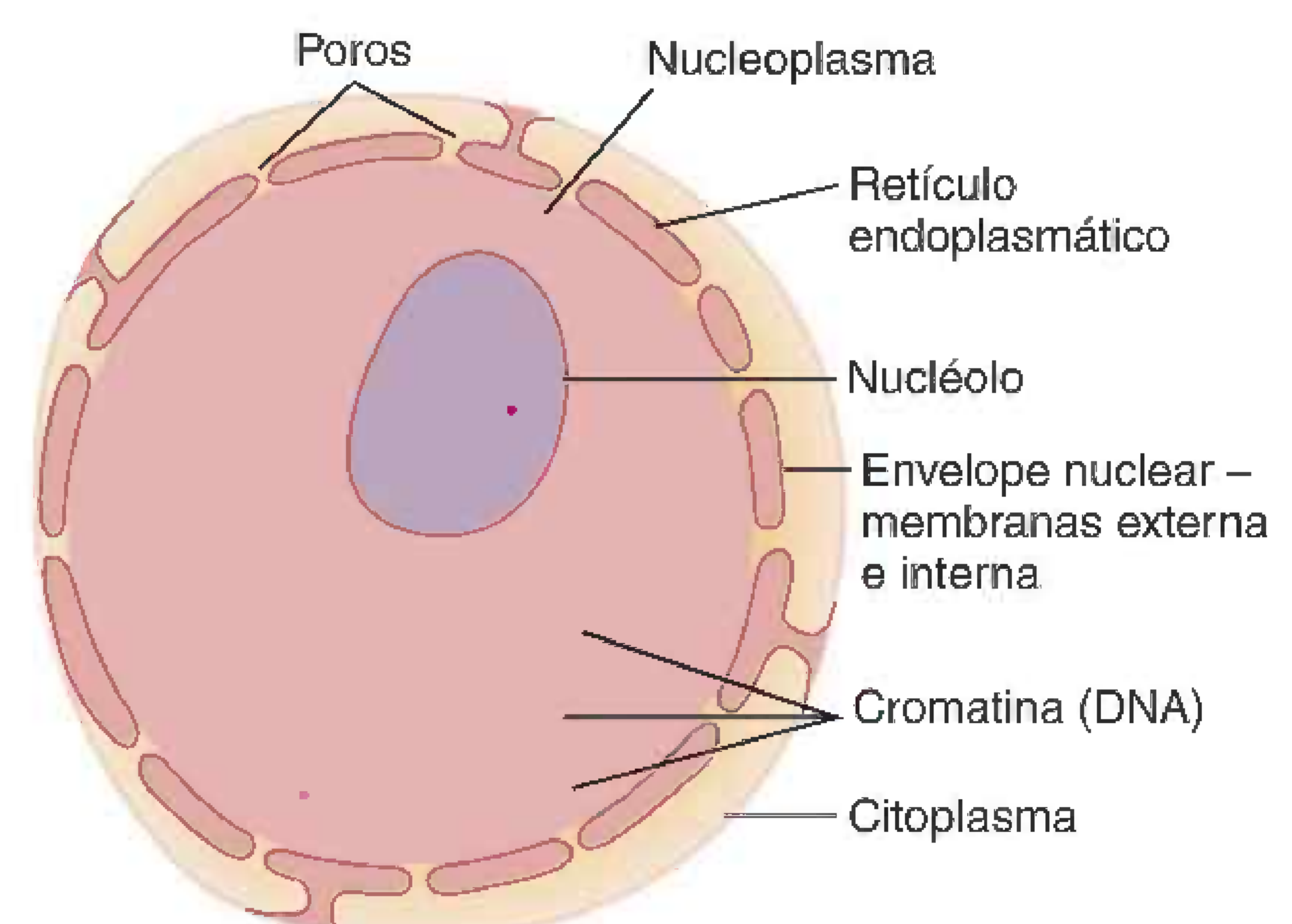



**Figura 2-9** Estrutura do núcleo.

### Membrana Nuclear

A *membrana nuclear*, também chamada *envelope nuclear*, é na verdade constituída por duas membranas, cada uma com a bicamada lipídica uma por dentro da outra. A membrana externa é contínua com o retículo endoplasmático do citoplasma celular, e o espaço entre as duas membranas nucleares é contínuo com o espaço interno do retículo endoplasmático, como mostrado na Figura 2-9.

A membrana nuclear é vazada por vários milhares de *poros nucleares*. Grandes complexos de moléculas de proteínas estão ancorados às bordas dos poros, de forma que a área central de cada poro tem apenas cerca de 9 nanômetros de diâmetro. Esse tamanho é suficientemente grande para permitir que moléculas de peso molecular de até 44.000 passem através deles com razoável facilidade.

### Nucléolos e Formação de Ribossomos

Os núcleos da maioria das células contêm uma ou mais estruturas com afinidade pelos corantes usados em microscopia, chamadas *nucléolos*. O nucléolo, diferentemente da maioria das outras organelas discutidas aqui, não tem membrana delimitadora. Ele é, simplesmente, um acúmulo de grande quantidade de RNA e proteínas dos tipos encontrados nos ribossomos. O nucléolo fica consideravelmente maior quando a célula está ativa, sintetizando proteínas.

A formação dos nucléolos (e dos ribossomos, no citoplasma fora do núcleo) começa no núcleo. Primeiro, genes específicos de DNA, nos cromossomos, promovem a síntese de RNA. Parte dele é armazenada nos nucléolos, mas a maior parte é transportada para o citoplasma, pelos poros nucleares. No citoplasma, o RNA, em conjunto com proteínas específicas, forma ribossomos "maduros" que desempenham papel essencial na formação das proteínas citoplasmáticas, como discutiremos mais profundamente no Capítulo 3.

## Comparação da Célula Animal com Formas Pré-celulares de Vida

A célula é organismo muito complicado que se desenvolveu por centenas de milhões de anos, depois que a primeira forma de vida, um organismo similar aos *vírus* atuais, apareceu na Terra. A Figura 2-10 mostra os tamanhos relativos de (1) o menor vírus conhecido, (2) um vírus grande, (3) uma *riquétsia*, (4) uma *bactéria*, e (5) uma *célula nucleada*, indicando que a célula tem diâmetro de aproximadamente 1.000 vezes o do menor vírus e, portanto, volume de cerca de um bilhão de vezes o do menor vírus. Correspondentemente, as funções e a organização anatômica da célula são também muito mais complexas do que as do vírus.

O constituinte essencial que confere vida ao pequeno vírus é um *ácido nucleico* revestido por capa de proteína. Esse ácido nucleico é composto dos mesmos constituintes do ácido nucleico básico (DNA ou RNA), encontrados nas células de mamíferos e ele é capaz de se autorreproduzir sob condições adequadas. Assim, o vírus propaga sua linhagem de geração para geração e é, portanto, estrutura viva da mesma forma que a célula e o ser humano são estruturas vivas.

Com a evolução da vida, outras substâncias químicas, além do ácido nucleico e das proteínas, se tornaram partes integrantes do organismo, e funções especializadas começaram a se desenvolver em diferentes partes do vírus. Formou-se membrana ao redor do vírus e, dentro da membrana, apareceu matriz fluida. Substâncias químicas especializadas se desenvolveram no fluido para realizar funções especiais; muitas enzimas proteicas pareciam ser capazes de catalisar reações químicas e, portanto, determinar as atividades do organismo.

Em estágios ainda mais recentes da vida, especialmente nos estágios riquetsiais e bacterianos, desenvolveram-se *organelas* no interior do organismo, representando estruturas físicas com agregados químicos que realizam funções mais eficientemente do que as mesmas substâncias químicas dispersas na matriz fluida.

Por fim, na célula nucleada, desenvolveram-se organelas ainda mais complexas, sendo a mais importante delas o próprio *núcleo*. O núcleo distingue esse tipo de célula de todas as formas inferiores de vida; o núcleo proporciona um centro de controle para todas as atividades celulares e assegura a reprodução exata de novas células, geração após geração, cada nova célula exatamente com a mesma estrutura de sua progenitora.

## Sistemas Funcionais da Célula

No restante deste capítulo, discutiremos diversos sistemas funcionais representativos da célula que fazem dela um organismo vivo.

### Ingestão pela Célula — Endocitose

Para uma célula viver, crescer e se reproduzir ela tem de obter nutrientes e outras substâncias dos líquidos ao seu

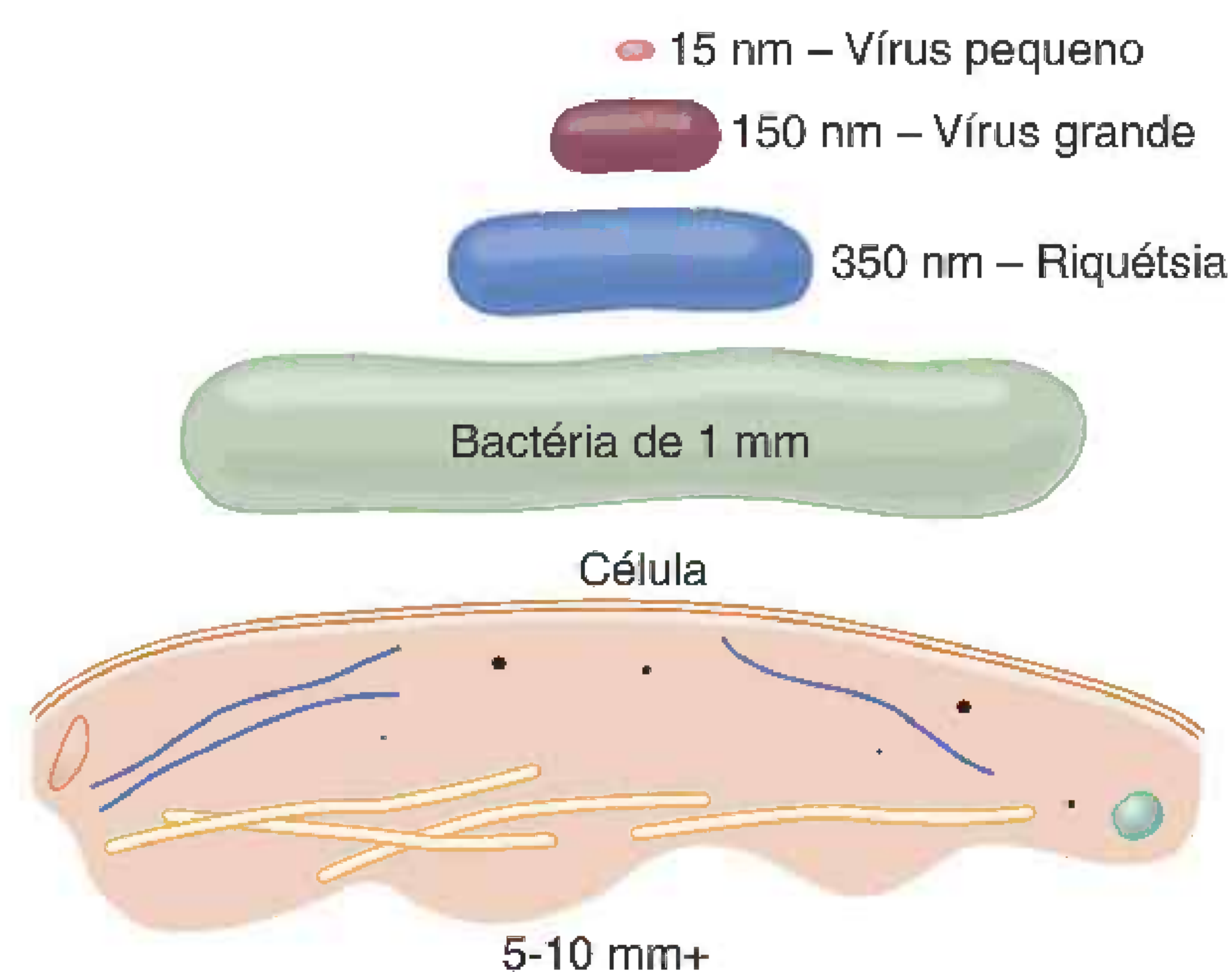



**Figura 2-10** Comparação dos tamanhos de organismos pré-celulares com o de uma célula média do corpo humano.

redor. A maioria das substâncias passa, através da membrana celular, por *difusão* e por *transporte ativo*.

A difusão envolve o transporte através da membrana, causado pelo movimento aleatório das moléculas da substância; as substâncias se movem pelos poros da membrana celular ou, no caso de substâncias lipossolúveis, através da matriz lipídica da membrana.

O transporte ativo envolve o carreamento de substância através da membrana por estrutura proteica física que atravessa a membrana. Esses mecanismos de transporte ativo, tão importantes para a função celular, serão apresentados detalhadamente no Capítulo 4.

Partículas muito grandes entram na célula por meio de função especializada da membrana celular, chamada *endocitose*. As principais formas de endocitose são a *pinocitose* e a *fagocitose*. Pinocitose significa a ingestão de minúsculas partículas que formam vesículas de líquido extracelular e por componentes particulados no interior do citoplasma da célula. Fagocitose significa a ingestão de grandes partículas, tais como bactérias, células totais ou partes de tecido em degeneração.

**Pinocitose.** A pinocitose ocorre continuamente nas membranas celulares da maioria das células, mas é especialmente rápida em algumas delas. Por exemplo, ela ocorre tão rapidamente em macrófagos que cerca de 3% da membrana total do macrófago são engolfados, na forma de vesículas, a cada minuto. Mesmo assim, as vesículas pinocitóticas são muito pequenas — normalmente, apenas 100 a 200 nanômetros de diâmetro — que a maioria delas só pode ser vista ao microscópio eletrônico.

A pinocitose é o único meio pelo qual a maioria das grandes macromoléculas, tal como a maior parte das moléculas de proteína, pode entrar nas células. A velocidade de formação de vesículas pinocitóticas é usualmente aumentada quando essas macromoléculas aderem à membrana celular.

A Figura 2-11 demonstra as etapas sucessivas da pinocitose de três moléculas de proteína que aderem à membrana. Essas moléculas, em geral, se ligam a *receptores* de proteínas especializados, na superfície da membrana, que são específicas para o tipo de proteína que será absorvida. Os receptores, na maioria das vezes, estão concentrados em pequenas concavidades na superfície externa da membrana celular, chamadas *cavidades revestidas*. Na face interna da membrana celular, abaixo dessas cavidades, existe uma malha de proteína fibrilar, chamada *clatrina*, bem como outras proteínas, incluindo talvez filamentos contráteis de *actina* e *miosina*. Se as moléculas de proteína se unem aos receptores, as propriedades da superfície da membrana local se alteram de tal forma que ocorre invaginação, e as proteínas fibrilares, ao redor da abertura da cavidade em invaginação, fazem com que suas bordas se fechem sobre as proteínas ligadas aos receptores, engolfando também pequena quantidade de líquido extracelular. Imediatamente, a parte invaginada da membrana se destaca da superfície da célula, formando uma *vesícula pinocitótica*, no citoplasma da célula.

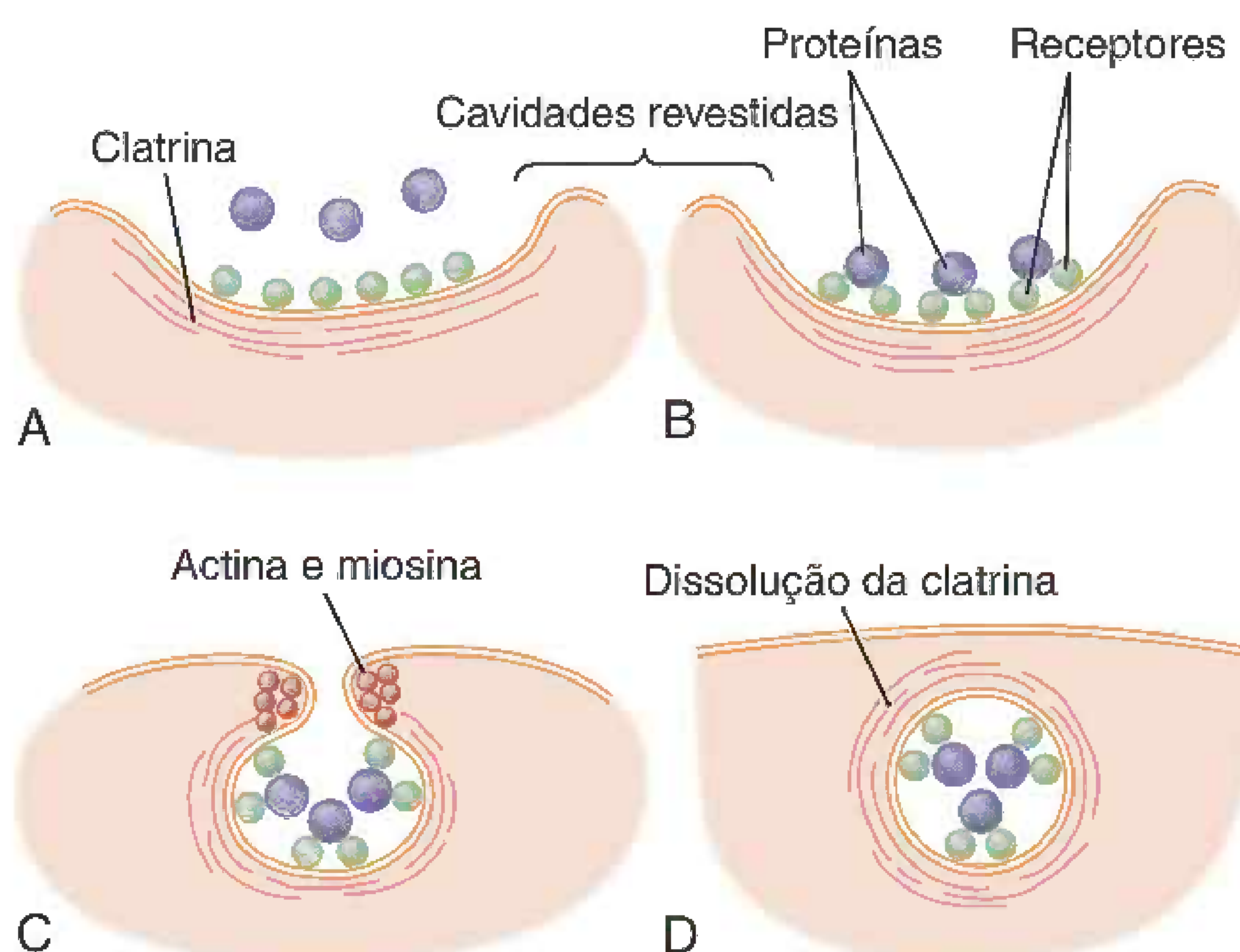



**Figura 2-11** Mecanismo da pinocitose.

O que faz com que a membrana celular passe pelas deformações necessárias, para formar as vesículas pinocitóticas, permanece essencialmente um mistério. Esse processo requer energia do interior da célula suprida pelo ATP, substância de alta energia, discutida adiante, neste capítulo. Também requer a presença de íons cálcio no líquido extracelular que provavelmente reagem com os filamentos de proteína contráteis abaixo das cavidades revestidas, para gerar a força para destacar as vesículas da membrana celular.

**Fagocitose.** A fagocitose ocorre de forma muito parecida com a pinocitose, mas envolve partículas grandes em vez de moléculas. Apenas certas células têm a capacidade da fagocitose, mais notavelmente os macrófagos dos tecidos e alguns leucócitos.

A fagocitose se inicia quando uma partícula tal como bactéria, célula morta, ou resto de tecido se liga a receptores na superfície do fagócito. No caso das bactérias, cada uma geralmente está ligada a anticorpo específico, e é o anticorpo que se liga aos receptores do fagócito, arrastando a bactéria com ele. Essa intermediação de anticorpos é chamada de *opsonização*, discutida nos Capítulos 33 e 34.

A fagocitose ocorre segundo os seguintes passos:

1. Os receptores da membrana celular se ligam aos ligantes da superfície da partícula.
2. As bordas da membrana, ao redor dos pontos de ligação, evaginam em fração de segundo para envolver toda a partícula; então, progressivamente, mais e mais receptores da membrana se unem aos ligantes da partícula. Tudo isso ocorre repentinamente, como um zíper, para formar a *vesícula fagocítica* fechada.
3. A actina e outras fibrilas contráteis, no citoplasma, envolvem a vesícula fagocítica e se contraem ao redor de sua borda externa, empurrando a vesícula para o interior.

**4.** As proteínas contráteis então fecham a abertura da vesícula tão completamente que ela se separa da membrana celular, deixando a vesícula no interior da célula, da mesma maneira como as vesículas pinocitóticas são formadas.

## Digestão de Substâncias Estranhas, Pinocitóticas e Fagocíticas Dentro da Célula — Função dos Lisossomos

Quase imediatamente após o aparecimento de uma vesícula pinocitótica ou fagocítica no interior da célula, um ou mais *lisossomos* se ligam à vesícula e lançam suas *hidrolases ácidas* no interior da vesícula, como mostra a Figura 2-12. Assim, uma *vesícula digestiva* é formada no citoplasma da célula, na qual as hidrolases vesiculares começam a hidrolisar as proteínas, carboidratos, lipídios e outras substâncias da vesícula. Os produtos da digestão são pequenas moléculas de aminoácidos, glicose, fosfatos e outros, que podem se difundir, através da membrana da vesícula, para o citoplasma. O que sobra da vesícula digestiva, chamado *corpo residual*, representa substâncias indigeríveis. Na maior parte dos casos, esse corpo residual é finalmente excretado pela membrana celular pelo processo da *exocitose* que é essencialmente o oposto da endocitose.

Dessa forma, as vesículas pinocitóticas e fagocíticas contendo lisossomos podem ser chamadas de *órgãos digestivos* das células.

**Regressão dos Tecidos e Autólise das Células.** Certos tecidos corporais podem com frequência regredir até tamanho menor. Por exemplo, isso ocorre com o útero depois da gravidez, nos músculos durante longos períodos de inatividade, e nas glândulas mamárias, ao final da lactação. Os lisossomos são responsáveis por grande parte dessa regressão. O mecanismo pelo qual a falta de atividade do tecido faz com que os lisossomos aumentem sua atividade é desconhecido.

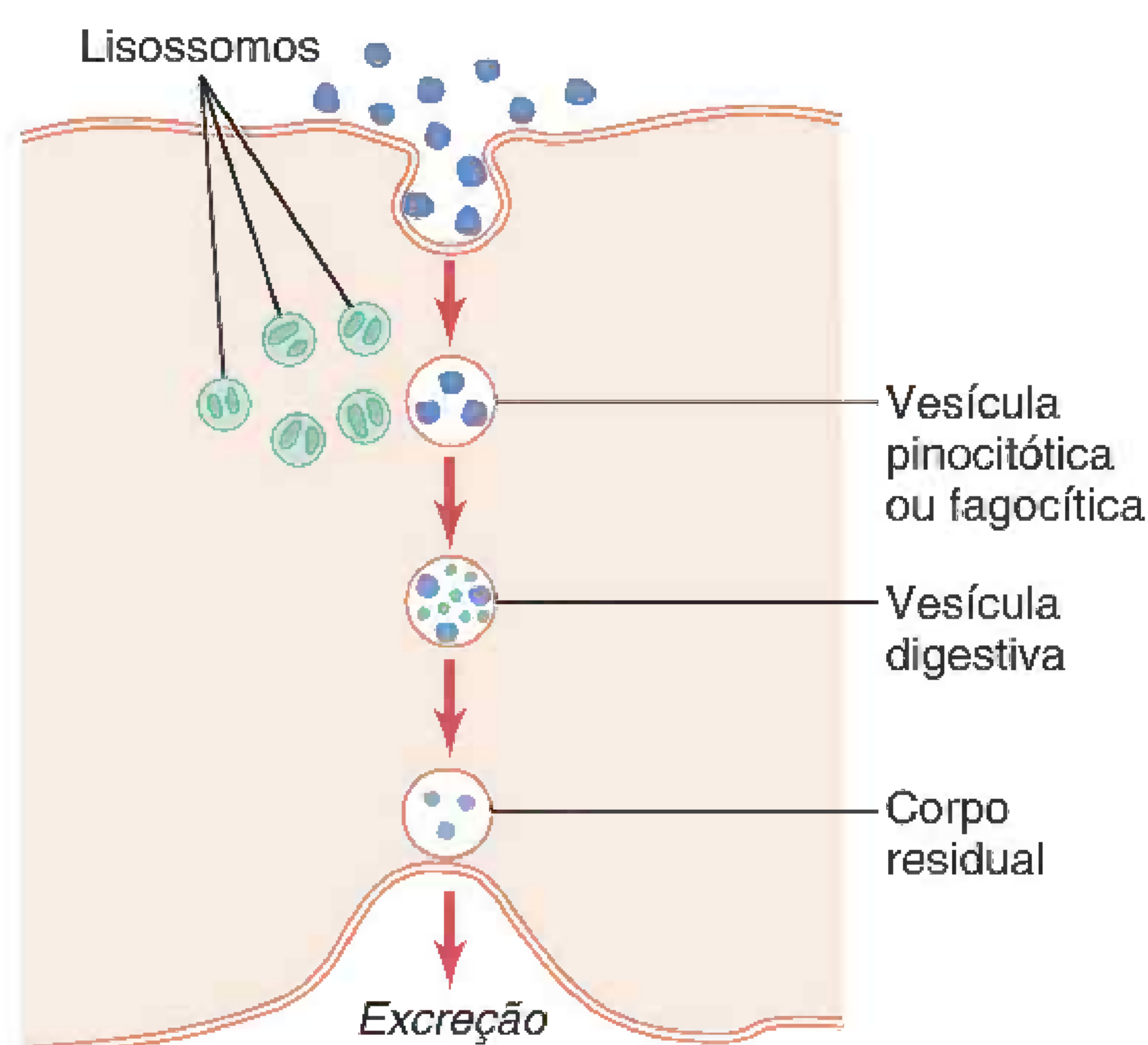



**Figura 2-12** Digestão de substâncias nas vesículas pinocitóticas ou fagocíticas por enzimas derivadas dos lisossomos.

Outro papel especial dos lisossomos é a remoção das células danificadas ou partes danificadas das células dos tecidos. Danos celulares — causados por calor, frio, trauma, produtos químicos ou qualquer outro fator — induzem os lisossomos a se romper. As hidrolases liberadas imediatamente começam a digerir as substâncias orgânicas adjacentes. Se o dano for leve, apenas parte da célula é removida, seguida por seu reparo. Se o dano for grave, toda a célula é digerida, processo chamado de *autólise*. Dessa maneira, a célula é completamente removida e nova célula, do mesmo tipo, é normalmente formada por reprodução mitótica de célula adjacente, em substituição à antiga.

Os lisossomos também contêm agentes bactericidas que podem matar bactérias fagocitadas, antes que possam causar danos celulares. Esses agentes incluem: (1) *lisozima*, que dissolve a membrana celular da bactéria; (2) *lisoferrina*, que liga o ferro e outras substâncias, antes que possam promover o crescimento bacteriano; e (3) ácido, em pH de aproximadamente 5,0, que ativa as hidrolases e inativa os sistemas metabólicos das bactérias.

## Síntese e Formação de Estruturas Celulares pelo Retículo Endoplasmático e Complexo de Golgi

### Funções Específicas do Retículo Endoplasmático

A extensão do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi nas células secretórias já foi destacada. Essas estruturas são formadas principalmente por membranas de bicamada lipídica, similar à da membrana celular, e suas paredes são revestidas por enzimas proteicas que catalisam a síntese de muitas substâncias necessárias para a célula.

A maioria das sínteses começa no retículo endoplasmático. Os produtos formados nele são então transferidos para o complexo de Golgi, onde são novamente processados, antes de serem liberados no citoplasma. Mas primeiramente devemos destacar os produtos específicos que são sintetizados nas partes específicas do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi.

**Proteínas São Formadas pelo Retículo Endoplasmático Granular.** A porção granular do retículo endoplasmático é caracterizada por grande número de ribossomos ancorados às superfícies externas da membrana do retículo endoplasmático. Como discutido no Capítulo 3, as moléculas de proteína são sintetizadas no interior da estrutura dos ribossomos. Os ribossomos lançam algumas das moléculas de proteína sintetizadas diretamente no citosol, mas também transferem muito mais através da parede do retículo endoplasmático para o interior das vesículas e túbulos endoplasmáticos, isto é, para a *matriz endoplasmática*.

**Síntese de Lipídios pelo Retículo Endoplasmático Liso.** O retículo endoplasmático também sintetiza lipídios, especialmente os fosfolipídios e o colesterol. Estes são rapidamente incorporados à bicamada lipídica do próprio retículo endoplasmático, fazendo com que ele fique mais extenso. Isto ocorre principalmente na parte lisa do retículo endoplasmático.

Para que o retículo endoplasmático não cresça desmesuradamente, pequenas vesículas, chamadas *vesículas RE* ou *vesículas de transporte,* continuamente se destacam do retículo liso; a maioria dessas vesículas migra com muita rapidez para o complexo de Golgi.

**Outras Funções do Retículo Endoplasmático.** Outras funções significativas do retículo endoplasmático, especialmente do retículo liso, incluem as seguintes:

1. Ele fornece as enzimas que controlam a quebra do glicogênio, quando ocorre demanda por energia.
2. Ele fornece grande número de enzimas que são capazes de desintoxicar substâncias, tais como fármacos, que poderiam danificar as células. A desintoxicação se dá por coagulação, oxidação, hidrólise, conjugação com o ácido glicurônico, e por outras maneiras.

## Funções Específicas do Complexo de Golgi

**Funções Sintéticas do Complexo de Golgi.** Embora a principal função do complexo de Golgi seja o processamento adicional de substâncias já formadas no retículo endoplasmático, ele também tem a capacidade de sintetizar certos carboidratos que não são formados no retículo endoplasmático. Isso é particularmente válido para a formação de grandes polímeros de sacarídeos ligados a pequenas quantidades de proteína; os exemplos mais importantes incluem o *ácido hialurônico* e o *sulfato de condroitina.*

Algumas das diversas funções do ácido hialurônico e do sulfato de condroitina no corpo são as seguintes: (1) eles são os principais componentes dos proteoglicanos, secretados no muco e em outras secreções glandulares; (2) eles são os principais *componentes da matriz* no exterior das células, nos espaços intersticiais, agindo como enchimentos entre as fibras de colágeno e as células; (3) eles são os principais componentes da matriz orgânica, tanto das cartilagens quanto dos ossos; e (4) são importantes nas atividades celulares, incluindo a migração e a proliferação.

**Processamento de Secreções Endoplasmáticas pelo Complexo de Golgi — Formação de Vesículas.** A Figura 2-13 resume as principais funções do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi. À medida que as substâncias são formadas no retículo endoplasmático, especialmente as proteínas, elas são transportadas pelos túbulos para as partes do retículo endoplasmático liso mais próximas do complexo de Golgi. Nesse ponto, pequenas *vesículas de transporte,* compostas de pequenos envelopes de retículo endoplasmático liso, continuamente se destacam e se difundem para a *camada mais profunda* do complexo de Golgi. Nas vesículas, estão as proteínas sintetizadas e outros produtos do retículo endoplasmático.

As vesículas de transporte rapidamente se fundem com o complexo de Golgi e lançam as substâncias que contêm nos espaços vesiculares do complexo de Golgi. Aí, porções adicionais de carboidratos são acrescentadas às secreções. Outra importante função do complexo de Golgi é compactar as secreções do retículo endoplasmático em pacotes muito concentrados. À medida que as secreções passam para as camadas mais externas do complexo de Golgi, a compactação e o processamento continuam. Por fim, tanto vesículas grandes, quanto pequenas continuam se destacando do complexo de Golgi, carregando com elas as substâncias secretórias compactadas e, por sua vez, as vesículas se difundem por toda a célula.

Para dar ideia da velocidade desses processos: quando célula glandular é exposta a aminoácidos radioativos, moléculas de proteína radioativas recém-formadas podem ser detectadas no retículo endoplasmático granular dentro de 3 a 5 minutos. Em 20 minutos, proteínas recém-formadas já estão presentes no complexo de Golgi e, após 1 ou 2 horas, proteínas radioativas são secretadas pela célula.

**Tipos de Vesículas Formadas pelo Complexo de Golgi — Vesículas Secretórias e Lisossomos.** Em célula intensamente secretora, as vesículas, formadas pelo complexo de Golgi, são principalmente *vesículas secretórias* contendo substâncias proteicas para serem secretadas pela superfície da membrana celular. Essas vesículas secretórias primeiro se difundem para a membrana celular, depois se fundem com ela e lançam suas substâncias para o exterior pelo mecanismo da *exocitose.* A exocitose, na maior parte dos casos, é estimulada pela entrada de íons cálcio na célula; os íons cálcio interagem com a membrana vesicular, de forma ainda não bem compreendida, e causam sua fusão com a membrana celular, seguida pela exocitose — isto é, a abertura da vesícula para o exterior e extrusão dos conteúdos.

Algumas vesículas entretanto são destinadas ao uso intracelular.

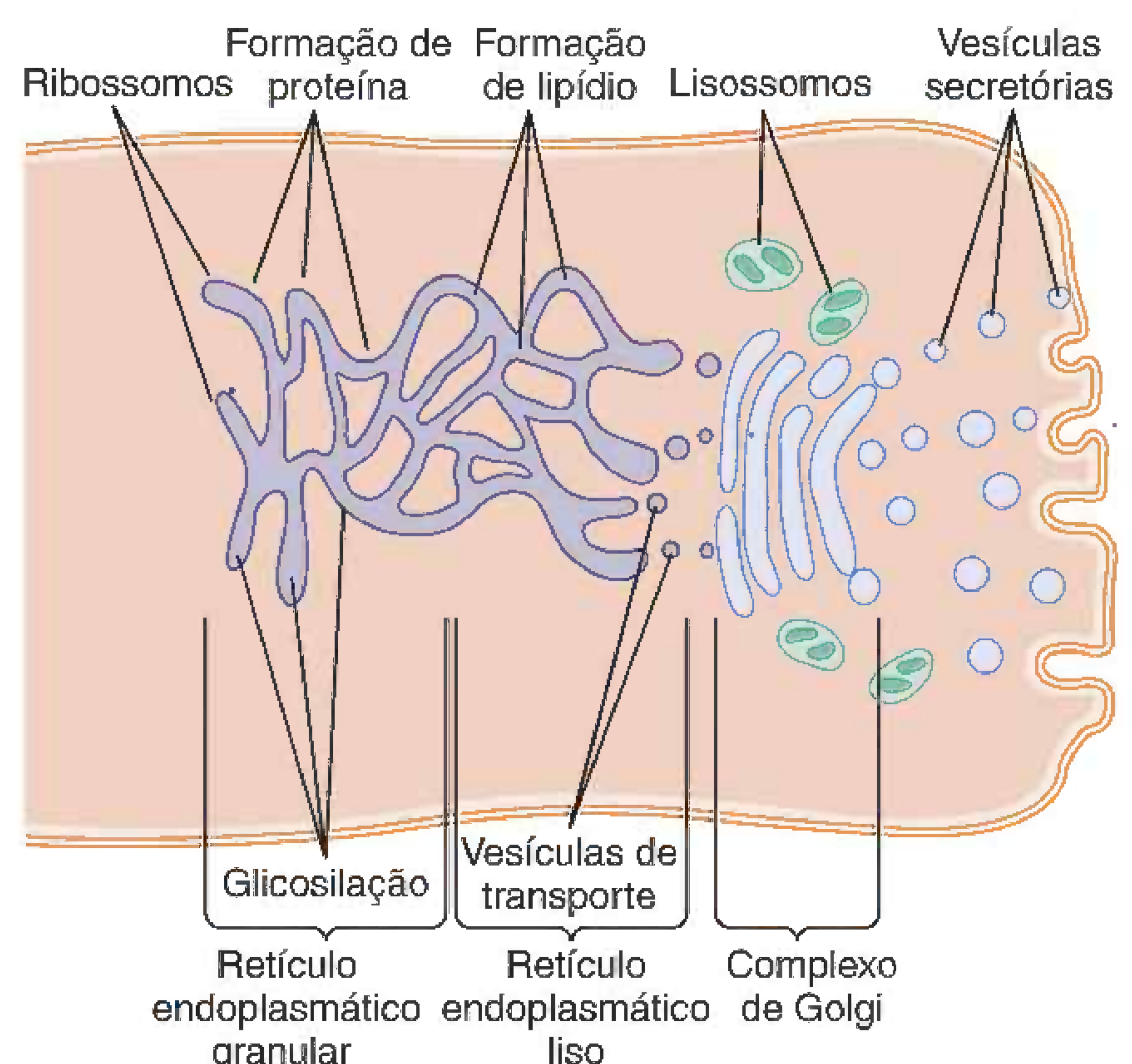



**Figura 2-13** Formação de proteínas, lipídios e vesículas celulares pelo retículo endoplasmático e pelo complexo de Golgi.

**Uso das Vesículas Intracelulares para Repor as Membranas Celulares.** Algumas das vesículas intracelulares, formadas pelo complexo de Golgi, se fundem com a membrana celular ou com as membranas de estruturas intracelulares, tais como as das mitocôndrias ou mesmo do retículo endoplasmático. Isso aumenta a área dessas membranas e, dessa forma, repõe as membranas conforme elas vão sendo consumidas. Por exemplo, a membrana celular perde muito de seus componentes cada vez que forma vesícula pinocitótica ou fagocítica, e as membranas vesiculares do complexo de Golgi continuamente repõem a membrana celular.

Em suma, o sistema membranoso do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi representa órgão altamente metabólico, capaz de formar novas estruturas intracelulares, bem como substâncias a serem secretadas pela célula.

## Extração de Energia dos Nutrientes — Função das Mitocôndrias

As principais substâncias, das quais a célula extrai energia, são os nutrientes que reagem quimicamente com o oxigênio — carboidratos, gorduras e proteínas. No corpo humano, essencialmente, todos os carboidratos são convertidos em *glicose* pelo trato digestivo e pelo fígado, antes de alcançarem outras células do corpo. Da mesma forma, as proteínas são convertidas em *aminoácidos*, e as gorduras em *ácidos graxos*. A Figura 2-14 mostra o oxigênio e os alimentos — glicose, ácidos graxos e aminoácidos — todos entrando na célula. Na célula, os alimentos reagem quimicamente com o oxigênio, sob a influência de enzimas que controlam as reações e canalizam a energia liberada na direção apropriada. Os detalhes de todas essas funções digestivas e metabólicas são apresentados nos Capítulos 62 a 72.

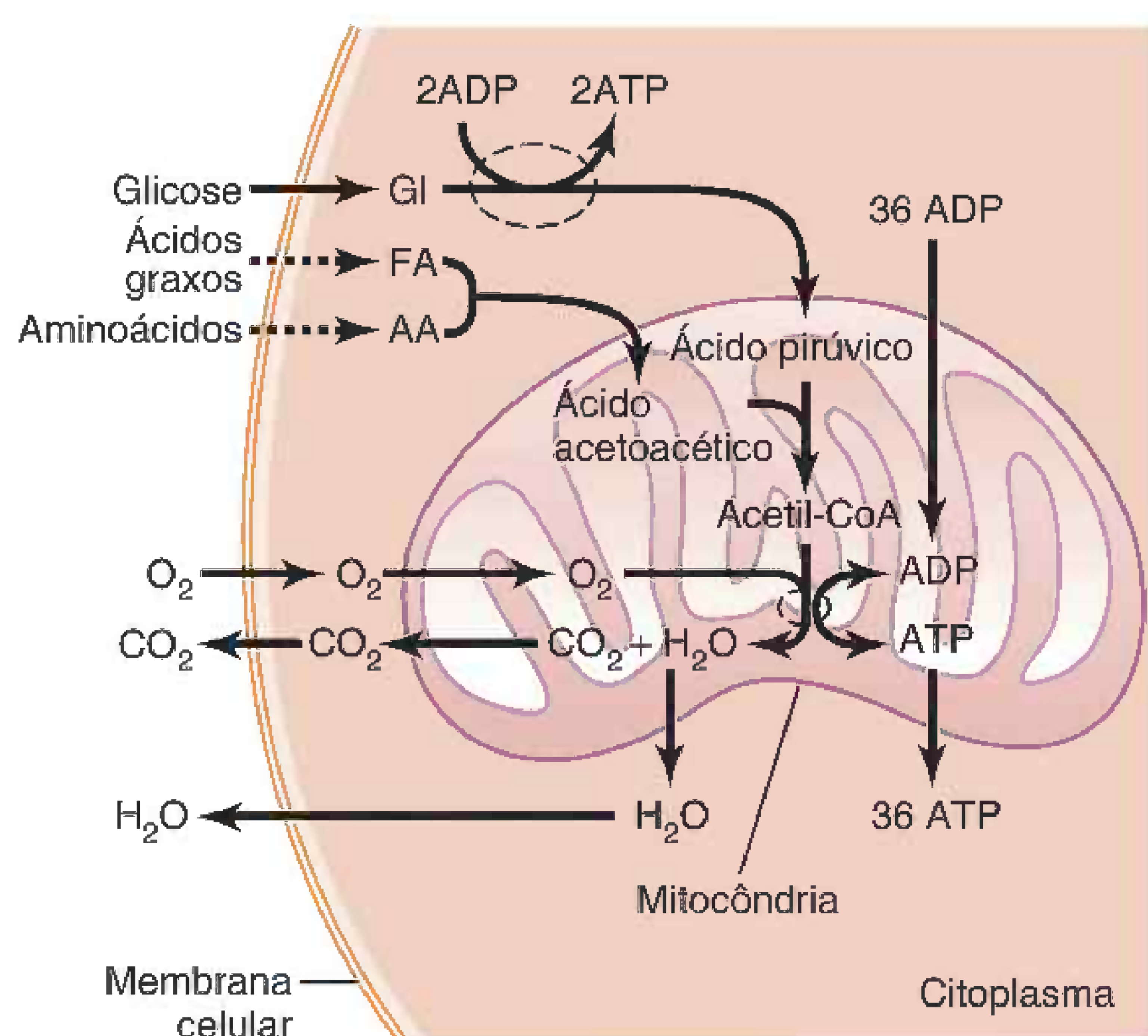
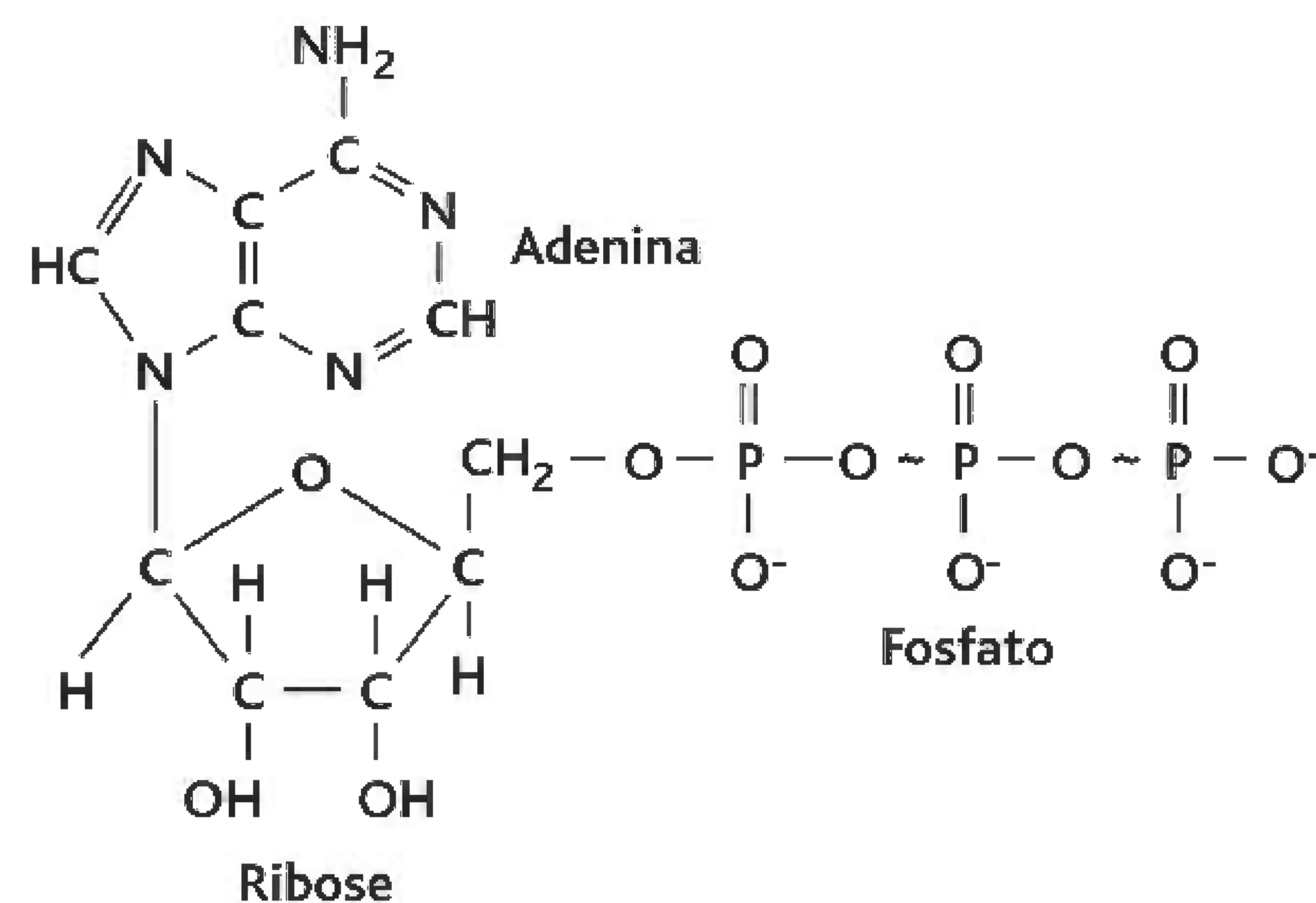



**Figura 2-14** Formação de trifosfato de adenosina (ATP) na célula, mostrando que a maior parte do ATP é formada nas mitocôndrias. ADP, difosfato de adenosina.

Resumidamente, quase todas essas reações oxidativas ocorrem nas mitocôndrias, e a energia liberada é usada para formar o composto de alta energia, o *ATP*. O ATP, e não os nutrientes originais, é usado pela célula para energizar quase todas as reações metabólicas intracelulares subsequentes.

## Características Funcionais do ATP




O ATP é nucleotídeo composto de (1) base nitrogenada, *adenina*, (2) açúcar pentose, *ribose*, e (3) três *radicais fosfato*. Os dois últimos radicais fosfato são conectados com o restante da molécula pelas chamadas *ligações fosfato de alta energia*, representadas na fórmula mostrada anteriormente pelo símbolo ~. *Sob as condições físicas e químicas do corpo*, cada uma dessas ligações de alta energia contém cerca de 12.000 calorias de energia por mol de ATP, o que é muitas vezes maior do que a energia armazenada em ligação química usual; daí a origem do termo *ligação de alta energia*. A ligação fosfato de alta energia é muito lábil, de forma que pode ser cindida instantaneamente sempre que energia for necessária para promover outras reações intracelulares.

Quando o ATP libera sua energia, um radical de ácido fosfórico se separa, formando o *difosfato de adenosina* (ADP). Essa energia liberada é usada para energizar muitas outras funções da célula, como por exemplo a síntese de substâncias e a contração muscular.

Para reconstituir o ATP celular que foi consumido, a energia, derivada dos nutrientes celulares, é usada para recombinar o ADP e o ácido fosfórico, formando de novo o ATP, e todo o processo se repete indefinidamente. Por essas características, o ATP é chamado de *moeda de energia* da célula, pois ele pode ser gasto e se refazer continuamente em períodos de apenas alguns minutos.

**Processos Químicos na Formação de ATP — O Papel das Mitocôndrias.** À medida que entra na célula, a glicose é submetida às enzimas no *citoplasma* que a convertem em *ácido pirúvico* (processo chamado *glicólise*). Pequena quantidade de ADP é transformada em ATP pela energia liberada durante essa conversão, mas essa quantidade é responsável por menos de 5% do metabolismo energético total da célula.

Cerca de 95% da formação do ATP na célula ocorrem nas mitocôndrias. O ácido pirúvico, derivado dos carboidratos, ácidos graxos dos lipídios, e aminoácidos das proteínas são convertidos no composto *acetil-CoA*, na matriz das mitocôndrias. Esse composto, por sua vez, é processado (para fins de extração de sua energia) por outra série de enzimas na matriz das mitocôndrias; essa sequência de reações químicas é chamada de *ciclo do ácido cítrico* ou *ciclo de Krebs*. Essas reações químicas são tão importantes que serão explicadas detalhadamente no Capítulo 67.

No ciclo do ácido cítrico, a acetil-CoA é clivada em suas partes componentes, *átomos de hidrogênio* e *dióxido de carbono*. O dióxido de carbono se difunde para fora das mitocôndrias e eventualmente para fora da célula; por fim, é excretado do corpo pelos pulmões.

Os átomos de hidrogênio, de modo inverso, são muito reativos e se combinam instantaneamente com o oxigênio que se difundiu para as mitocôndrias que liberam quantidade enorme de energia, usada pelas mitocôndrias para converter grande quantidade do ADP em ATP. Essas reações são complexas, requerendo a participação de grandes números de enzimas proteicas, situadas nas *dobras da membrana* interna das mitocôndrias, projetando-se para a matriz mitocondrial. O evento inicial é a remoção de um elétron do átomo de hidrogênio, o que o converte a íon hidrogênio. O evento final é a combinação dos íons hidrogênio com o oxigênio para formar água, com liberação de enorme quantidade de energia para grandes proteínas globulares, chamadas *ATP-sintetase*, que se projetam das dobras das membranas mitocondriais. Por fim, a enzima ATP-sintetase usa a energia dos íons hidrogênio para converter ADP em ATP. O ATP recém-formado é transportado para fora da mitocôndria, para todas as partes do citoplasma e do nucleoplasma da célula, onde sua energia é usada para múltiplas funções celulares.

Esse processo geral de formação de ATP é chamado de *mecanismo quimiosmótico*. Os detalhes químicos e físicos desse mecanismo são apresentados no Capítulo 67, e muitas das funções metabólicas do ATP, no corpo, são apresentadas em detalhes nos Capítulos 67 a 71.

**Usos do ATP no Funcionamento Celular.** A energia do ATP é usada para promover três grandes categorias de funções celulares: (1) *transporte* de substâncias através das membranas da célula, (2) *síntese de componentes químicos* pela célula, e (3) *função mecânica*. Esses usos do ATP são ilustrados pelos exemplos da Figura 2-15: (1) para fornecer energia para o transporte do sódio através da membrana celular, (2) para promover a síntese de proteínas pelos ribossomos, e (3) para suprir a energia necessária para a contração muscular.

Além do transporte do sódio pela membrana, a energia do ATP é necessária para o transporte dos íons potássio, íons cálcio, íons magnésio, íons fosfato, íons cloreto, íons urato, íons hidrogênio e de muitos outros íons e de diversas substâncias orgânicas pela membrana. O transporte pela membrana é tão importante para o funcionamento celular que algumas células — as células tubulares renais, por exemplo — usam até 80% do ATP que formam somente para essa finalidade.

Além de sintetizar proteínas, as células sintetizam fosfolipídios, colesterol, purinas, pirimidinas e série de outras substâncias. A síntese de quase todos os compostos químicos requer energia. Por exemplo, uma só molécula de proteína pode ser composta por vários milhares de aminoácidos, unidos uns aos outros por ligações peptídicas; a formação de cada uma dessas ligações requer energia derivada do rompimento de quatro ligações de alta energia; assim, diversos milhares de moléculas de ATP têm de liberar energia para cada molécula de proteína formada. De fato, algumas células usam até 75% de todo o ATP que formam simplesmente para sintetizar novos compostos químicos, especialmente moléculas de proteína; isso é especialmente verdadeiro durante a fase de crescimento das células.

O último dos principais usos do ATP é o de fornecer energia para células especiais realizarem trabalho mecânico. Veremos, no Capítulo 6, que cada contração da fibra muscular requer gasto de enorme quantidade de energia do ATP. Outras células realizam trabalho mecânico de outras formas, especialmente por *movimentos ciliares* e *ameboides*, descritos mais adiante neste capítulo. A fonte de energia para todos esses tipos de trabalhos mecânicos é o ATP.

Em suma, o ATP está sempre disponível para liberar rapidamente e quase explosivamente sua energia onde for necessário na célula. Para repor o ATP, usado pela célula, reações químicas muito mais lentas quebram carboidratos, gorduras e proteínas e usam a energia derivada para formar novamente ATP. Mais de 95% desse ATP é formado nas mitocôndrias; por isso as mitocôndrias são chamadas de "casas de força" da célula.

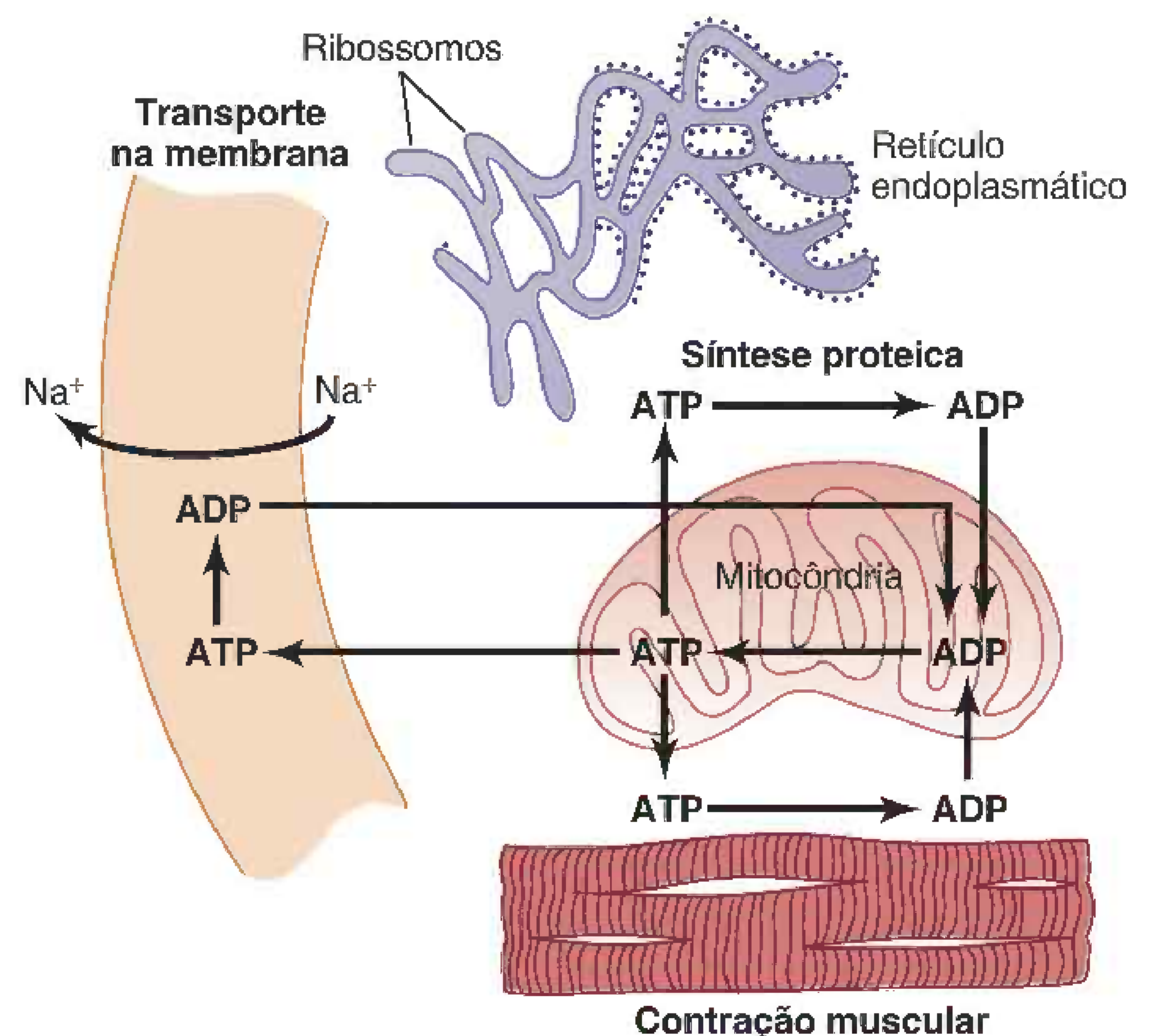



**Figura 2-15** Uso de trifosfato de adenosina (ATP) (formado nas mitocôndrias), para fornecer energia para as três principais funções celulares: transporte pela membrana, síntese proteica e contração muscular. ADP, difosfato de adenosina.

## Locomoção Celular

De longe, o tipo mais importante de movimento que ocorre no corpo é o das células musculares nos músculos esquelético, cardíaco e liso que constituem quase 50% de toda a massa corpórea. As funções especializadas dessas células são discutidas nos Capítulos 6 a 9. Dois outros tipos de movimentos — a *locomoção ameboide* e o *movimento ciliar* — ocorrem em outras células.

### Movimento Ameboide

O movimento ameboide é o movimento de toda a célula, em relação às suas adjacências, como o movimento dos leucócitos nos tecidos. Ele recebe esse nome pelo fato de as amebas se moverem dessa maneira; as amebas constituíram excelente modelo para o estudo deste fenômeno.

Tipicamente, a locomoção ameboide começa com a projeção de um *pseudópodo* por uma extremidade da célula. O pseudópodo se projeta para fora do corpo celular e se adere ao tecido adjacente. O restante da célula é então puxado na direção ao pseudópodo. A Figura 2-16 demonstra esse processo, mostrando célula alongada em cuja extremidade direita ocorre a projeção de pseudópodo. A membrana dessa extremidade da célula está continuamente se movendo para diante, e a membrana na extremidade esquerda a segue à medida que a célula se move.

**Mecanismo da Locomoção Ameboide.** A Figura 2-16 mostra o princípio geral do movimento ameboide. Basicamente, ele resulta da formação contínua de nova membrana celular na extremidade do pseudópodo e da absorção contínua da membrana nas partes médias e traseiras da célula. Dois outros efeitos também são essenciais para o movimento de avanço da célula. O primeiro efeito é a aderência do pseudópodo aos tecidos circundantes, de forma a se fixar, enquanto o restante do corpo celular é puxado para a frente, em direção ao ponto de adesão. Essa aderência é efetuada por *receptores proteicos* que revestem o interior das vesículas exocitóticas. Quando as vesículas se tornam parte da membrana do pseudópodo, elas se evertem, expondo seu interior, de modo que seus receptores proeminam para o exterior e aderem aos ligantes dos tecidos circundantes.

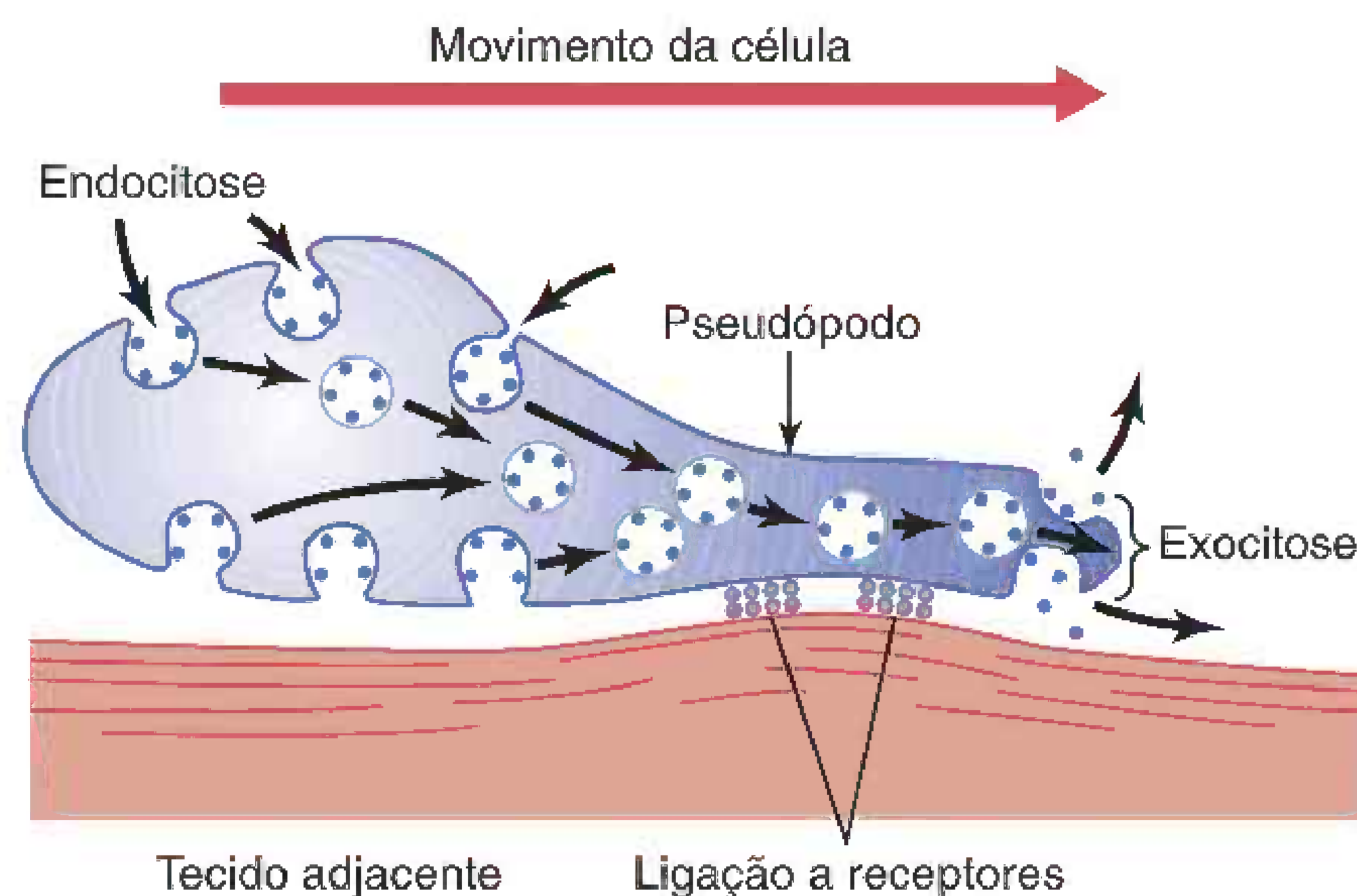



**Figura 2-16** Movimento ameboide de uma célula.

Na extremidade oposta da célula, os receptores se soltam de seus ligantes e formam novas vesículas endocitóticas. Então, dentro da célula, essas vesículas se movem em direção à extremidade anterior do pseudópodo onde são usadas para formar nova membrana na região.

O segundo efeito essencial para a locomoção é o suprimento da energia necessária para puxar o corpo celular, em direção ao pseudópodo. Experiências sugerem o seguinte como explicação: no citoplasma de todas as células encontra-se a quantidade moderada a grande da proteína *actina*. Muito da actina está na forma de moléculas isoladas que não servem ao movimento; entretanto, elas se polimerizam para formar rede de filamentos, e a malha se contrai quando as actinas interagem com a *miosina*, proteína que se liga à actina. Todo o processo é energizado pelo composto de alta energia, o ATP. Isso é o que acontece no pseudópodo de célula em movimento, na qual a malha de filamentos de actina se forma de novo no pseudópodo em expansão. Também ocorre contração no ectoplasma do corpo celular, onde a malha preexistente de actina está presente sob a membrana celular.

**Tipos de Células Que Apresentam Locomoção Ameboide.** As células mais comuns, com locomoção ameboide, no corpo humano são os *leucócitos*, quando se movem do sangue em direção aos tecidos para formar *macrófagos teciduais*. Outros tipos de células também podem se mover por locomoção ameboide, sob certas circunstâncias. Por exemplo, os fibroblastos se movem para área danificada para ajudar a reparar o dano, e mesmo as células germinativas da pele, embora, em geral, sejam completamente sésseis, se movem em direção a uma área cortada para reparar a lesão. Por fim, a locomoção celular é especialmente importante no desenvolvimento do embrião e do feto, após a fertilização do óvulo. Por exemplo, as células embrionárias com frequência migram para longe de seus locais de origem para novas áreas, durante o desenvolvimento de estruturas especiais.

**Controle da Locomoção Ameboide — Quimiotaxia.** O iniciador mais importante da locomoção ameboide é o processo chamado *quimiotaxia*. Ele resulta do aparecimento de certas substâncias químicas nos tecidos. Qualquer substância química que faz com que a quimiotaxia ocorra é chamada *substância quimiotática*. A maioria das células com locomoção ameboide se move em direção à fonte da substância quimiotática — isto é, de área com menor concentração em direção à área de maior concentração — o que é chamado de *quimiotaxia positiva*. Algumas células se distanciam da fonte, o que é chamado *quimiotaxia negativa*.

Mas como a quimiotaxia controla a direção da locomoção ameboide? Embora a resposta não seja completa, sabe-se que o lado da célula mais exposto à substância quimiotática desenvolve alterações na membrana que causam a protrusão pseudopódica.

## Cílios e Movimentos Ciliares

O segundo tipo de movimento celular, o *movimento ciliar*, é movimento similar ao batimento dos cílios, nas superfícies das células. Isso ocorre em apenas dois locais do corpo humano: nas superfícies das vias aéreas do sistema respiratório e na superfície interna das trompas uterinas (trompas de Falópio) do trato reprodutivo. Na cavidade nasal e nas vias aéreas inferiores, o movimento de batimento dos cílios faz com que a camada de muco se mova com velocidade de aproximadamente 1 cm/min em direção à faringe, limpando dessa forma continuamente essas vias do muco e de partículas a ela aderidas. Nas trompas uterinas, os cílios causam o lento movimento de fluido do óstio da trompa uterina para a cavidade uterina; esse movimento de fluido transporta o óvulo do ovário para o útero.

Como mostra a Figura 2-17, o cílio tem a aparência de pelo com ponta afilada, reto ou curvo, que se projeta por 2 a 4 micrômetros da superfície da célula. Geralmente muitos cílios se projetam de uma mesma célula — por exemplo, existem até 200 cílios na superfície de cada célula epitelial, nas vias respiratórias. O cílio é recoberto por prolongamento da membrana celular e é sustentado por 11 microtúbulos — nove túbulos duplos localizados na periferia do cílio, e dois túbulos simples do centro — como mostrado na seção transversa, na Figura 2-17. Cada cílio cresce de estrutura que se localiza imediatamente abaixo da membrana celular, chamada *corpo basal* do cílio.

O *flagelo do esperma* é parecido com o cílio; na verdade, ele tem, praticamente, o mesmo tipo de estrutura e o mesmo tipo de mecanismo contrátil. O flagelo, entretanto, é mais longo e se move em ondas quase sinusoidais, em vez de em movimentos de batimento.

No inserto na Figura 2-17, mostra-se o movimento do cílio. O cílio se move para a frente com batimentos súbitos e rápidos, de 10 a 20 vezes por segundo, encurvando-se acentuadamente no ponto de inserção da superfície celular. Então, ele se move para trás lentamente, para a posição inicial. O movimento rápido de impulso para a frente de batimento empurra o fluido adjacente à célula na direção em que o cílio se move; o movimento lento, de arrasto, para trás, não tem quase qualquer efeito no movimento do fluido. Como consequência, o fluido é continuamente impulsionado na direção do batimento rápido para a frente. Como a maioria das células ciliadas tem grande número de cílios em suas superfícies e como todos os cílios são orientados na mesma direção, este é modo eficaz de mover o fluido de parte da superfície para outra.

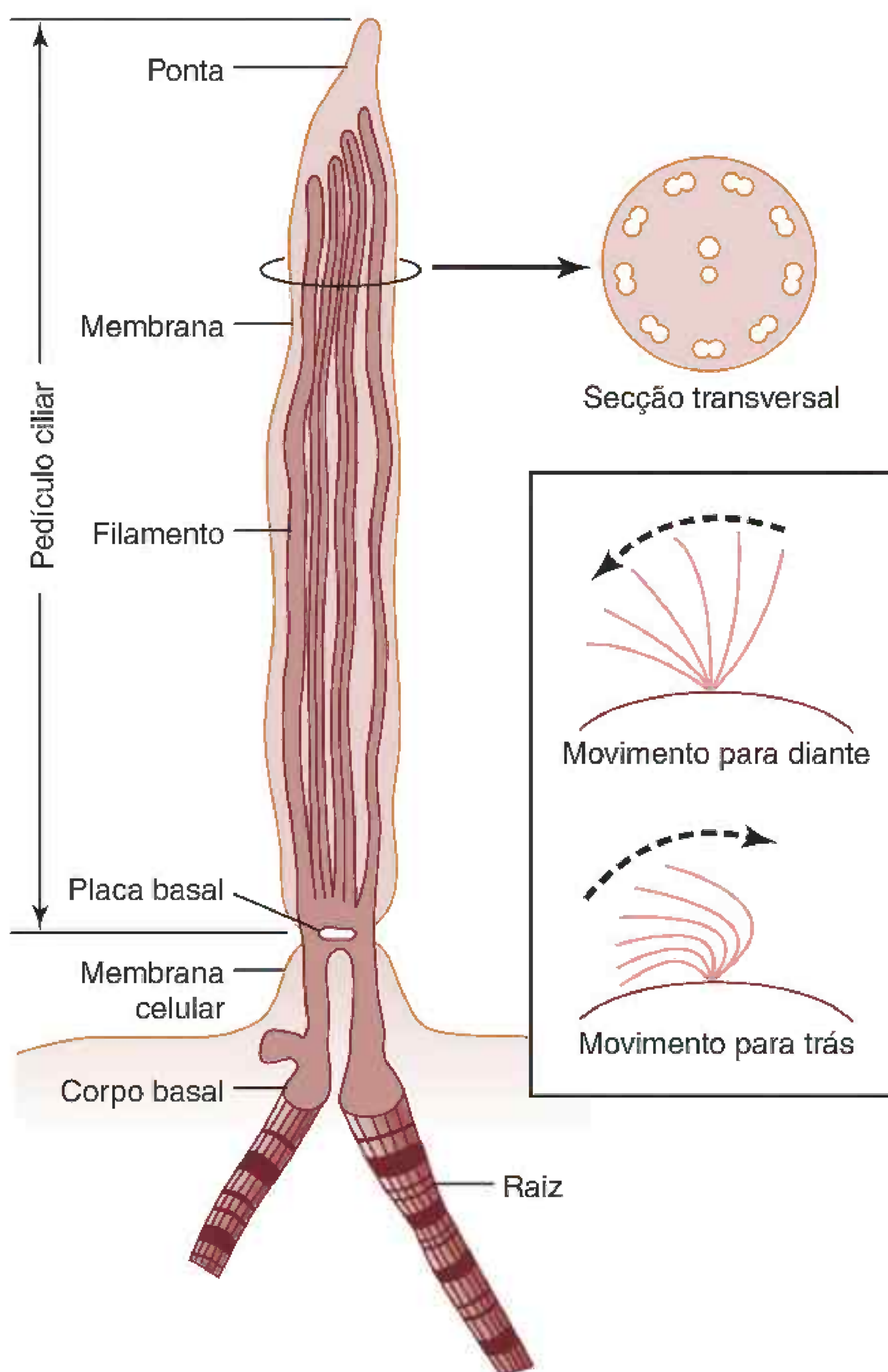



**Figura 2-17** Estrutura e função dos cílios. (Modificada de Satir P: Cilia. Sci Am 204:108, 1961. Copyright Donald Garber: Executor do estado de Bunji Tagawa.)

**Mecanismo do Movimento Ciliar.** Embora nem todos os aspectos do movimento ciliar estejam esclarecidos, o que sabemos de fato é o seguinte: primeiro, os nove túbulos duplos e os dois túbulos simples estão ligados uns aos outros por complexo de ligamentos cruzados de proteínas; esse complexo de túbulos e ligamentos cruzados é chamado *axonema*. Segundo, mesmo após a remoção da membrana e da destruição de outros elementos do cílio preservando o axonema, o cílio pode ainda bater sob condições adequadas. Terceiro, há duas condições necessárias para o batimento contínuo do axonema após a remoção de outras estruturas do cílio: (1) a disponibilidade de ATP e (2) condições iônicas apropriadas, especialmente concentrações apropriadas de magnésio e cálcio. Quarto, durante o movimento do cílio para a frente, os túbulos duplos na borda frontal do cílio deslizam para fora, em direção à ponta do cílio, enquanto os da borda posterior permanecem no lugar. Quinto, múltiplos braços da proteína *dineína*, que tem atividade enzimática da ATPase, se projetam de cada túbulo duplo em direção ao túbulo duplo adjacente.

Dadas essas informações básicas, determinou-se que a liberação de energia do ATP em contato com os braços de dineína faz com que as cabeças desses braços se "desloquem" rapidamente ao longo da superfície do túbulo duplo adjacente. Se, nos túbulos frontais, o movimento é de extensão enquanto os túbulos posteriores permanecem estacionários, ocorrerá inclinação do cílio.

O modo pelo qual a contração dos cílios é controlada não é conhecido. Os cílios de algumas células genetica-

mente anormais não contêm os dois túbulos simples centrais, e esses cílios não batem. Portanto, supõe-se que algum sinal, talvez eletroquímico, seja transmitido ao longo desses dois túbulos centrais para ativar os braços de dineína.

## Referências


Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 6th ed, New York, 2007, Garland Science.

Bonifacino JS, Glick BS: The mechanisms of vesicle budding and fusion, *Cell* 116:153, 2004.

Chacinska A, Koehler CM, Milenkovic D, Lithgow T, Pfanner N: Importing mitochondrial proteins: machineries and mechanisms, *Cell* 138:628, 2009.

Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP: Role of caveolae and caveolins in health and disease, *Physiol Rev* 84:1341, 2004.

Danial NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points, *Cell* 116:205, 2004.

Dröge W: Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiol Rev* 82:47, 2002.

Edidin M: Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:414, 2003.

Ginger ML, Portman N, McKean PG: Swimming with protists: perception, motility and flagellum assembly, *Nat Rev Microbiol* 6:838, 2008.

Grant BD, Donaldson JG: Pathways and mechanisms of endocytic recycling, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:597, 2009.

Güttinger S, Laurell E, Kutay U: Orchestrating nuclear envelope disassembly and reassembly during mitosis, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:178, 2009.

Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells, *Physiol Rev* 81:685, 2001.

Hock MB, Kralli A: Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function, *Annu Rev Physiol* 71:177, 2009.

Liesa M, Palacín M, Zorzano A: Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease, *Physiol Rev* 89:799, 2009.

Mattaj IW: Sorting out the nuclear envelope from the endoplasmic reticulum, *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:65, 2004.

Parton RG, Simons K: The multiple faces of caveolae, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:185, 2007.

Raiborg C, Stenmark H: The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins, *Nature* 458:445, 2009.

Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, et al: Cell migration: integrating signals from front to back, *Science* 302:1704, 2003.

Saftig P, Klumperman J: Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:623, 2009.

Scarpulla RC: Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function, *Physiol Rev* 88:611, 2008.

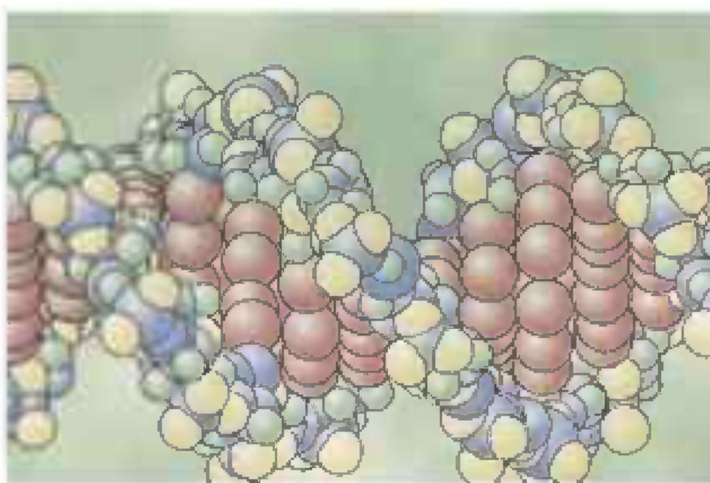
Stenmark H: Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:513, 2009.

Traub LM: Tickets to ride: selecting cargo for clathrin-regulated internalization, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:583, 2009.

Vereb G, Szollosi J, Matko J, et al: Dynamic, yet structured: the cell membrane three decades after the Singer-Nicolson model, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8053, 2003.

CAPÍTULO 3

# Controle Genético da Síntese de Proteínas, do Funcionamento Celular e da Reprodução Celular



Quase todos sabem que os genes, localizados nos núcleos de todas as células do corpo, controlam a hereditariedade dos pais para os filhos, mas a maioria das pessoas não percebe que estes mesmos genes também controlam o funcionamento de todas as células do corpo. Os genes controlam a função celular, determinando quais substâncias são sintetizadas pela célula — quais estruturas, quais enzimas, quais substâncias químicas.

A Figura 3-1 mostra o esquema geral do controle genético. Cada gene, que é o ácido nucleico chamado *ácido desoxirribonucleico* (DNA), controla automaticamente a formação de outro ácido nucleico, o *ácido ribonucleico* (RNA); esse RNA, disseminado na célula, controla a formação de proteína específica. Todo o processo, da *transcrição* do código genético, no núcleo, até a *tradução* do código do RNA e a formação de proteínas nas células citoplasmáticas é muitas vezes referido como a *expressão do gene.*

Como existem cerca de 30.000 genes diferentes em cada célula, é teoricamente possível formar número muito grande de proteínas celulares diferentes.

Algumas das proteínas celulares são *proteínas estruturais* que, em associação com vários lipídios e carboidratos, formam as estruturas das diversas organelas intracelulares discutidas no Capítulo 2. Entretanto, a maioria das proteínas é de *enzimas* que catalisam as diferentes reações químicas nas células. Por exemplo, as enzimas promovem todas as reações oxidativas que fornecem energia para a célula e a síntese de todas as substâncias químicas da célula, tais como lipídios, glicogênio e trifosfato de adenosina (ATP).

## Genes no Núcleo Celular

No núcleo celular, grande número de genes está ligado, extremidade com extremidade, nas moléculas extremamente longas do DNA, com estrutura de dupla hélice e com pesos moleculares medidos em bilhões. Segmento muito curto de tal molécula é mostrado na Figura 3-2. Essa molécula é constituída por vários compostos químicos, ligados em padrão regular; detalhes serão explicados nos próximos parágrafos.

**Blocos Básicos de Construção do DNA.** A Figura 3-3 mostra os componentes químicos básicos envolvidos na formação do DNA. Incluem: (1) *ácido fosfórico*, (2) o açúcar chamado *desoxirribose* e (3) quatro *bases* nitrogenadas (duas purinas, a *adenina* e a *guanina*, e duas pirimidinas, a *timina* e a *citosina*). O ácido fosfórico e a desoxirribose formam as duas fitas helicoidais que são o esqueleto da molécula de DNA, e as bases nitrogenadas ficam entre as duas fitas, conectando-as, como ilustrado na Figura 3-6.

**Nucleotídeos.** O primeiro estágio na formação do DNA é a combinação de molécula de ácido fosfórico, molécula de desoxirribose e uma das quatro bases para formar o nucleotídeo acídico. Quatro nucleotídeos distintos são,

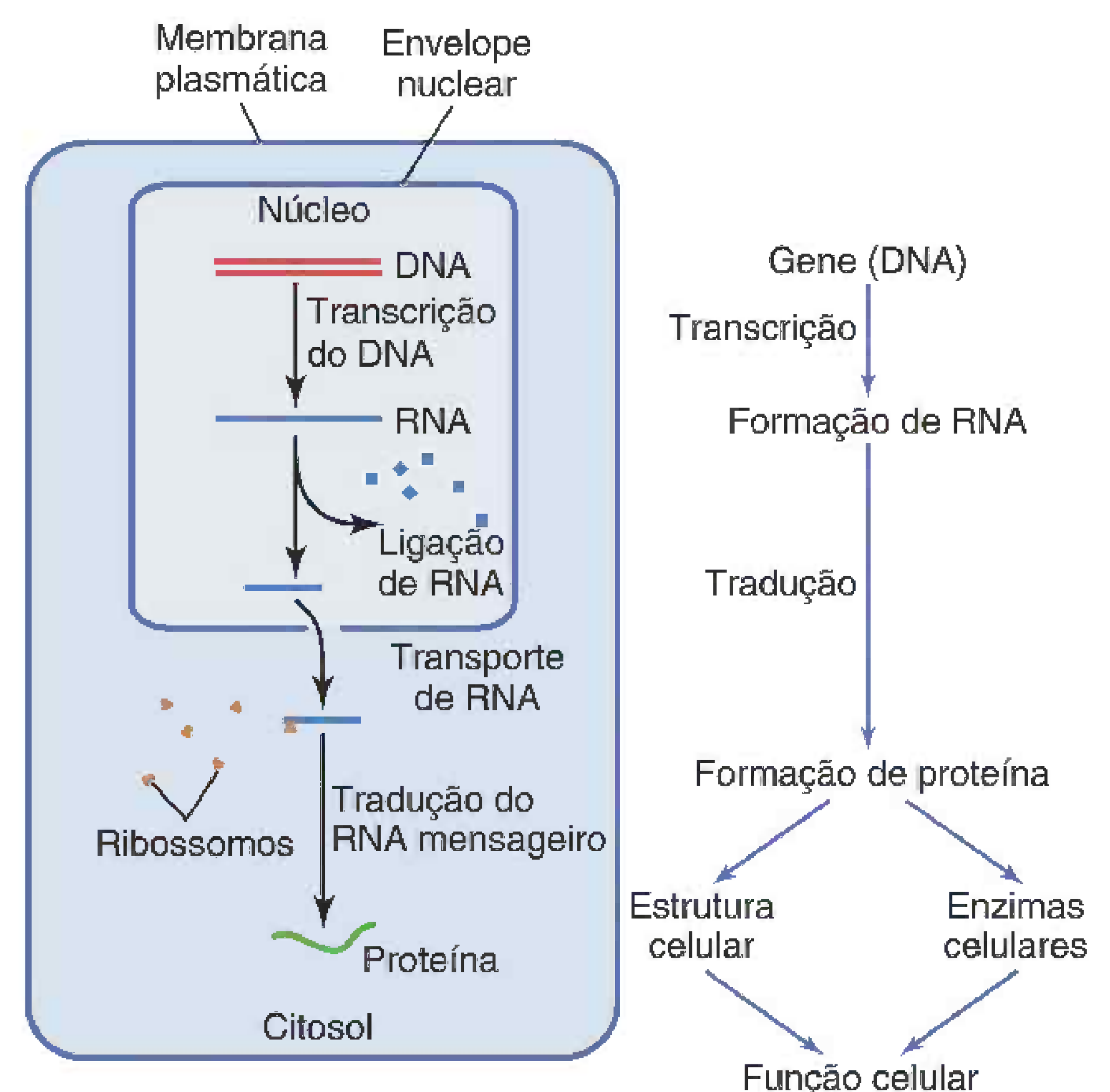



**Figura 3-1** Esquema geral para o controle da função celular pelos genes.

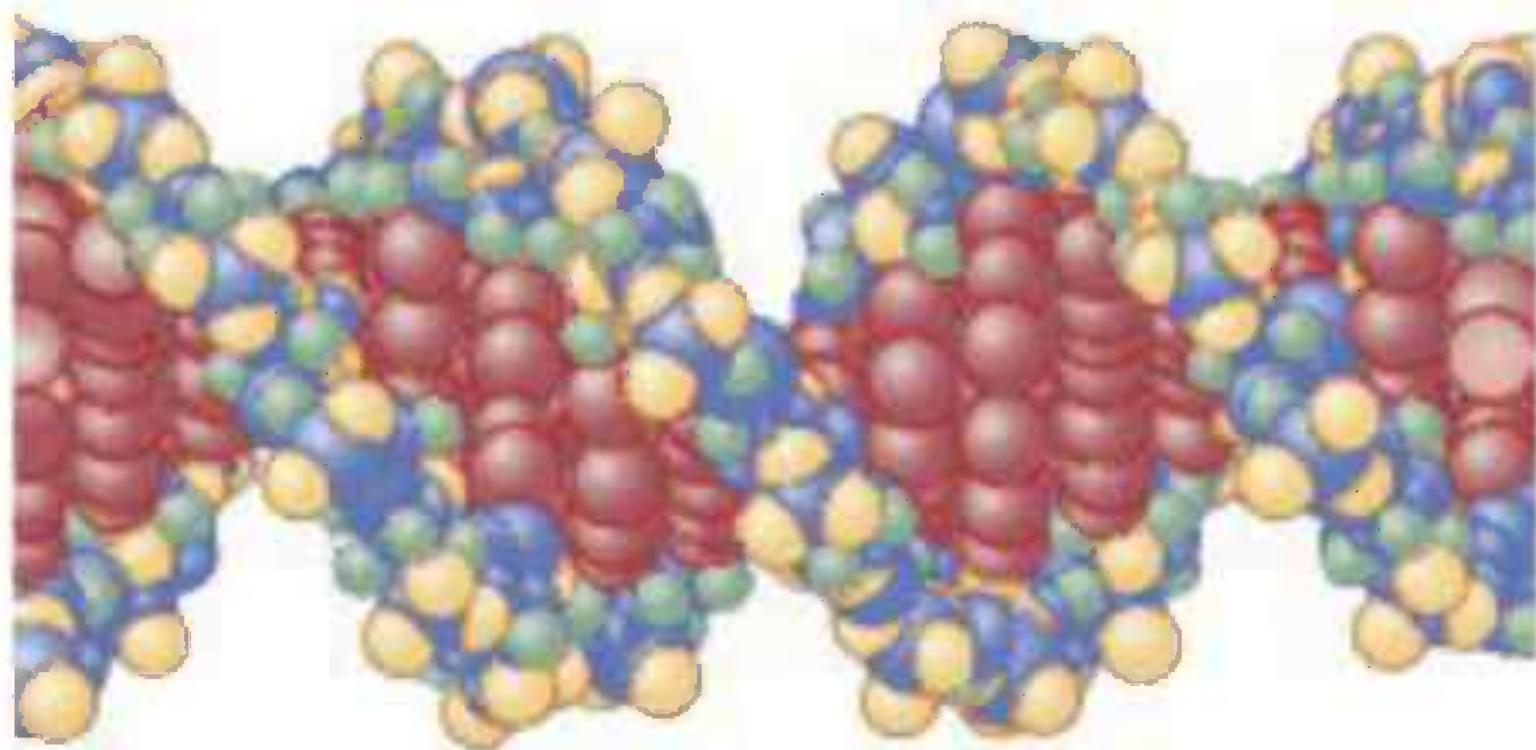


**Figura 3-2** A estrutura em hélice de dupla fita do gene. As fitas externas são compostas de ácido fosfórico e do açúcar desoxirribose. As moléculas internas que conectam os dois filamentos da hélice são as bases purina e pirimidina; elas determinam o "código" do gene.

portanto, formados, um para cada uma das quatro bases: os *ácidos desoxiadenílico, desoxitimidílico, desoxiguanílico* e *desoxicitidílico*. A Figura 3-4 mostra a estrutura química do ácido desoxiadenílico, e a Figura 3-5 mostra os símbolos para os quatro nucleotídeos que formam o DNA.

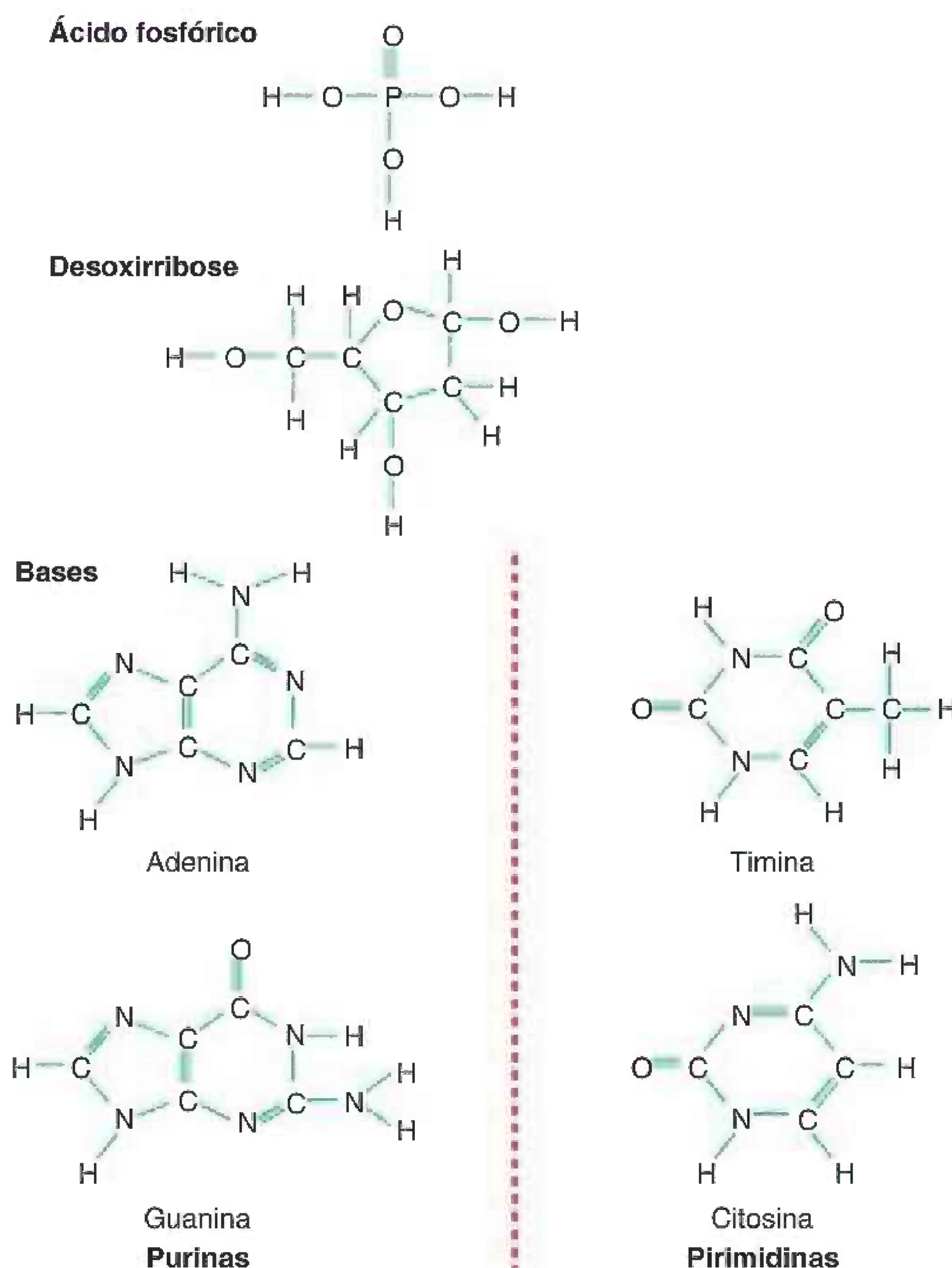
**Organização dos Nucleotídeos para Formar Duas Fitas de DNA Frouxamente Interligadas Entre Si.** A Figura 3-6 mostra o modo como os múltiplos nucleotídeos se ligam para formar as duas fitas de DNA. As duas fitas são, por sua vez, frouxamente ligadas entre si por ligações cruzadas fracas, ilustradas na Figura 3-6 pelas linhas tracejadas centrais. Observe que o esqueleto de cada filamento de DNA é composto por alternação de moléculas de ácido fosfórico e de desoxirribose. As bases purínicas e pirimidínicas estão fixadas às laterais das moléculas de desoxirribose. As duas fitas de DNA são mantidas unidas por meio de *pontes de hidrogênio* (linhas tracejadas) entre as bases. Mas, observe o seguinte:

1. Cada base purínica *adenina* do filamento sempre se une à base pirimidínica *timina* do outro filamento, e
2. Cada base purínica *guanina* sempre se une à base pirimidínica *citosina*.

Dessa forma, na Figura 3-6, a sequência de pares complementares de bases é CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT e AT. Como as pontes de hidrogênio são ligações relativamente fracas, as duas fitas podem se separar facilmente, e o fazem muitas vezes no curso de suas funções na célula.

Para se obter a estrutura tridimensional do DNA da Figura 3-6, deve-se tomar as duas extremidades das cadeias e torcê-las em hélice. Dez pares de nucleotídeos compõem cada volta completa da hélice na molécula de DNA, como mostra a Figura 3-2.

**Figura 3-3** Os blocos básicos de construção do DNA.



## Código Genético

A importância do DNA reside em sua capacidade de controlar a formação de proteínas pela célula. Ele o faz por meio do chamado *código genético*. Quando as duas fitas de moléculas de DNA são separadas, as bases de purina e pirimidina se projetam de cada lado da fita de DNA, como mostrado no alto da Figura 3-7. São essas bases que formam o código genético.

O código genético consiste em sucessivos "tripletos" de bases — isto é, cada três bases sucessivas é uma *palavra do código*. Os tripletos sucessivos controlam a sequência de aminoácidos na molécula de proteína que é sintetizada pela célula. Observe, na Figura 3-6, a fita superior de DNA: lendo-se da esquerda para a direita, tem-se o código genético GGC, AGA, CTT, os tripletos são separados pelas setas. Seguindo-se esse código genético, nas Figuras 3-7 e 3-8, vê-se que esses três tripletos são, respectivamente, responsáveis pela inserção sucessiva dos três aminoácidos — *prolina, serina* e *ácido glutâmico* — na molécula de proteína em formação.

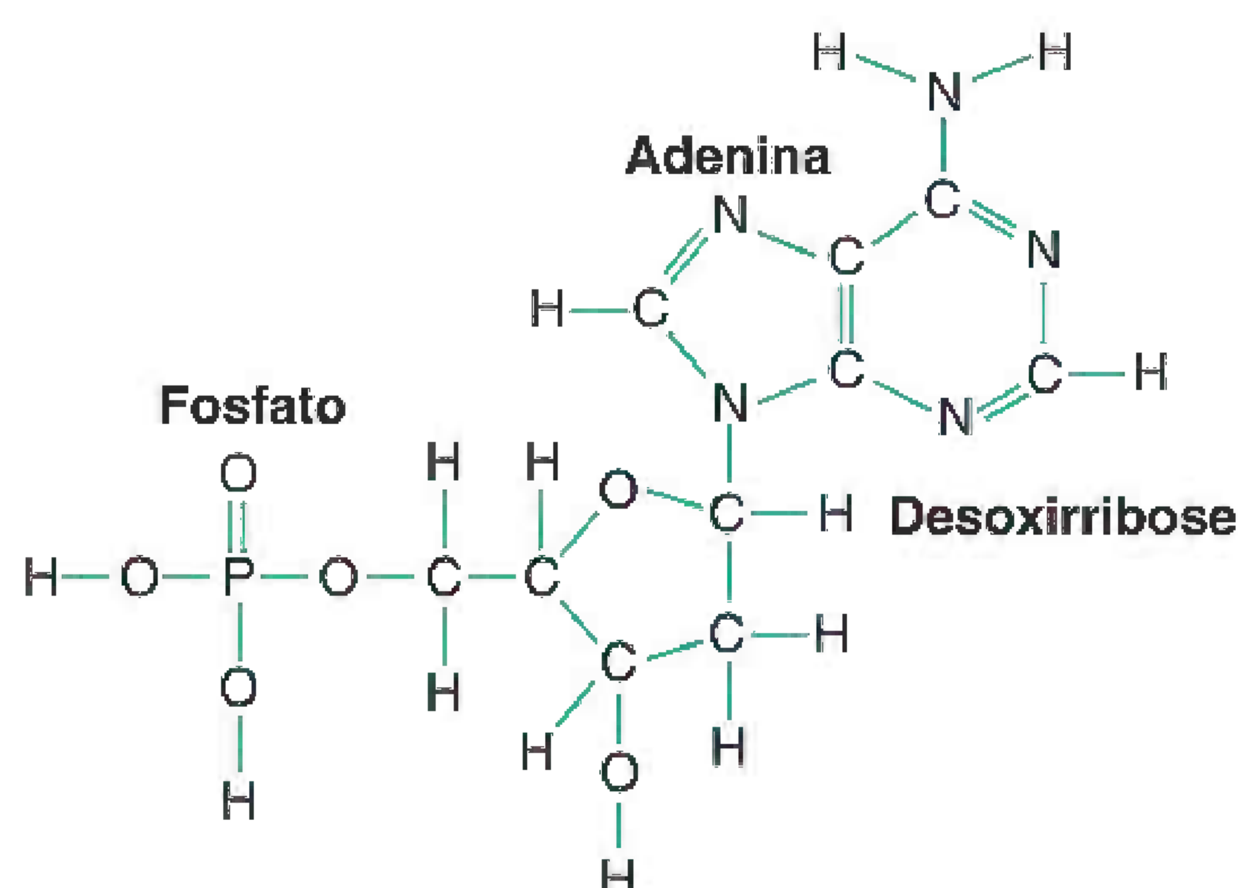



**Figura 3-4** Ácido desoxiadenílico, um dos nucleotídeos que formam o DNA.

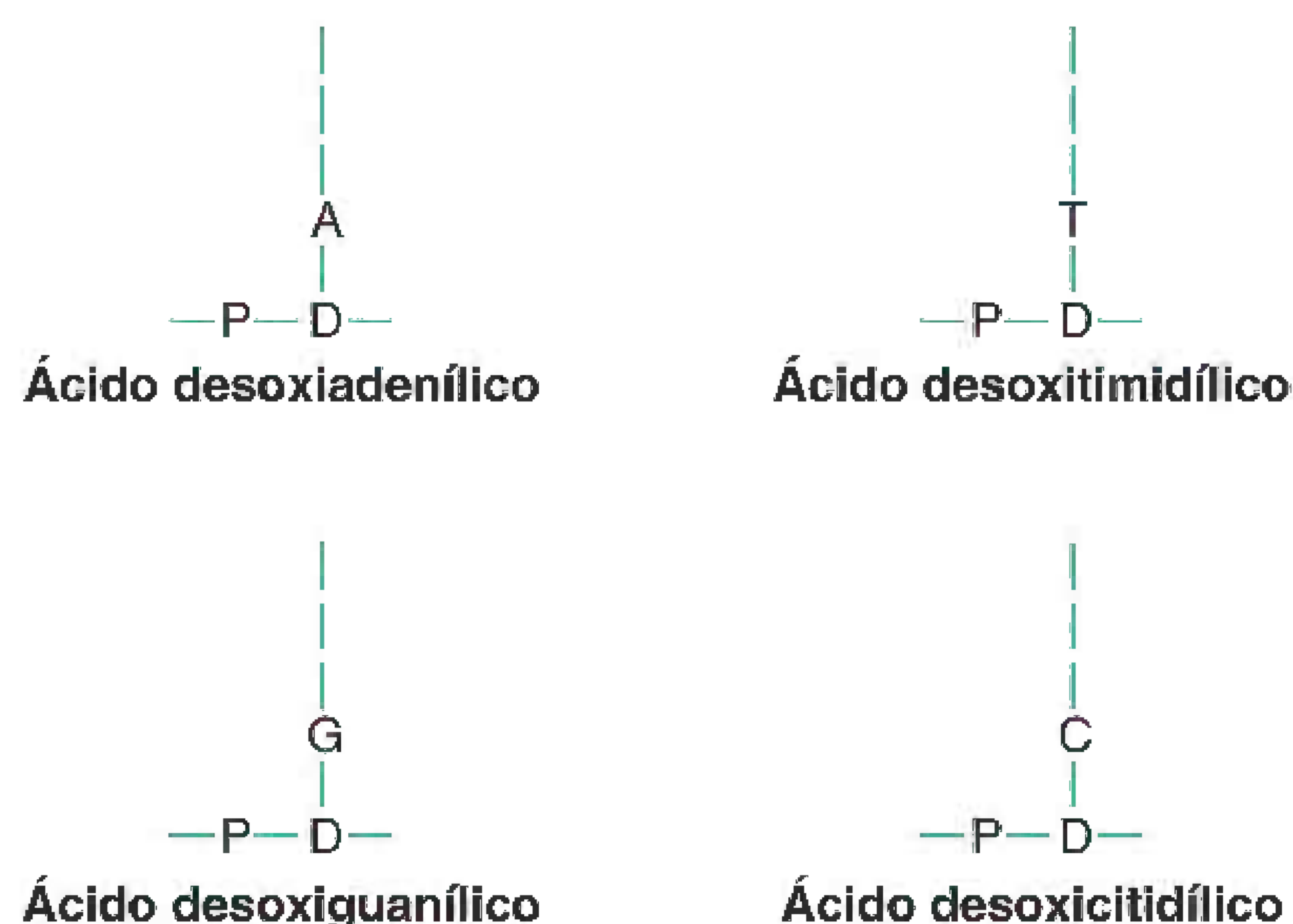



**Figura 3-5** Símbolos dos quatro nucleotídeos que se combinam para formar o DNA. Cada nucleotídeo contém ácido fosfórico (*P*), desoxirribose (*D*) e uma das quatro bases de nucleotídeos: *A*, adenina; *T*, timina; *G*, guanina; ou *C*, citosina.

## O Código do DNA no Núcleo Celular É Transferido para o Código de RNA, no Citoplasma Celular — O Processo de Transcrição

Pelo fato de o DNA estar localizado no núcleo da célula, enquanto a maioria das funções da célula é realizada no citoplasma, deve haver algum modo pelo qual os genes do núcleo controlem as reações químicas do citoplasma. Isso envolve a intermediação de outro tipo de ácido nucleico, o RNA, cuja formação é controlada pelo DNA do núcleo. Como mostra a Figura 3-7, o código é transferido para o RNA; esse processo é chamado *transcrição*. O RNA, por sua vez, se difunde do núcleo através dos poros nucleares para o compartimento citoplasmático, onde controla a síntese de proteínas.

### Síntese de RNA

Durante a síntese do RNA, as duas fitas da molécula de DNA se separam temporariamente; uma das fitas é usada como molde para a síntese da molécula de RNA. Os tripletos de código no DNA são transcritos para tripletos do código *complementar* (chamados *códons*) no RNA; esses códons por sua vez controlarão a sequência de aminoácidos na proteína a ser sintetizada no citoplasma celular.

**Blocos Básicos de Construção de RNA.** Os blocos básicos de construção do RNA são praticamente os mesmos dos de DNA, exceto por duas diferenças. A primeira é que o açúcar desoxirribose não é usado na formação do RNA. Em seu lugar está outro açúcar, de composição ligeiramente diferente, a *ribose*, que contém íon hidroxila extra ligado à estrutura do anel de ribose. A segunda é que a timina é substituída por outra pirimidina, a *uracila*.

**Formação dos Nucleotídeos de RNA.** Os blocos básicos da construção de RNA formam *nucleotídeos de*

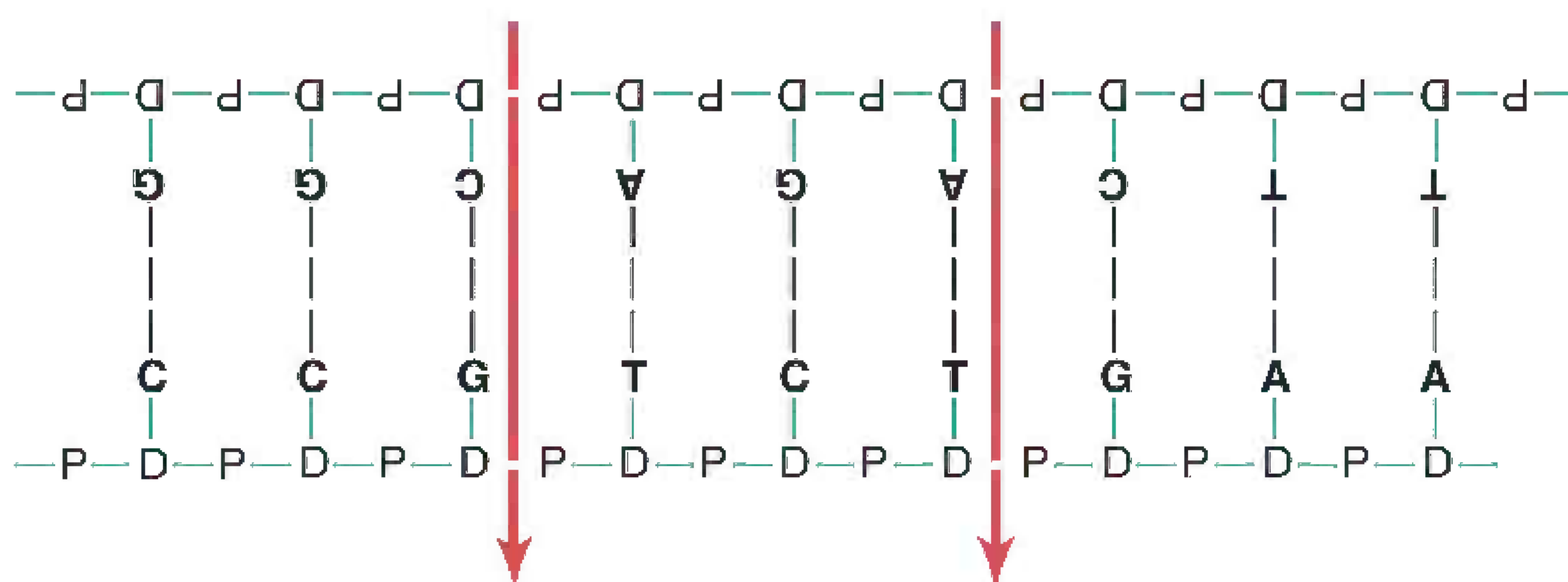



**Figura 3-6** Organização dos nucleotídeos desoxirribose na dupla fita de DNA.

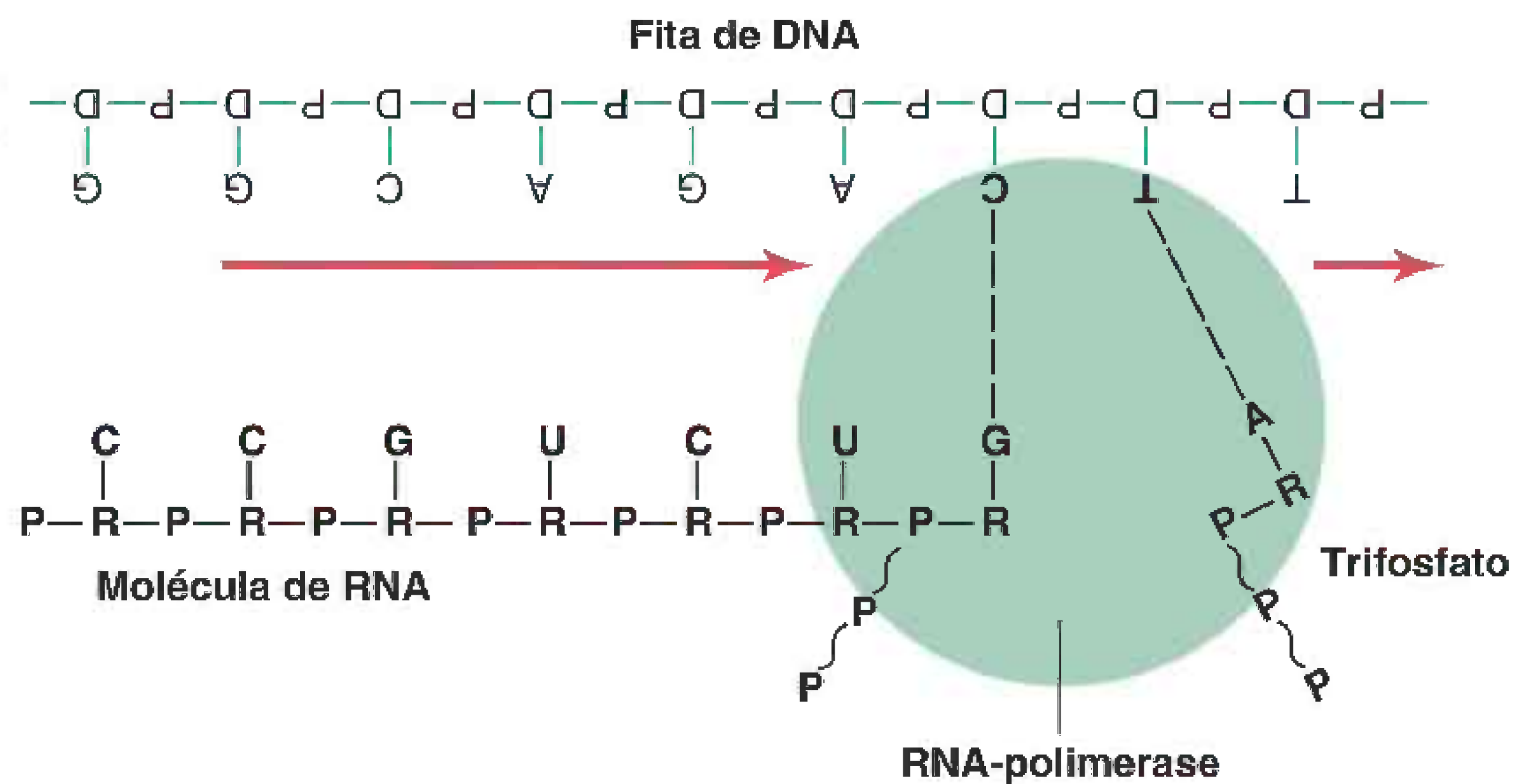



**Figura 3-7** Combinação de nucleotídeos da ribose com fita de DNA para formar molécula de RNA que carrega o código genético do gene para o citoplasma. A enzima *RNA polimerase* se move ao longo da fita de DNA e forma a molécula de RNA.

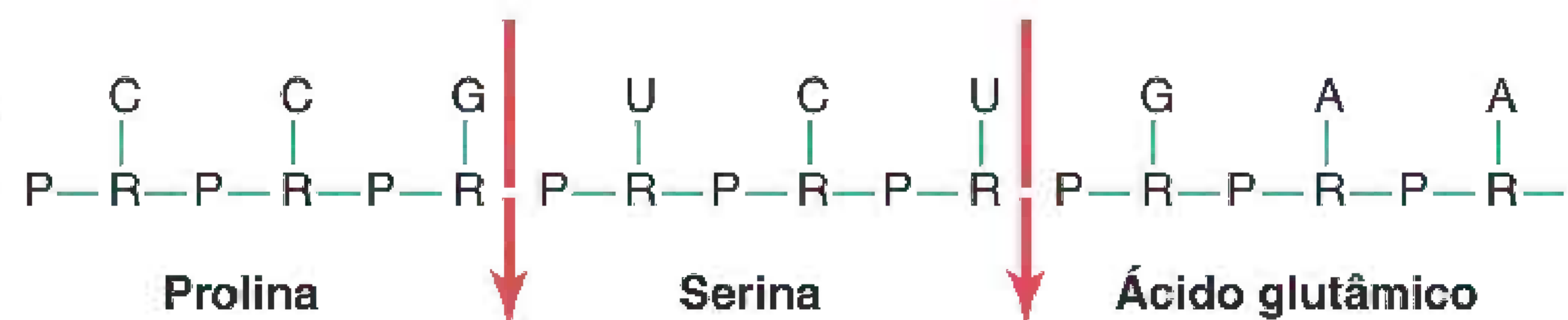



**Figura 3-8** Parte de uma molécula de RNA mostrando três "códons" de RNA — CCG, UCU e GAA — que controlam a inserção dos aminoácidos *prolina*, *serina* e *ácido glutâmico*, respectivamente, à cadeia de RNA em formação.

*RNA*, exatamente como descrito antes para o DNA. Aí novamente quatro nucleotídeos distintos são usados na formação do RNA. Esses nucleotídeos contêm as bases *adenina, guanina, citosina* e *uracila*. Observe que são as mesmas bases do DNA, exceto pela uracila no RNA e a timina no DNA.

**"Ativação" dos Nucleotídeos de RNA.** O próximo passo na síntese do RNA é a "ativação" dos nucleotídeos de RNA por uma enzima, a *RNA-polimerase*. Isso ocorre pela adição a cada nucleotídeo de dois radicais de fosfato extra, para formar trifosfatos (mostrados na Figura 3-7 pelos dois nucleotídeos de RNA na extremidade direita, durante a formação da cadeia de RNA). Estes últimos dois fosfatos combinam-se com o nucleotídeo por *ligações fosfato de alta energia,* derivadas do ATP da célula.

O resultado desse processo de ativação é que grandes quantidades de energia do ATP estão disponíveis em cada nucleotídeo, e essa energia é usada para promover as reações químicas que adicionam cada novo nucleotídeo ao final da cadeia de RNA.

## Montagem da Cadeia de RNA com os Nucleotídeos Ativados Usando a Fita de DNA como Molde — O Processo de "Transcrição"

A montagem da molécula de RNA se dá do modo mostrado na Figura 3-7, sob a influência da enzima, a *RNA-polimerase*. Ela é proteína grande que tem muitas das propriedades funcionais necessárias para a formação da molécula de RNA. São elas:

1. Na fita de DNA, no início de cada gene, existe sequência de nucleotídeos chamada *promotor*. A RNA-polimerase tem estrutura complementar apropriada, que reconhece esse promotor e se liga a ele. Esse é o passo essencial para se iniciar a formação da molécula de RNA.
2. Após se ligar ao promotor, a RNA-polimerase causa o desenrolamento de cerca de duas voltas da hélice de DNA e a separação, na região desenrolada, das duas fitas.
3. Então, a polimerase se move ao longo da fita de DNA, desenrolando temporariamente e separando as duas fitas de DNA a cada etapa de seu movimento. Conforme cada estágio do movimento, a polimerase adiciona novo nucleotídeo ativado ao final da cadeia de RNA em formação, segundo os seguintes passos:
   a. Primeiro, ela forma a ponte de hidrogênio entre a base seguinte no filamento de DNA e a base do nucleotídeo de RNA.
   b. Então, um por vez, a polimerase cliva dois dos três fosfatos de cada um dos nucleotídeos de RNA, liberando grande quantidade de energia das ligações de fosfato; essa energia é usada para formar a ligação covalente entre o fosfato restante, no nucleotídeo, e a ribose no final da cadeia de RNA em formação.
   c. Quando a RNA-polimerase atinge o fim do gene de DNA, ela encontra nova sequência de nucleotídeos de DNA chamada *sequência de terminação de cadeia*; esta faz com que a polimerase e a recém-formada cadeia de RNA se separem da fita de DNA. A polimerase, então, pode ser reutilizada sucessivamente para formar outras cadeias de RNA.
   d. Conforme o novo filamento de RNA é formado, as fracas pontes de hidrogênio com a fita de DNA se rompem, pois o DNA tem grande afinidade para se religar à fita complementar de DNA. Assim, a cadeia de RNA se solta do DNA e é liberada no nucleoplasma.

Dessa forma, o código presente no filamento de DNA é transmitido de forma *complementar* para a cadeia de RNA. As bases de nucleotídeos de ribose sempre se combinam com as bases de desoxirribose como se segue:

| Base no DNA | Base no RNA |
|---|---|
| guanina | citosina |
| citosina | guanina |
| adenina | uracila |
| timina | adenina |

**Quatro Tipos Diferentes de RNA.** Cada tipo de RNA desempenha papel independente e inteiramente diferente na formação de proteínas:

1. *RNA mensageiro* (mRNA) que leva o código genético para o citoplasma para controlar o tipo de proteína formada.
2. *RNA de transferência* (tRNA) que transporta os aminoácidos ativados para os ribossomos; os aminoácidos serão utilizados na montagem da molécula de proteína.
3. *RNA ribossômico* que, com cerca de 75 proteínas diferentes, forma os *ribossomos*, as estruturas físicas e químicas nas quais as moléculas de proteína são formadas.
4. *MicroRNA* (miRNA) que são moléculas de fita única de RNA de 21 a 23 nucleotídeos que regulam a transcrição gênica e a tradução.

## RNA Mensageiro — Os Códons

As moléculas de *mRNA* são longas fitas únicas de RNA, localizadas no citoplasma. Essas moléculas são compostas por várias centenas a vários milhares de nucleotídeos de RNA em fitas não pareadas, e contêm *códons* que são exatamente complementares aos tripletos de código dos genes de DNA. A Figura 3-8 mostra pequeno segmento de molécula de RNA mensageiro. Seus códons são CCG, UCU e GAA. Esses são os códons para os aminoácidos prolina, serina e ácido glutâmico. A transcrição desses códons da molécula de DNA para a molécula de RNA é demonstrada na Figura 3-7.

**Códons de RNA para os Diferentes Aminoácidos.** A Tabela 3-1 lista os códons de RNA para os 22 aminoácidos que formam as moléculas de proteína. Observe que a maioria dos aminoácidos é representada por mais de

**Tabela 3-1** Códons de RNA para Aminoácidos e para Iniciar e Parar

| Aminoácido | Códons de RNA | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ácido aspártico | GAU | GAC | | | | |
| Ácido glutâmico | GAA | GAG | | | | |
| Alanina | GCU | GCC | GCA | GCG | | |
| Arginina | CGU | CGC | CGA | CGG | AGA | AGG |
| Asparagina | AAU | AAC | | | | |
| Cisteína | UGU | UGC | | | | |
| Fenilalanina | UUU | UUC | | | | |
| Glutamina | CAA | CAG | | | | |
| Glicina | GGU | GGC | GGA | GGG | | |
| Histidina | CAU | CAC | | | | |
| Iniciar (IC) | AUG | | | | | |
| Isoleucina | AUU | AUC | AUA | | | |
| Leucina | CUU | CUC | CUA | CUG | UUA | UUG |
| Lisina | AAA | AAG | | | | |
| Metionina | AUG | | | | | |
| Parar (TC) | UAA | UAG | UGA | | | |
| Prolina | CCU | CCC | CCA | CCG | | |
| Serina | UCU | UCC | UCA | UCG | AGC | AGU |
| Tirosina | UAU | UAC | | | | |
| Treonina | ACU | ACC | ACA | ACG | | |
| Triptofano | UGG | | | | | |
| Valina | GUU | GUC | GUA | GUG | | |

IC, iniciação de cadeia; TC, terminação de cadeia.

um códon; um dos códons corresponde ao sinal "comece a fabricar a molécula de proteína", e três códons representam a mensagem "pare de produzir a molécula de proteína". Na Tabela 3-1, estes dois tipos de códons são chamados IC, que significa "códon de iniciação de cadeia", e TC, que significa "códons de término da cadeia".

## RNA de Transferência — Os Anticódons

Outro tipo de RNA com papel essencial na síntese de proteínas é o *tRNA*, pois ele transfere as moléculas de aminoácidos para as moléculas de proteínas que estão em processo de síntese. Cada tipo de tRNA se liga especificamente com um dos 20 aminoácidos que serão incorporados às proteínas. O tRNA, portanto, age como um *carreador* para transportar tipo específico de aminoácido para os ribossomos, onde as moléculas de proteína estão se formando. Nos ribossomos, cada tipo específico reconhece códon determinado no mRNA (descrito adiante) e entrega o aminoácido no local adequado da cadeia da molécula de proteína em formação.

O RNA de transferência, com apenas cerca de 80 nucleotídeos, é molécula relativamente pequena em comparação com o mRNA. Ele é cadeia de nucleotídeos com dobras que lhe dão a aparência de folha de trevo, parecida com o mostrado na Figura 3-9. Em uma extremidade da molécula existe sempre o ácido adenílico; o aminoácido transportado se liga a grupo hidroxila da ribose do ácido adenílico.

Como a função do tRNA é levar o aminoácido específico à cadeia de proteína em formação, é essencial que cada tipo de tRNA tenha especificidade para determinado códon no mRNA. O código específico no tRNA que permite que ele reconheça um códon específico é novamente um tripleto de bases de nucleotídeos chamado de *anticódon*. Ele se localiza aproximadamente no meio da molécula de tRNA (mostrado na parte inferior da configuração em forma de trevo na Figura 3-9). Durante a formação da molécula de proteína, as bases do anticódon se ligam frouxamente por pontes de hidrogênio com as bases do códon do mRNA. Dessa forma, os respectivos aminoácidos são alinhados uns após os outros ao longo da cadeia de mRNA, estabelecendo-se, assim, a sequência adequada de aminoácidos na molécula de proteína em formação.

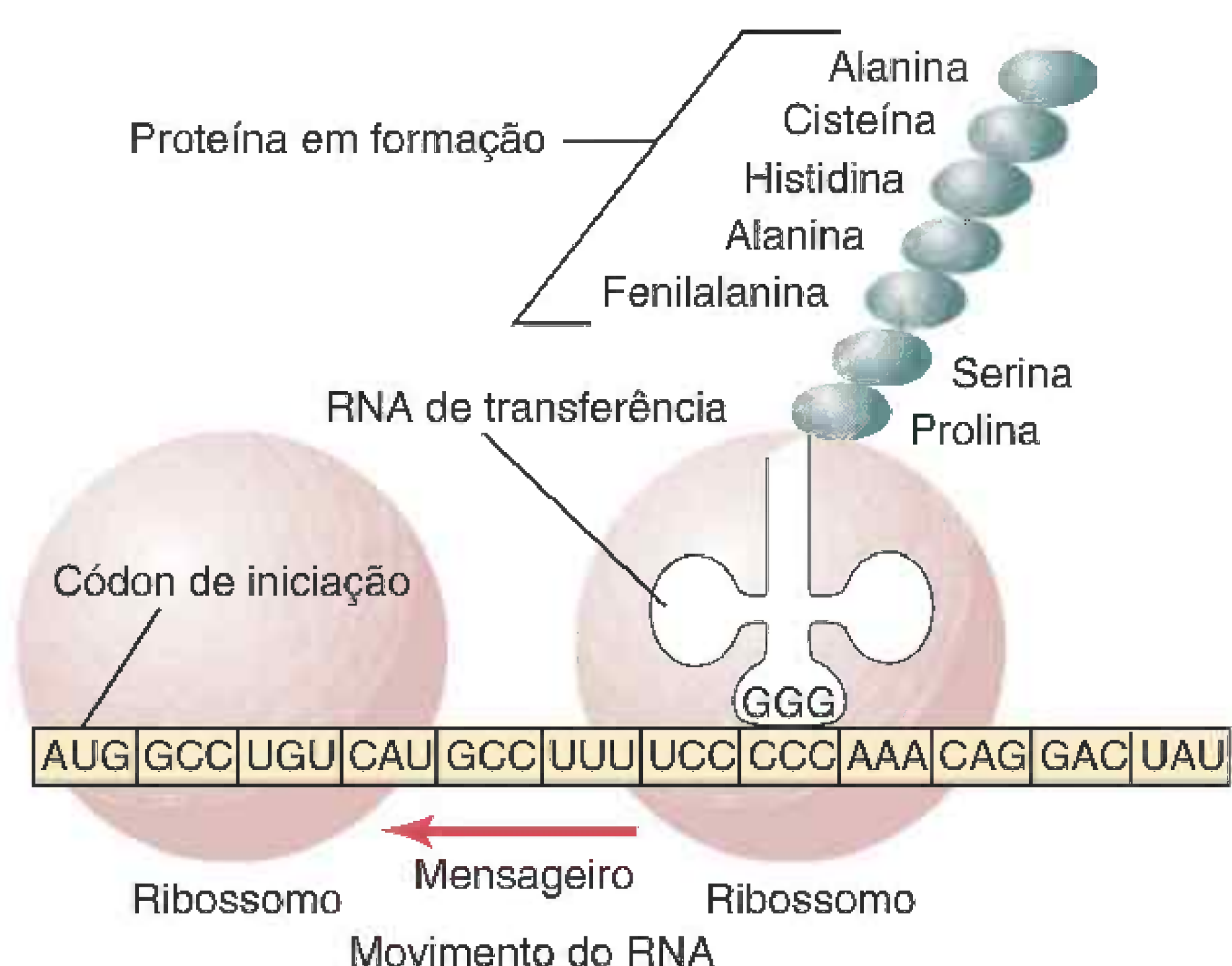



**Figura 3-9** Fita de RNA mensageiro se move por dois ribossomos. Para cada "códon" que passa, um aminoácido é adicionado à crescente cadeia de proteína, que é mostrada no ribossomo à direita. A molécula de RNA de transferência transporta aminoácido específico à proteína em formação.

## RNA Ribossômico

O terceiro tipo de RNA na célula é o RNA ribossômico; ele representa cerca de 60% do *ribossomo*. O restante do ribossomo é formado por proteína; existem cerca de 75 tipos de proteínas que são tanto proteínas estruturais quanto enzimas, necessárias para a síntese das moléculas de proteína.

O ribossomo é a estrutura física no citoplasma na qual as moléculas de proteína são realmente sintetizadas. Porém, ele sempre funciona em associação com outros dois tipos de RNA: o *tRNA*, que transporta aminoácidos para o ribossomo, para serem incorporados na molécula de proteína em formação, e o *mRNA*, que fornece a informação necessária para o sequenciamento dos aminoácidos, na ordem correta, para cada tipo específico de proteína.

Assim, o ribossomo age como uma fábrica, na qual as moléculas de proteína são formadas.

**Formação dos Ribossomos no Nucléolo.** Os genes para a formação de RNA ribossômico estão localizados em cinco pares de cromossomos no núcleo, e cada um destes cromossomos contém muitas duplicações desses genes, pois grandes quantidades de RNA ribossômico são necessárias para a função celular.

À medida que o RNA ribossômico se forma, ele é acumulado no *nucléolo*, estrutura especializada adjacente aos cromossomos. Quando grande quantidade de RNA ribossômico é sintetizada, como ocorre em células que produzem grande quantidade de proteína, o nucléolo é estrutura grande, enquanto nas células que sintetizam poucas proteínas o nucléolo eventualmente nem é visto. O RNA ribossômico é especialmente processado no nucléolo, onde se liga às "proteínas ribossômicas" para formar produtos de condensação granular que são subunidades primordiais dos ribossomos. Essas subunidades são então liberadas do nucléolo e transportadas através dos grandes poros do envelope nuclear para quase todas as partes do citoplasma. No citoplasma, as subunidades são montadas para formar ribossomos maduros e funcionais. Portanto, as proteínas são formadas no citoplasma da célula, e não no núcleo celular, pois o núcleo não contém ribossomos maduros.

## MicroRNA

Um quarto tipo de RNA na célula é o *miRNA*. São fragmentos curtos de fita única de RNA (21 a 23 nucleotídeos), que regulam a expressão gênica (Fig. 3-10). Os miRNAs são decodificados do DNA transcrito de genes, mas não

são traduzidos em proteínas e, assim, são comumente denominados *RNA não codificado*. Os miRNAs são transformados pela célula em moléculas que são complementares ao mRNA e agem para diminuir a expressão gênica. A formação de miRNAs envolve processamento especial de precursor primário mais longo dos RNAs, denominado *pri-miRNAs*, que são os primeiros transcritos do gene. Os pri-miRNAs são transformados, no núcleo da célula pelo *complexo microprocessador* em pré-miRNAs, que consiste em uma estrutura haste-alça com 70 nucleotídeos. Esses pri-miRNAs são, então, posteriormente transformados no citoplasma por uma *enzima cortadora* específica, que ajuda a montar um *complexo silenciador induzido por RNA* (RISC) e gera miRNAs.

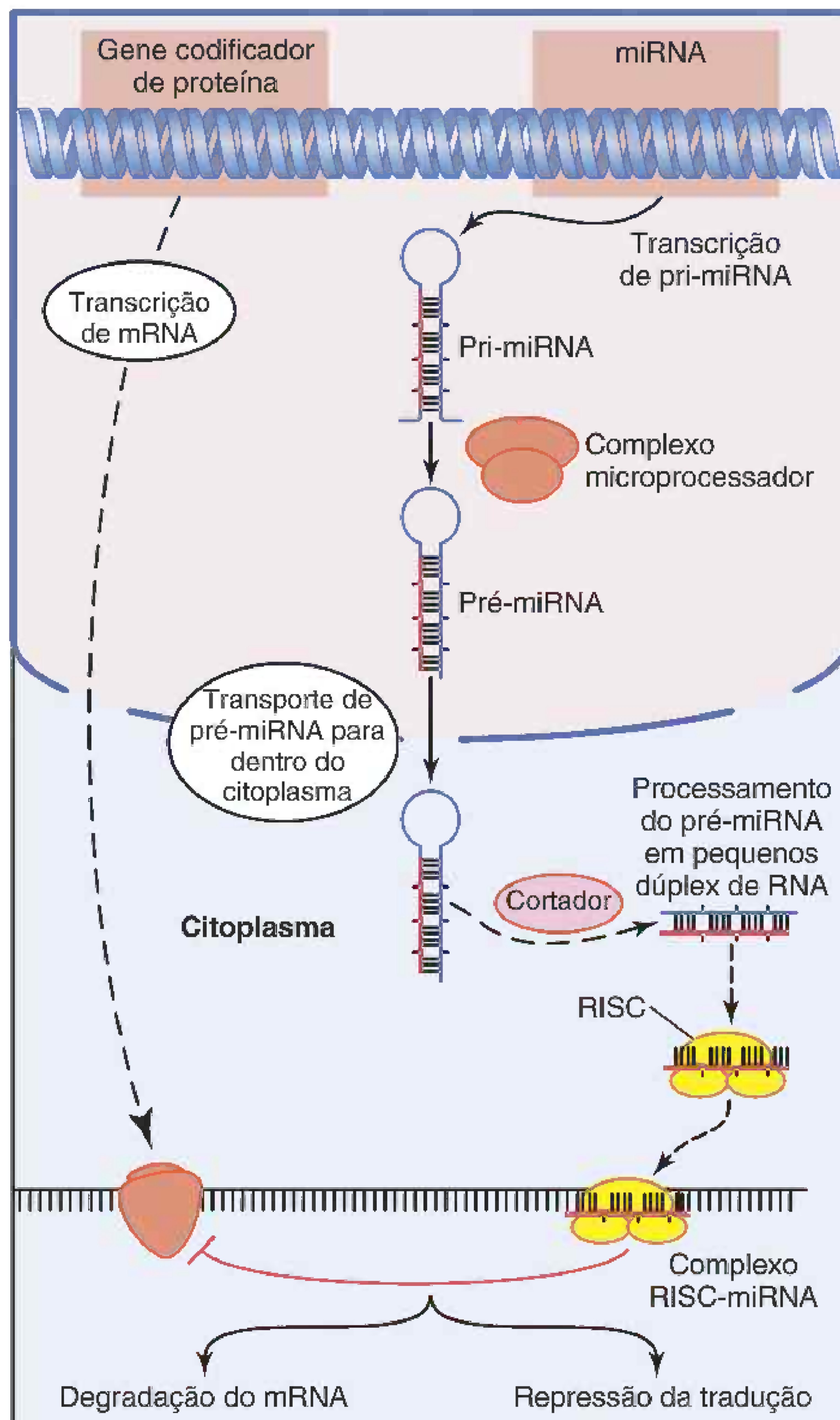



**Figura 3-10** Regulação da expressão gênica por microRNA (miRNA). O miRNA primário (pri-miRNA), o primeiro a ser transcrito no gene processado no núcleo celular, pelo complexo microprocessador, em pré-miRNA. Esses pré-miRNAs são então transformados no citoplasma, pela *cortadora*, enzima que ajuda a montar o complexo silenciador induzido por RNA (RISC) e gera miRNAs. Os miRNAs regulam a expressão gênica se ligando a região complementar do RNA e reprimindo tradução ou promovendo a degradação do mRNA, antes que este possa ser traduzido pelo ribossomo.

Os miRNAs regulam a expressão gênica por se ligar à região complementar do RNA e promovem repressão da tradução, ou degradação do mRNA, antes que este possa ser traduzido pelo ribossomo. Acredita-se que os miRNAs têm papel importante na regulação normal da função celular, e alterações das funções do miRNA foram associadas com doenças como câncer e doenças cardíacas.

Outro tipo de microRNA é o de *baixa interferência* (siRNA), também chamado *RNA silenciador* ou *RNA de pouca interferência*. Os siRNAs são moléculas curtas, de dupla fita de RNA, com 20 a 25 nucleotídeos de comprimento, que interfere na expressão de genes específicos. Geralmente, os siRNAs se referem a miRNAs sintéticos e podem ser administrados para silenciar a expressão de genes específicos. Eles são projetados para evitar a transformação nuclear pelo complexo microprocessador e, após o siRNA entrar no citoplasma, ele ativa os complexos silenciadores RISC, impedindo a tradução do mRNA. Os siRNAs podem ser adaptados a qualquer sequência específica do gene. Por conta disso, eles podem ser usados para impedir a tradução de qualquer mRNA e, por consequência, a expressão por qualquer gene pelo qual a sequência de nucleotídeo é conhecida. Alguns pesquisadores propuseram que os siRNAs podem se tornar úteis como ferramenta terapêutica para silenciar genes que contribuem na patofisiologia de doenças.

## Formação de Proteínas nos Ribossomos — O Processo de "Tradução"

Quando a molécula de RNA mensageiro entra em contato com um ribossomo, a fita de RNA passa através do ribossomo, começando por uma extremidade predeterminada, especificada por uma sequência de bases, chamada códon de "iniciação de cadeia". Então, como mostra a Figura 3-9, enquanto o RNA mensageiro atravessa o ribossomo, a molécula de proteína é formada — o processo chamado *tradução*. Assim, o ribossomo lê os códons do RNA mensageiro, semelhante à leitura de fita por meio da cabeça de reprodução de gravador. Então, quando o códon de "parada" (ou de "terminação de cadeia") passa pelo ribossomo, o fim da molécula de proteína é sinalizado e a molécula é liberada no citoplasma.

**Polirribossomos.** Uma só molécula de RNA mensageiro pode formar moléculas de proteína em vários ribossomos ao mesmo tempo, pois a extremidade inicial do filamento de RNA pode passar para ribossomos sucessivos, depois de deixar o primeiro, como mostrado na parte inferior esquerda da Figura 3-9 e na Figura 3-11. As moléculas de proteína estão em diferentes estágios de desenvolvimento, em cada ribossomo. Consequentemente, agrupamentos de ribossomos ocorrem com frequência, com três a 10 ribossomos simultaneamente ligados a uma só molécula de RNA mensageiro. Esses agrupamentos são chamados de *polirribossomos*.

É especialmente importante observar que o RNA mensageiro pode originar molécula de proteína em qualquer ribossomo; isto é, não há especificidade dos

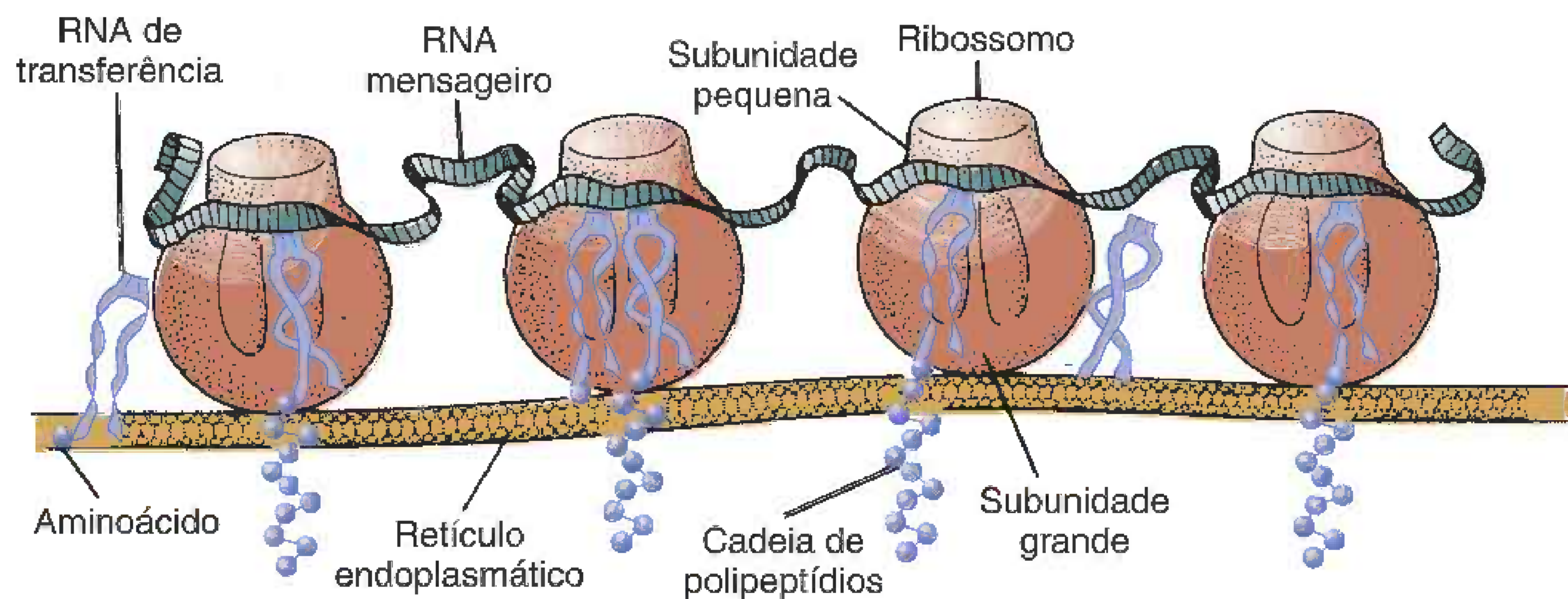



**Figura 3-11** Estrutura física dos ribossomos e sua relação funcional com o RNA mensageiro, RNA de transferência e retículo endoplasmático, durante a formação de moléculas de proteína. (Cortesia do Dr. Don W. Fawcett, Montana.)

ribossomos para determinados tipos de proteína. O ribossomo é simplesmente o local físico no qual as reações químicas ocorrem.

**Muitos Ribossomos Aderem ao Retículo Endoplasmático.** No Capítulo 2, foi observado que muitos ribossomos aderem ao retículo endoplasmático. Isso ocorre porque as extremidades iniciais de muitas moléculas de proteína em formação têm sequências de aminoácidos que se ligam imediatamente a locais receptores específicos no retículo endoplasmático; isso faz com que essas moléculas atravessem a parede e entrem na matriz do retículo endoplasmático, o que dá aparência granular a essas partes do retículo onde as proteínas estão sendo formadas e introduzidas na matriz do retículo.

A Figura 3-11 mostra a relação funcional do RNA mensageiro com os ribossomos e o modo pelo qual os ribossomos se ancoram à membrana do retículo endoplasmático. Observe o processo de tradução do mesmo filamento de RNA ocorrendo em vários ribossomos ao mesmo tempo. Observe também as cadeias recém-formadas de polipeptídios (proteína) atravessando a membrana do retículo endoplasmático e entrando na matriz endoplasmática.

Deve-se ainda observar que, exceto nas células glandulares, onde são formadas grandes quantidades de vesículas secretórias contendo proteínas, a maioria das proteínas sintetizadas pelos ribossomos é liberada diretamente no citosol em vez de no retículo endoplasmático. Essas proteínas são enzimas e proteínas estruturais internas da célula.

**Passos Químicos na Síntese de Proteínas.** Alguns dos eventos químicos que ocorrem na síntese da molécula de proteína são mostrados na Figura 3-12. Essa figura mostra reações representativas para três aminoácidos distintos, $AA_1$, $AA_2$ e $AA_{20}$. Os estágios das reações são os seguintes: (1) Cada aminoácido é *ativado* por processo químico, no qual o ATP se combina com o aminoácido para formar o *complexo monofosfato de adenosina com o aminoácido*, cedendo duas ligações de fosfato de alta energia no processo. (2) O aminoácido ativado, com excesso de energia, *combina-se com o RNA de transferência específico para formar o complexo aminoácido–tRNA* e ao mesmo tempo libera o monofosfato de adenosina. (3) O RNA de transferência, que carrega o complexo-aminoácido, então, faz contato com a molécula de RNA mensageiro no ribossomo, onde o anticódon do RNA de

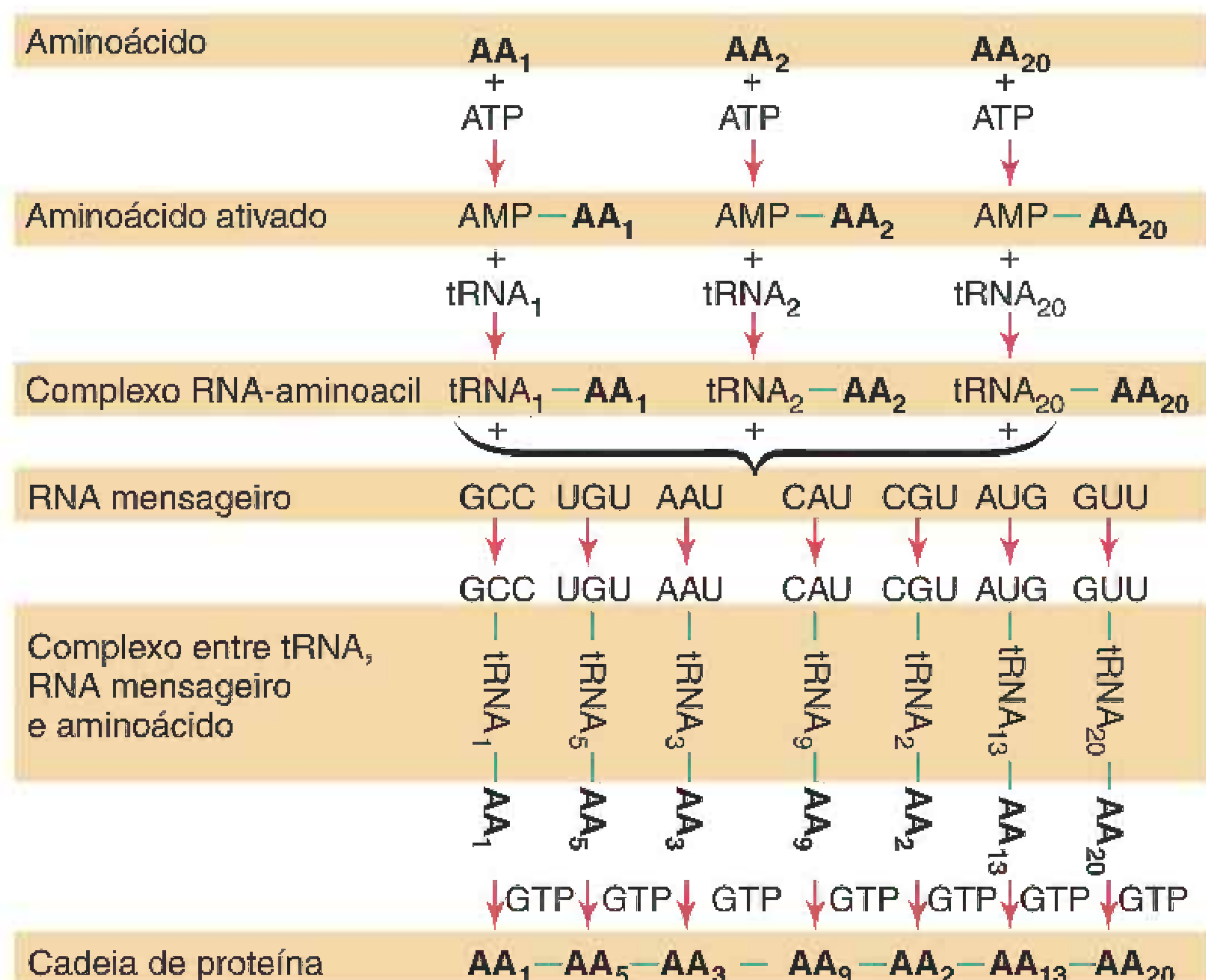
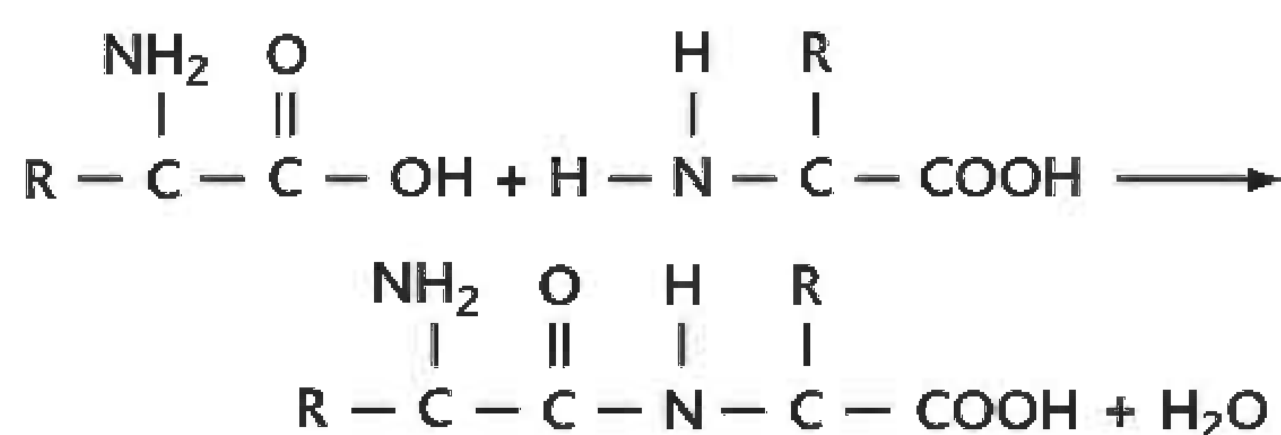



**Figura 3-12** Eventos químicos na formação de uma molécula de proteína.

transferência se une temporariamente ao códon específico do RNA mensageiro, assim alinhando o aminoácido na sequência apropriada para formar a molécula de proteína. Então, sob a influência da enzima *peptidiltransferase* (uma das proteínas no ribossomo), são formadas *ligações peptídicas* entre os sucessivos aminoácidos, com crescimento progressivo da cadeia de proteína. Esses eventos químicos requerem energia de duas ligações adicionais de fosfato de alta energia, totalizando quatro ligações de alta energia para cada aminoácido adicionado à cadeia de proteínas. Assim, a síntese de proteínas é um dos processos que mais consomem energia na célula.

**Ligação Peptídica.** Os sucessivos aminoácidos na cadeia de proteínas combinam-se entre si segundo a reação típica:



Nessa reação química, um radical hidroxila ($OH^-$) é removido do radical COOH do primeiro aminoácido, e um hidrogênio ($H^+$) é removido do grupo $NH_2$ do outro aminoácido. Esses se combinam para formar água, e os dois locais reativos restantes, nos dois aminoácidos sucessivos, se ligam um ao outro, resultando em molécula única. Esse processo é chamado de *ligação peptídica*. Para cada aminoácido acrescentado, uma nova ligação peptídica é formada.

## Síntese de Outras Substâncias na Célula

Milhares de enzimas proteicas, formadas do modo descrito antes, controlam essencialmente todas as outras reações químicas que ocorrem nas células. Essas enzimas promovem a síntese de lipídios, glicogênio, purinas, pirimidinas, e de centenas de outras substâncias. Discutiremos muitos desses processos de síntese, relacionados ao metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, nos Capítulos 67 a 69. É por meio de todas essas substâncias que as diversas funções das células são realizadas.

## Controle da Função do Gene e da Atividade Bioquímica nas Células

Da nossa discussão até aqui, fica claro que os genes controlam tanto as funções físicas quanto químicas das células. Entretanto, o grau de ativação dos respectivos genes deve ser também controlado; caso contrário, algumas partes da célula poderiam crescer demasiadamente ou algumas reações químicas exageradas poderiam até matar a célula. Cada célula tem mecanismos potentes de *feedback* interno para o controle que mantém as diversas operações funcionais da célula coordenadas. Para cada gene (aproximadamente 30.000 genes no total), existe pelo menos um desses mecanismos de *feedback*.

Existem basicamente dois métodos pelos quais as atividades bioquímicas na célula são controladas: (1) *regulação genética*, na qual o grau de ativação dos genes e a formação de produtos genéticos são controlados, e (2) *regulação enzimática*, na qual os níveis de atividade das enzimas já formadas na célula são controlados.

### Regulação Gênica

A regulação gênica, ou regulação da *expressão gênica* cobre o processo inteiro da transcrição do código genético, no núcleo, à formação de proteínas no citoplasma. A regulação da expressão gênica fornece a todos os organismos vivos a capacidade de responder a mudanças ambientais. Nos animais que apresentam diversos tipos celulares, teciduais e órgãos, a regulação diferenciada da expressão gênica também permite aos vários distintos tipos celulares no corpo realizar suas funções especializadas. Apesar de o miócito cardíaco conter o mesmo código genético de célula do epitélio tubular renal, muitos genes são expressados nas células cardíacas que não o são nas células renais. A medida mais válida da "expressão" gênica é se (e quanto) de produtos do gene (proteínas) são produzidos, pois as proteínas executam funções celulares especificadas pelos seus genes. A regulação da expressão gênica pode ocorrer em qualquer etapa das vias de transcrição, fabricação de RNA e tradução.

**O Controle da Expressão Gênica pelos Promotores.** A síntese das proteínas celulares é processo complexo que se inicia com a transcrição do DNA em RNA. A transcrição do DNA é controlada por elementos regulatórios encontrados no promotor do gene (Fig. 3-13). Nos eucariotas, que inclui todos os mamíferos, o promotor basal consiste em sequência de 7 bases (TATAAAA),

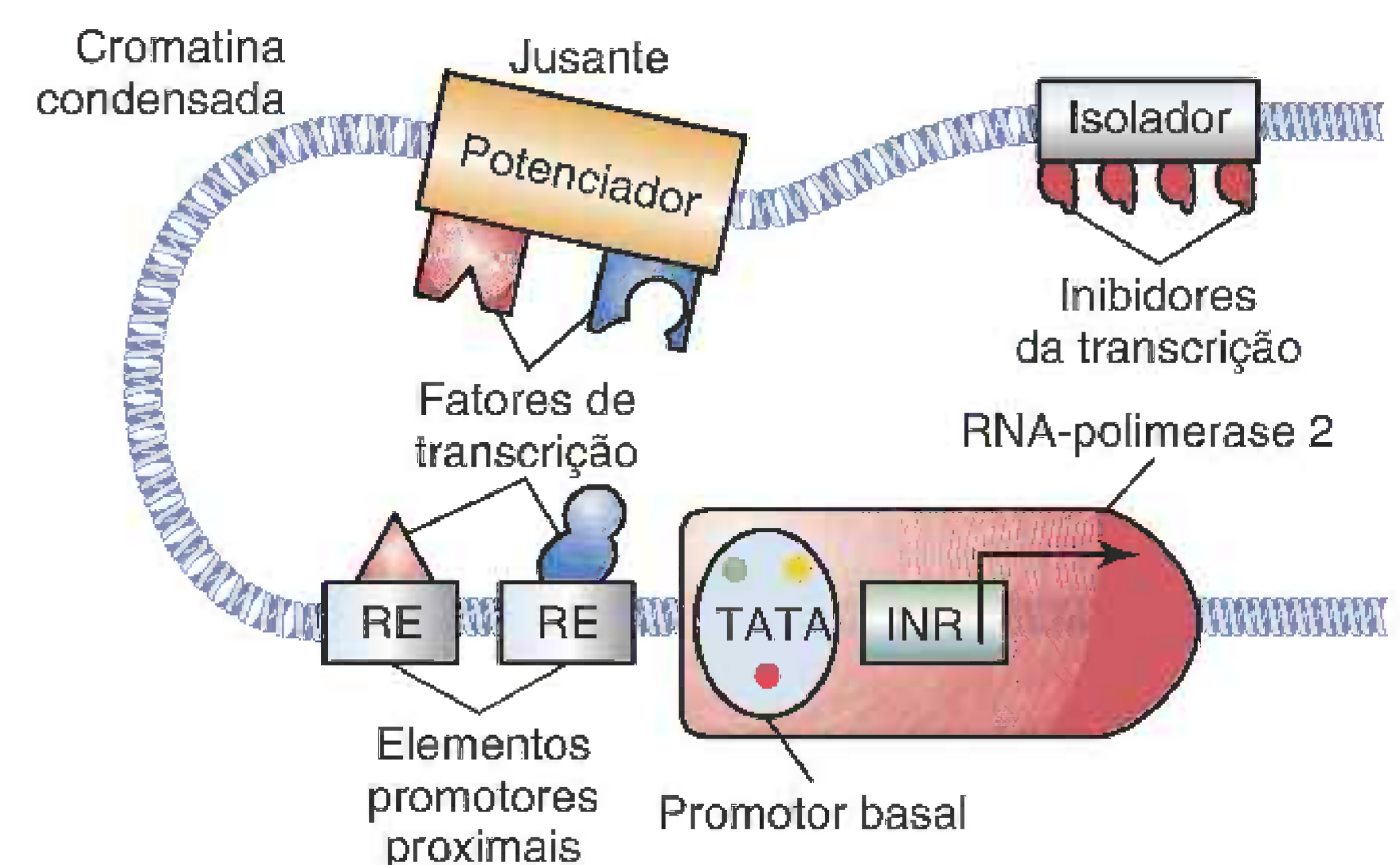



**Figura 3-13** Gene transcricional em células eucarióticas. Disposição complexa de módulos de múltiplos potenciadores emaranhados, intercalados, com elementos isoladores que podem estar localizados tanto acima quanto abaixo do promotor basal contendo a caixa TATA (TATA), elementos promotores proximais (elementos responsivos, RE) e sequências iniciadoras (INR).

denominada *caixa TATA*, o sítio de ligação para a *proteína de ligação TATA* (TBP) e para série de outros *fatores de transcrição*, coletivamente denominados *complexo IID de fatores de transcrição*. Somando-se ao complexo IID dos fatores de transcrição, essa região é onde o fator de transcrição IIB se liga a polimerase 2 dos DNA e RNA, para facilitar a transcrição de DNA em RNA. Esse promotor basal é encontrado em todos os genes codificadores de proteínas e a polimerase deve se ligar com o promotor basal antes que inicie seu deslocamento ao longo da fita de DNA e sintetize RNA. O *promotor a jusante* está localizado acima e mais afastado do sítio do início da transcrição e contém vários sítios de ligação para fatores de transcrição positivos e negativos que podem afetar a transcrição por interações com as proteínas ligadas ao promotor basal. A estrutura e o sítio de ligação do fator de transcrição no promotor a jusante variam de gene para gene, para dar origem a diferentes padrões de expressão de genes, em diferentes tecidos.

A transcrição de genes em eucariotas é também influenciada por *potenciadores*, que são regiões do DNA que podem se ligar a fatores de transcrição. Os potenciadores podem estar localizados a grandes distâncias do gene onde atuam ou até em cromossomo diferente. Eles podem estar localizados antes ou depois do gene que regulam. Apesar de os potenciadores poderem estar localizados a grandes distâncias do seu gene-alvo, eles podem estar relativamente próximos, quando o DNA é enrolado no núcleo. Estima-se que existem 110.000 potenciadores de sequências de genes no genoma humano.

Na organização do cromossomo, é importante separar genes ativos que estão sendo transcritos dos genes que são reprimidos. Isso pode ser desafiador, pois múltiplos genes podem estar localizados bem próximos no cromossomo. Isso é realizado pelos cromossomos *isoladores*. Esses isoladores são sequências de genes que formam barreira, para que um gene específico seja isolado de influências transcricionais dos genes adjacentes. Os isoladores podem variar muito na sua sequência de DNA e nas proteínas que a eles se ligam. O modo pelo qual a atividade do isolador pode ser modulada é pela *metilação do DNA*. Esse é o caso do gene do fator de crescimento semelhante à insulina de mamífero II (IGF-2). O alelo da mãe contém isolador entre o potenciador e o promotor do gene que permite a ligação do repressor transcricional. Entretanto, a sequência paterna do DNA é metilada de tal forma que impeça o repressor transcricional de se ligar ao potenciador e o gene do IGF-2 é expresso da cópia paterna do gene.

**Outros Mecanismos de Controle da Transcrição pelo Promotor.** Variações no mecanismo básico de controle do promotor foram rapidamente descobertas nas últimas 2 décadas. Sem entrar em detalhes, listamos algumas delas:

1. O promotor frequentemente é controlado por fatores de transcrição localizados em algum lugar do genoma. Isto é, o gene regulador codifica a proteína reguladora que por sua vez age como substância ativadora ou repressora da transcrição.
2. Ocasionalmente, muitos promotores diferentes são controlados, a um só tempo, pela mesma proteína reguladora. Em alguns casos, a mesma proteína reguladora funciona como ativador para um promotor e como repressor para outro.
3. Algumas proteínas são controladas, não no ponto de início da transcrição na fita de DNA, mas, mais adiante, ao longo da fita. Às vezes, o controle não se dá nem mesmo na fita de DNA em si, mas durante o processamento das moléculas de RNA no núcleo, antes de serem liberadas para o citoplasma; raramente, o controle pode ocorrer no processo de formação da proteína no citoplasma, durante a tradução do RNA pelos ribossomos.
4. Em células nucleadas, o DNA nuclear está empacotado em unidades estruturais, os *cromossomos*. Em cada cromossomo, o DNA se enrola ao redor de pequenas proteínas chamadas *histonas*, que por sua vez são mantidas firmemente unidas, em estado compactado, por outras proteínas diferentes. Enquanto o DNA estiver no estado compactado, ele não forma RNA. Entretanto, diversos mecanismos de controle recentemente descobertos podem fazer com que determinadas áreas dos cromossomos se descompactem, de forma que a transcrição parcial do RNA possa ocorrer. Mesmo assim, *fatores de transcrição* específicos controlam a efetiva velocidade de transcrição pelo promotor no cromossomo. Assim, hierarquias ainda mais altas de controle são empregadas para estabelecer a devida função celular. Adicionalmente, sinais no exterior da célula, tais como alguns dos hormônios do organismo, podem ativar áreas cromossômicas específicas e fatores específicos de transcrição, controlando dessa forma a maquinaria química do funcionamento da célula.

Como existem mais de 30.000 diferentes genes em cada célula humana, não é surpreendente o grande número de formas pelas quais a atividade genética pode ser controlada. Os sistemas de controle de genes são especialmente importantes para o controle de concentrações intracelulares de aminoácidos, de derivados de aminoácidos e de substratos intermediários e produtos do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.

## Controle da Função Intracelular pela Regulação Enzimática

Além do controle da função celular pela regulação genética, algumas atividades celulares são controladas por inibidores ou ativadores intracelulares que agem diretamente sobre enzimas intracelulares específicas. Dessa forma, a regulação enzimática representa segunda categoria de mecanismos pelos quais as funções bioquímicas das células podem ser controladas.

**Inibição Enzimática.** Algumas substâncias químicas formadas na célula têm efeitos diretos de *feedback* que inibem os sistemas de enzimas que as sintetizam. Quase sempre o produto sintetizado age na primeira enzima da sequência, em vez de nas enzimas subsequentes; em geral, o produto se liga diretamente à enzima, causando alostericamente alteração conformacional que a inativa. Pode-se com facilidade reconhecer a importância de desativar a primeira enzima: isso evita a formação de produtos intermediários que não seriam usados.

A inibição enzimática é outro exemplo de controle por *feedback* negativo; é responsável pelo controle das concentrações intracelulares de diversos aminoácidos, purinas, pirimidinas, vitaminas e outras substâncias.

**Ativação Enzimática.** Enzimas que estão normalmente inativas podem ser ativadas quando necessárias. Exemplo disso ocorre quando da depleção dos estoques celulares de ATP. Nesse caso, quantidade considerável de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) começa a ser formada como produto da quebra do ATP; a presença deste AMPc, por sua vez, de imediato ativa a enzima fosforilase que cliva a glicogênio fosforilase, liberando moléculas de glicose que são rapidamente metabolizadas, fornecendo energia para repor os estoques de ATP. Assim, o AMPc age como um ativador para a enzima fosforilase e dessa forma participa do controle da concentração intracelular de ATP.

Outro exemplo interessante de inibição e ativação enzimáticas ocorre na formação de purinas e pirimidinas. Compostos desses grupos são necessários para a célula, em quantidades aproximadamente iguais, para a formação de DNA e RNA. Quando as purinas são formadas, elas *inibem* as enzimas que são necessárias para a sua formação adicional. Entretanto, elas *ativam* as enzimas para a formação de pirimidinas. Inversamente, as pirimidinas inibem suas próprias enzimas, mas ativam as enzimas da purina. Dessa maneira, ocorre interação contínua dos sistemas de síntese dessas duas substâncias, e o resultado é a quantidade igual das duas substâncias nas células, a qualquer tempo.

**Resumo.** Em suma, existem dois métodos principais pelos quais as células controlam as proporções e quantidades adequadas dos diferentes constituintes celulares: (1) o mecanismo de regulação genética e (2) o mecanismo de regulação enzimática. Os genes podem ser ativados ou inibidos, e, da mesma forma, os sistemas enzimáticos podem ser ativados ou inibidos. Esses mecanismos reguladores geralmente funcionam como sistemas de controle por *feedback* que monitoram continuamente a composição bioquímica da célula e fazem correções quando necessário. Mas, ocasionalmente, substâncias externas à célula (especialmente, alguns dos hormônios discutidos ao longo deste texto) também controlam as reações bioquímicas intracelulares, ativando ou inibindo um ou mais sistemas de controle intracelulares.

## O Sistema Genético-DNA Também Controla a Reprodução Celular

A reprodução celular é outro exemplo do papel ubíquo que o sistema genético-DNA exerce em todos os processos da vida. Os genes e seus mecanismos reguladores determinam as características de crescimento das células e, também, quando ou se essas células se dividirão para formar novas células. Dessa forma, o sistema genético controla cada estágio do desenvolvimento do ser humano, do ovo, uma só célula fertilizada, até o organismo completo e funcionante. Assim, se existe algum tema central da vida, esse é o sistema genético-DNA.

**Ciclo de Vida da Célula.** O ciclo de vida de célula é o período desde a reprodução celular até a próxima reprodução da célula. Quando células de mamíferos ***não são inibidas e se reproduzem o mais rápido que podem***, esse ciclo de vida pode ser de apenas 10 a 30 horas. É encerrado por série de eventos físicos distintos, denominados *mitose*, que causam a divisão da célula em duas novas células-filhas. Os eventos da mitose são mostrados na Figura 3-14 e são descritos mais adiante. O estágio de

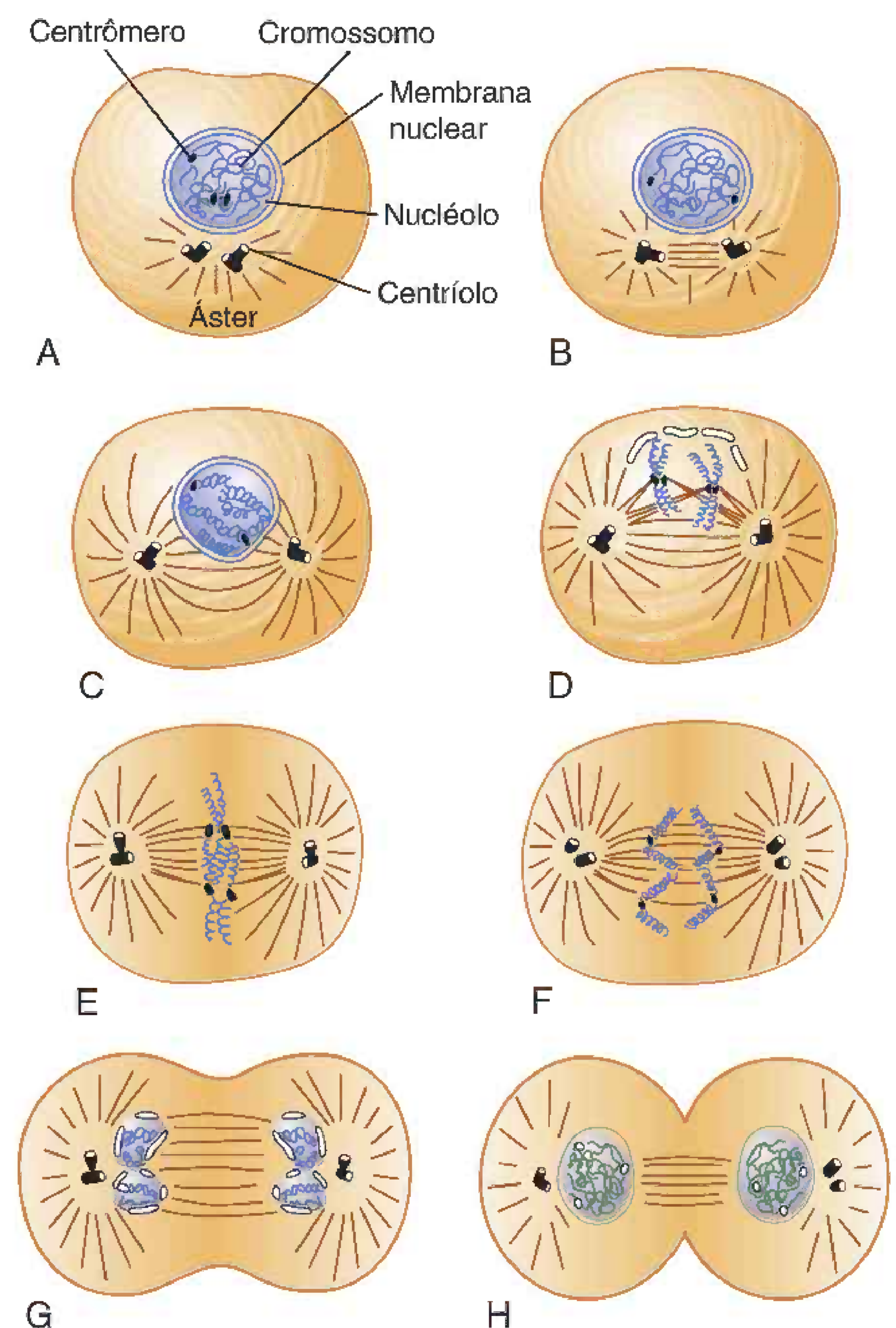



**Figura 3-14** Estágios da reprodução celular. *A*, *B* e *C*, Prófase. *D*, Prometáfase. *E*, Metáfase. *F*, Anáfase. *G* e *H*, Telófase. (De Margaret C. Gladbach, Propriedade de Mary E. e Dan Todd, Kansas.)

mitose, porém, dura cerca de 30 minutos, de forma que mais de 95% do ciclo de vida das células de reprodução rápida são representados pelo intervalo entre as mitoses, chamado de *interfase*.

Exceto em condições especiais de rápida reprodução celular, fatores inibitórios quase sempre tornam lento ou cessam o ciclo de vida da célula. Portanto, diferentes células do corpo têm períodos do ciclo de vida que variam de 10 horas, para células da medula óssea altamente estimuladas, até o período de duração da vida do corpo humano para a maioria das células nervosas.

## A Reprodução Celular Começa com a Replicação do DNA

Assim como em quase todos os outros eventos importantes na célula, a reprodução começa no próprio núcleo. O primeiro passo é a *replicação (duplicação) de todo o DNA dos cromossomos*. Somente depois disso é que a mitose pode ocorrer.

O DNA começa a se duplicar cerca de 5 a 10 horas antes da mitose, e se completa em 4 a 8 horas. O resultado da duplicação é a formação de duas *réplicas* idênticas de todo o DNA. Essas réplicas vão ser o DNA das duas células-filhas que serão formadas pela mitose. Depois da replicação do DNA, ocorre outro período, de 1 a 2 horas, antes do início abrupto da mitose. Mesmo durante esse período, alterações preliminares que levarão ao processo mitótico começam a ocorrer.

**Eventos Químicos e Físicos da Replicação de DNA.** O DNA é replicado de maneira muito semelhante à forma que o RNA é transcrito do DNA, exceto por algumas importantes diferenças:

1. Ambas as fitas de DNA em cada cromossomo são replicadas não apenas uma delas.
2. Ambas as fitas inteiras da hélice de DNA são replicadas de ponta a ponta, em vez de pequenas porções dela, como ocorre na transcrição do RNA.
3. As principais enzimas para a replicação do DNA formam o complexo de múltiplas enzimas chamado *DNA-polimerase* que é comparável à RNA-polimerase. Ela se adere e se move ao longo da fita molde de DNA, enquanto outra enzima, a *DNA-ligase*, catalisa a ligação dos sucessivos nucleotídeos do DNA uns aos outros, usando ligações fosfato de alta energia para energizar essas ligações.
4. A formação de cada nova fita de DNA ocorre simultaneamente em centenas de segmentos ao longo de cada uma das fitas da hélice, até que toda ela seja replicada. Então, as extremidades das subunidades são unidas pela enzima DNA-ligase.
5. Cada fita de DNA recém-formada permanece aderida por pontes de hidrogênio ao filamento de DNA original, que serviu como molde. As duas fitas então se enrolam em hélice.
6. Como as hélices de DNA em cada cromossomo têm aproximadamente 6 centímetros de comprimento e milhões de voltas da hélice, seria impossível para as duas hélices de DNA recém-formadas se desenrolarem se não houvesse um mecanismo especial. Isto é conseguido por meio de enzimas que periodicamente cortam cada hélice ao longo de seu comprimento, giram cada segmento o suficiente para causar a separação e depois emendam a hélice. Assim, as duas novas hélices ficam desenroladas.

**Reparo de DNA, "Leitura de Prova" de DNA e "Mutação.** Durante mais ou menos uma hora, entre a replicação do DNA e o início da mitose, existe período de reparo bastante ativo e de "leitura de prova" das fitas de DNA. Onde nucleotídeos inapropriados foram pareados aos nucleotídeos da fita molde original, enzimas especiais cortam as áreas defeituosas e as substituem por nucleotídeos complementares adequados. Isso é feito pelas mesmas DNA-polimerases e DNA-ligases que são usadas na replicação. O processo de reparação é chamado de *leitura de prova do DNA*.

Como consequência do reparo e da leitura de prova, o processo de transcrição raramente comete um erro. Quando existe erro, tem-se uma *mutação*. A mutação causa a formação de proteína anormal na célula, substituindo a proteína necessária, geralmente levando ao funcionamento anormal da célula e, às vezes, até mesmo à morte celular. Contudo, devido ao fato de existirem 30.000 ou mais genes no genoma humano e de que o período de uma geração humana é de cerca de 30 anos, seriam esperadas até 10 ou mais mutações na passagem do genoma dos pais para o filho. Como proteção extra, entretanto, cada genoma humano contém dois conjuntos distintos de cromossomos com genes quase idênticos. Assim, um gene funcional de cada par está quase sempre disponível para o filho, a despeito das mutações.

## Cromossomos e Suas Replicações

As hélices de DNA, no núcleo, são empacotadas nos cromossomos. A célula humana contém 46 cromossomos, dispostos em 23 pares. No par, a maioria dos genes em um dos cromossomos é idêntica ou quase idêntica aos genes do outro cromossomo; portanto, geralmente se pode afirmar que os genes existem em pares, embora nem sempre seja este o caso.

Além do DNA, existe grande quantidade de proteínas no cromossomo, entre as quais predominam diversas moléculas pequenas de *histonas*, com cargas elétricas positivas. As histonas são organizadas em grande número de estruturas em forma de carretel. Pequenos segmentos da hélice de DNA se enrolam sequencialmente nessas estruturas.

As estruturas de histona desempenham papel importante na regulação da atividade do DNA, pois enquanto o DNA estiver bem empacotado ele não poderá funcionar como molde para a formação de RNA ou para a replicação de novo DNA. Algumas das proteínas reguladoras são capazes de *afrouxar* o empacotamento do DNA

pelas histonas do DNA e assim permitir que pequenos segmentos formem RNA.

Várias outras proteínas, além das histonas, também são componentes importantes dos cromossomos, funcionando como proteínas estruturais cromossômicas e, quando associadas à maquinaria de regulação genética, como ativadores, inibidores e enzimas.

A replicação completa dos cromossomos ocorre poucos minutos após a replicação das hélices de DNA ser concluída; as novas hélices de DNA reúnem novas moléculas necessárias de proteína. Os dois cromossomos recém-formados permanecem aderidos um ao outro (até o momento da mitose) no ponto chamado *centrômero*, localizado próximo aos seus centros. Esses cromossomos duplicados, porém ainda aderidos, são chamados de *cromátides*.

## Mitose Celular

O processo próprio pelo qual a célula se divide em duas novas células é chamado *mitose*. Uma vez que cada cromossomo tenha sido duplicado para formar as duas cromátides em muitas células, a mitose segue automaticamente em questão de 1 ou 2 horas.

**Aparelho Mitótico: Função dos Centríolos.** Um dos primeiros eventos da mitose ocorre no citoplasma, durante a última parte da interfase, em torno de pequenas estruturas denominadas *centríolos*. Como mostra a Figura 3-14, dois pares de centríolos ficam juntos, próximos a um dos polos do núcleo. Esses centríolos, como o DNA e os cromossomos, também foram replicados durante a interfase, geralmente logo antes da replicação do DNA. Cada centríolo é pequeno corpo cilíndrico de cerca de 0,4 micrômetro de comprimento e de 0,15 micrômetro de diâmetro; consiste principalmente em nove estruturas tubulares paralelas, organizadas em forma de cilindro. Os dois centríolos de cada par formam ângulos retos entre si. Cada par de centríolos, juntamente com o *material pericentriolar* aderido, é chamado de *centrossomo*.

Pouco antes que a mitose ocorra, os dois pares de centríolos começam a se separar um do outro. Isto é causado pela polimerização de microtúbulos de proteína que crescem entre os respectivos pares de centríolos e por fim os separa. Ao mesmo tempo, outros microtúbulos crescem radialmente de cada par de centríolos, formando estrela espinhosa, denominada *áster*, em cada extremidade da célula. Alguns dos espinhos da áster penetram na membrana nuclear e ajudam a separar os dois conjuntos de cromátides durante a mitose. O complexo de microtúbulos, que se estende entre os dois novos pares de centríolos, é chamado de *fuso*, e o conjunto completo de microtúbulos mais os dois pares de centríolos são chamados *aparelho mitótico*.

**Prófase.** O primeiro estágio da mitose, chamado *prófase*, é mostrado na Figura 3-14*A*, *B* e *C*. Enquanto o fuso está se formando, os cromossomos do núcleo (que na interfase consistem em fitas frouxamente enroladas) se condensam em cromossomos bem definidos.

**Prometáfase.** Durante este estágio (Fig. 3-14*D*), os espinhos de microtúbulos crescendo da áster fragmentam o envelope nuclear. Ao mesmo tempo, múltiplos microtúbulos da áster aderem às cromátides nos centrômeros, região em que os pares de cromátides ainda estão ligados entre si; os túbulos, então, puxam uma cromátide de cada par em direção a um polo celular e sua parceira para o polo oposto.

**Metáfase.** Durante a metáfase (Fig. 3-14*E*), as duas ásteres do aparelho mitótico são empurradas, separando-se. Acredita-se que isto ocorra porque os espinhos microtubulares das duas ásteres, onde eles se interdigitam para formar o fuso mitótico, se empurram e se separam. Existem motivos para se acreditar que minúsculas moléculas de proteína contráteis, chamadas "*motores moleculares*", talvez compostas da proteína *actina*, se estendam entre os respectivos fusos e, em uma ação de andar (*stepping*) semelhante à que ocorre no músculo, fazem os espinhos deslizar um sobre o outro em direções opostas. Simultaneamente, as cromátides são firmemente puxadas pelos microtúbulos a elas aderidos para o próprio centro da célula, alinhando-se para formar a *placa equatorial* do fuso mitótico.

**Anáfase.** Durante esta fase (Fig. 3-14*F*), as duas cromátides de cada cromossomo são separadas no centrômero. Todos os 46 pares de cromátides são separados, formando dois conjuntos distintos de 46 *cromossomos-filhos*. Um desses conjuntos é puxado em direção a uma áster mitótica, e o outro é puxado em direção à outra áster, enquanto os dois polos da célula em divisão são empurrados, separando-os ainda mais.

**Telófase.** Na telófase (Fig. 3-14*G* e *H*), os dois conjuntos de cromossomos-filhos estão completamente separados. Então, o aparelho mitótico se dissolve, e nova membrana nuclear se desenvolve ao redor de cada conjunto de cromossomos. Essa membrana é formada de partes do retículo endoplasmático que já estão presentes no citoplasma. Logo após, a célula se divide em duas metades entre os dois núcleos. Isso é causado pela formação de anel contrátil de *microfilamentos*, compostos de *actina* e provavelmente de *miosina* (as duas proteínas contráteis dos músculos) na região em que a célula se dividirá, e que acaba por separá-las nas duas células-filhas.

## Controle do Crescimento e da Reprodução Celular

Sabemos que certas células crescem e se reproduzem sempre, tais como as células da medula óssea que formam as células sanguíneas, as células das camadas germinativas da pele e as do epitélio do intestino. Muitas outras células, entretanto, tais como as células de músculo liso, podem não se reproduzir por muitos anos. Umas poucas células, tais como os neurônios e a maioria das células do músculo estriado, não se reproduzem durante a vida inteira da pessoa, exceto durante o período original de vida fetal.

Em certos tecidos, a insuficiência de alguns tipos de células faz com que elas cresçam e se reproduzam rapidamente até que sua quantidade seja novamente apropriada. Por exemplo, em alguns animais jovens, sete oitavos do fígado podem ser removidos cirurgicamente, e as células remanescentes crescerão e se dividirão até que a massa hepática retorne ao normal. O mesmo ocorre em muitas células glandulares e na maioria das células da medula óssea, do tecido subcutâneo, do epitélio intestinal e quase em qualquer outro tecido, com exceção das células muito diferenciadas, como as nervosas e musculares.

Sabemos pouco sobre os mecanismos que mantêm o número adequado dos diferentes tipos de células no corpo. Entretanto, experimentos demonstraram pelo menos três formas pelas quais o crescimento pode ser controlado. Primeiro, o crescimento geralmente é controlado por *fatores de crescimento* que advêm de outras partes do corpo. Alguns deles circulam no sangue, mas outros se originam nos tecidos adjacentes. Por exemplo, as células epiteliais de algumas glândulas, como o pâncreas, não conseguem crescer sem o fator de crescimento derivado do tecido conjuntivo da própria glândula. Segundo, a maioria das células normais para de crescer quando não existe mais espaço para o crescimento. Isso ocorre quando as células crescem em culturas de tecidos; elas crescem até entrarem em contato com objeto sólido e então o crescimento cessa. Terceiro, células em cultura geralmente param de crescer quando minúsculas quantidades de suas próprias secreções se acumulam no meio de cultura. Isso também poderia constituir meio de controle de crescimento por *feedback* negativo.

**Regulação do Tamanho da Célula.** O tamanho da célula é determinado, quase que totalmente, pela quantidade de DNA funcionante no núcleo. Se a replicação do DNA não ocorre, a célula cresce até determinado tamanho e nele permanece. Inversamente, é possível, pelo uso do composto *colchicina*, prevenir a formação do fuso mitótico e assim evitar a mitose, embora a replicação do DNA continue. Neste caso, o núcleo contém quantidade de DNA maior que a normal, e a célula cresce proporcionalmente mais. Presume-se que isso resulte simplesmente do aumento de produção de RNA e de proteínas celulares que por sua vez fazem com que a célula fique maior.

## Diferenciação Celular

Característica especial do crescimento e da divisão celulares é a *diferenciação celular*, que significa alterações nas propriedades físicas e funcionais das células, à medida que elas proliferam no embrião, para formar diferentes estruturas e órgãos corpóreos. A descrição de experimento especialmente interessante que ajuda a explicar esses processos é dada a seguir.

Quando o núcleo de uma célula da mucosa intestinal de sapo é cirurgicamente implantado em óvulo de sapo do qual o núcleo original foi removido, o resultado é geralmente a formação de sapo normal. Isto demonstra que mesmo a célula da mucosa intestinal, que é célula bem diferenciada, carrega toda a informação genética necessária para o desenvolvimento de todas as estruturas necessárias para o corpo do sapo.

Portanto, fica claro que a diferenciação resulta não da perda de genes, mas da repressão seletiva de diferentes promotores genéticos. Na verdade, micrografias eletrônicas sugerem que alguns segmentos das hélices de DNA enrolados ao redor de núcleos de histona podem ficar tão condensados que não mais se desenrolam para formar moléculas de RNA. Explicação para isso é a seguinte: supõe-se que o genoma celular comece, em determinado estágio da diferenciação celular, a produzir *proteína* reguladora que reprime para sempre dado grupo de genes. Os genes reprimidos nunca mais funcionam. Independentemente do mecanismo, células humanas maduras produzem de 8.000 a 10.000 proteínas, em vez das possíveis 30.000 ou mais se todos os genes estivessem ativos.

Experimentos embriológicos mostram que certas células do embrião controlam a diferenciação de células adjacentes. Por exemplo, o *mesoderma córdico primordial* é chamado de *organizador primário* do embrião por formar foco ao redor do qual o embrião se desenvolve. Ela se diferencia em *eixo mesoderma axial*, que contém *somitos* segmentalmente organizados e, como resultado de *induções* nos tecidos circundantes, causa a formação de essencialmente todos os órgãos do corpo.

Outro exemplo de indução ocorre quando as vesículas do olho em desenvolvimento entram em contato com o ectoderma da cabeça e fazem com que o ectoderma se espesse em uma placa do cristalino, que se dobra para dentro para formar o cristalino ocular. Assim, grande parte do embrião se desenvolve em decorrência de tais induções, uma parte do corpo afetando outra.

Assim, embora nosso entendimento da diferenciação de células ainda seja incompleto, conhecemos muitos dos mecanismos de controle pelos quais a diferenciação *pode* ocorrer.

## Apoptose — Morte Programada das Células

Os 100 trilhões de células do corpo são membros de uma comunidade altamente organizada na qual o número total de células é regulado, não apenas pelo controle da intensidade da divisão celular, mas também pelo controle da intensidade da morte celular. Quando as células não são mais necessárias ou se tornam ameaça para o organismo, elas cometem algo como suicídio, que é a *morte celular programada* ou *apoptose*. Esse processo envolve cascata proteolítica específica que faz com que a célula murche e condense, desmontando seu citoesqueleto e alterando sua superfície celular de forma que célula fagocítica ao seu redor, um macrófago, por exemplo, possa aderir à membrana celular e digerir a célula.

Em contraste com a morte programada, as células que morrem em consequência de uma lesão aguda geralmente incham e se rompem, devido à perda de integridade da membrana celular, processo chamado *necrose* celular. As células necróticas espalham seu conteúdo, causando inflamação e lesão das células ao seu redor. A apoptose, entretanto, é a morte ordenada da célula que resulta da desmontagem e fagocitose da célula antes que ocorra qualquer vazamento de seu conteúdo, e as células ao redor normalmente permanecem saudáveis.

A apoptose é iniciada pela ativação da família de proteases chamada *caspases*. Estas enzimas são sintetizadas e armazenadas na célula como *pró-caspases* inativas. Os mecanismos de ativação das caspases são complexos, mas, uma vez ativadas, as enzimas clivam e ativam outras pró-caspases, deflagrando a cascata que rapidamente quebra as proteínas da célula. A célula então se desmonta, e seus restos são rapidamente digeridos pelas células fagocíticas na região.

Quantidade imensa de apoptose ocorre em tecidos que estão sendo remodelados durante o desenvolvimento. Mesmo nos humanos adultos, bilhões de células morrem a cada hora em tecidos como o intestino e a medula óssea e são substituídas por novas células. A morte programada das células entretanto é normalmente equilibrada pela formação de células novas em adultos saudáveis. Do contrário, os tecidos do corpo encolheriam ou cresceriam excessivamente. Estudos recentes sugerem que anormalidades na apoptose podem desempenhar papel-chave em doenças neurodegenerativas, tais como o mal de Alzheimer, bem como no câncer e em distúrbios autoimunes. Alguns medicamentos que têm sido utilizados com sucesso na quimioterapia parecem induzir a apoptose das células cancerosas.

## Câncer

O câncer é causado em todos, ou em quase todos os casos, por *mutação* ou por alguma outra *ativação anormal* de genes que controlam o crescimento e a mitose celulares. Os genes anormais são chamados de *oncogenes*. Até 100 diferentes oncogenes já foram descobertos.

Também presentes em todas as células estão os *antioncogenes*, que suprimem a ativação de oncogenes específicos. Portanto, a perda ou a inativação de antioncogenes podem permitir a ativação de oncogenes que levam ao câncer.

Apenas reduzida fração das células que passem por mutação no corpo leva ao câncer. Existem várias razões para isto. Em primeiro lugar, a maioria das células alteradas tem capacidade menor de sobrevivência do que as células normais e simplesmente morrem. Em segundo lugar, apenas poucas dessas células alteradas que conseguem sobreviver se tornam cancerosas, pois mesmo a maioria das células mutantes ainda tem controles de *feedback* normais que previnem o crescimento excessivo.

Em terceiro lugar, as células potencialmente cancerosas são frequentemente destruídas pelo sistema imune do organismo, antes que formem um tumor. Isso ocorre da seguinte maneira: a maioria das células mutantes forma proteínas anormais em consequência de seus genes alterados, e essas proteínas ativam o sistema imune do corpo, e este forma anticorpos ou linfócitos sensibilizados que reagem contra as células cancerosas, destruindo-as. A reação imune é evidenciada pelo fato de que as pessoas cujos sistemas imunes foram suprimidos por medicamentos imunossupressores após transplante de rins ou de coração têm probabilidade de desenvolver câncer multiplicado por cinco.

Em quarto lugar, em geral, diversos oncogenes devem ser ativados simultaneamente para causar câncer. Por exemplo, um desses genes poderia promover a rápida reprodução de linhagem de células, mas o câncer ocorre porque não existe gene mutante para formar os vasos sanguíneos necessários.

Mas o que causa a alteração dos genes? Considerando que vários trilhões de novas células são formados a cada ano, nos humanos, pergunta melhor seria "Por que nem todos nós desenvolvemos milhões ou bilhões de células mutantes cancerosas?" A resposta é a incrível precisão com que as moléculas de DNA cromossômico são replicadas em cada célula antes que a mitose ocorra, e também o processo de leitura de prova que corta e repara filamentos de DNA anormais antes que o processo mitótico prossiga. Contudo, a despeito de todos esses sistemas de segurança estabelecidos na evolução, provavelmente uma célula recém-formada, em alguns milhões, ainda tem características mutantes significativas.

Assim, como as mutações ocorrem ao acaso, pode-se supor que grande número de cânceres é o resultado do acaso.

Entretanto, a probabilidade de mutações pode ser aumentada muitas vezes quando o organismo é exposto a fatores químicos, físicos ou biológicos, incluindo os seguintes:

1. É bem sabido que a *radiação ionizante*, como raios X, raios gama e radiação emitida por substâncias radioativas, e mesmo por luz ultravioleta, pode predispor o indivíduo ao câncer. Os íons formados nas células de tecidos sob a influência de tal radiação são altamente reativos e podem romper os filamentos de DNA, causando diversas mutações.
2. Certas *substâncias químicas* aumentam a probabilidade de mutações. Descobriu-se, há muito tempo, que vários derivados do corante de anilina podem causar câncer, de forma que trabalhadores da indústria química que produzem essas substâncias, se não estiverem protegidos, têm predisposição maior para o câncer. Substâncias químicas que podem causar mutação são chamadas de *carcinógenos*. Os carcinógenos que atualmente causam o maior número de mortes são os da fumaça do cigarro. Eles causam cerca de um quarto de todas as mortes por câncer.

3. *Irritantes físicos* também podem levar ao câncer, tais como a abrasão contínua dos revestimentos do trato intestinal por alguns tipos de alimentos. O dano aos tecidos leva à rápida substituição mitótica das células. Quanto mais frequente a mitose, maior a probabilidade de mutação.
4. Em muitas famílias, existe forte *tendência hereditária* ao câncer. Isso resulta do fato de que a maioria dos cânceres requer não apenas uma mutação, mas duas ou mais para que surja o tumor. Nas famílias que são particularmente predispostas ao câncer, presume-se que um ou mais genes cancerosos já se encontrem alterados no genoma herdado. Portanto, muito menos mutações adicionais são necessárias para o crescimento do câncer.
5. Em animais de laboratório, certos tipos de vírus podem causar alguns tipos de câncer, incluindo a leucemia. Isso acontece por uma de duas maneiras. No caso de vírus de DNA, a fita de DNA do vírus pode se inserir diretamente em um dos cromossomos e, dessa forma, causar mutação que leva ao câncer. No caso de vírus de RNA, alguns deles carregam consigo a enzima chamada *transcriptase reversa*, que faz com que o DNA seja transcrito do RNA. O DNA transcrito então se insere no genoma da célula do animal, levando ao câncer.

**Características Invasivas da Célula Cancerosa.** As principais diferenças entre a célula cancerosa e a célula normal são as seguintes: (1) A célula cancerosa não respeita os limites normais de crescimento celular; a razão é que essas células presumivelmente não requerem todos os fatores de crescimento que são necessários para o crescimento de células normais. (2) As células cancerosas geralmente aderem umas às outras muito menos do que as células normais. Portanto, elas tendem a vagar pelos tecidos e entrar na corrente sanguínea, pela qual são transportadas para todo o corpo, onde formam focos de crescimento canceroso. (3) Alguns cânceres também produzem *fatores angiogênicos* que fazem com que novos vasos sanguíneos cresçam no tumor, suprindo os nutrientes necessários para o crescimento do câncer.

## Por Que as Células Cancerosas Matam?

A resposta a esta pergunta normalmente é simples. O tecido canceroso compete com os tecidos normais pelos nutrientes. Pelo fato de as células cancerosas proliferarem continuamente, seu número se multiplica dia após dia; as células cancerosas logo demandam praticamente todos os nutrientes disponíveis para o organismo ou para uma parte essencial do corpo. Como consequência, os tecidos normais gradualmente morrem por desnutrição.

## Referências


Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 5, New York, 2008, Garland Science.

Aranda A, Pascal A: Nuclear hormone receptors and gene expression, *Physiol Rev* 81:1269, 2001.

Brodersen P, Voinnet O: Revisiting the principles of microRNA target recognition and mode of action, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:141, 2009.

Cairns BR: The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters, *Nature* 461:193, 2009.

Carthew RW, Sontheimer EJ: Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs, *Cell* 136:642, 2009.

Castanotto D, Rossi JJ: The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics, *Nature* 457:426, 2009.

Cedar H, Bergman Y: Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms, *Nat Rev Genet* 10:295, 2009.

Croce CM: Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer, *Nat Rev Genet* 10:704, 2009.

Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, et al: Human genetic variation and its contribution to complex traits, *Nat Rev Genet* 10:241, 2009.

Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT: Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo, *Nature* 461:186, 2009.

Hahn S: Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery, *Nat Struct Mol Biol* 11:394, 2004.

Hastings PJ, Lupski JR, Rosenberg SM, et al: Mechanisms of change in gene copy number, *Nat Rev Genet* 10:551, 2009.

Hoeijmakers JH: DNA damage, aging, and cancer, *N Engl J Med* 361:1475, 2009.

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al: Cell death, *N Engl J Med* 361:1570, 2009.

Jinek M, Doudna JA: A three-dimensional view of the molecular machinery of RNA interference, *Nature* 457:40, 2009.

Jockusch BM, Hüttelmaier S, Illenberger S: From the nucleus toward the cell periphery: a guided tour for mRNAs, *News Physiol Sci* 18:7, 2003.

Kim VN, Han J, Siomi MC: Biogenesis of small RNAs in animals, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:126, 2009.

Misteli T, Soutoglou E: The emerging role of nuclear architecture in DNA repair and genome maintenance, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:243, 2009.

Moazed D: Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence, *Nature* 457:413, 2009.

Siller KH, Doe CQ: Spindle orientation during asymmetric cell division, *Nat Cell Biol* 11:365, 2009.

Sims RJ 3rd, Reinberg D: Is there a code embedded in proteins that is based on post-translational modifications? *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:815, 2008.

Stappenbeck TS, Miyoshi H: The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair. *Science* 324:1666, 2009.

Sutherland H, Bickmore WA: Transcription factories: gene expression in unions?, *Nat Rev Genet* 10:457, 2009.

UNIDADE

# II

# Fisiologia da Membrana, Nervo e Músculo


**4.** O Transporte de Substâncias através das Membranas Celulares

**5.** Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação

**6.** Contração do Músculo Esquelético

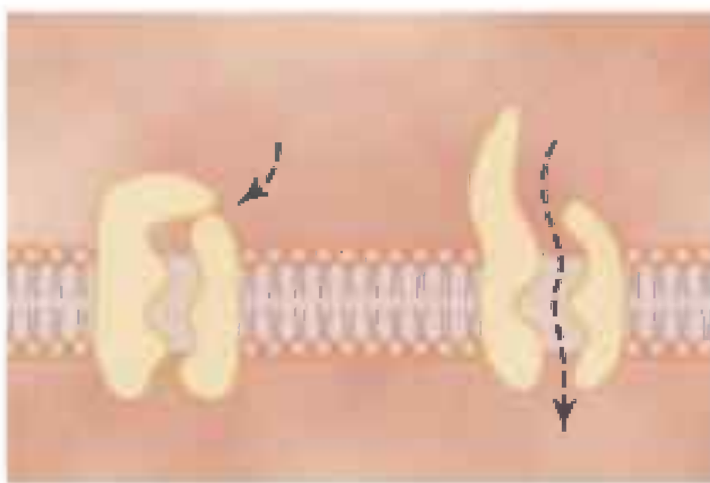
**7.** Excitação do Músculo Esquelético: Transmissão Neuromuscular e Acoplamento Excitação-Contração

**8.** Excitação e Contração do Músculo Liso

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 4

# O Transporte de Substâncias através das Membranas Celulares



A Figura 4-1 apresenta as concentrações aproximadas dos eletrólitos importantes e de outras substâncias nos *líquidos extracelular* e *intracelular*. Note que o líquido extracelular contém grande quantidade de *sódio*, mas somente pequena quantidade de *potássio*. O oposto é exatamente válido para o líquido intracelular. O líquido extracelular contém também grande quantidade de íons cloreto, ao passo que o líquido intracelular contém quantidade muito pequena. Porém, as concentrações de *fosfato* e de *proteínas* no líquido intracelular, são consideravelmente maiores do que no líquido extracelular. Essas diferenças são muito importantes para a vida das células. O propósito deste capítulo é explicar como essas diferenças são produzidas pelos mecanismos de transporte das membranas celulares.

## A Barreira Lipídica da Membrana Celular e as Proteínas de Transporte da Membrana Celular

A estrutura da membrana que reveste externamente cada célula do corpo é discutida no Capítulo 2 e mostrada nas Figuras 2-3 e 4-2. Essa membrana consiste quase que inteiramente em uma *bicamada lipídica*, contendo também grande número de moléculas de proteínas incrustadas nos lipídios, muitas delas penetrando por toda a espessura da membrana, como mostra a Figura 4-2.

A bicamada lipídica não é miscível nos líquidos extra e intracelular. Assim, ela constitui barreira para os movimentos das moléculas de água e de substâncias hidrossolúveis, entre os compartimentos dos líquidos intra e extracelulares. Todavia, como demonstrado na Figura 4-2 pela seta da extrema esquerda, algumas substâncias podem atravessar essa bicamada lipídica dispersando-se, de modo direto, através da substância lipídica; isso ocorre principalmente com substâncias lipossolúveis, como descrito adiante.

As moléculas de proteína na membrana apresentam propriedades totalmente diferentes para o transporte de substâncias. Suas estruturas moleculares interrompem a continuidade da bicamada lipídica, representando via alternativa através da membrana celular. Em sua maioria, as substâncias proteicas por essa razão podem funcionar como *proteínas transportadoras*. Diferentes proteínas funcionam de modos distintos. Algumas contêm espaços aquosos por toda a extensão da molécula, permitindo o livre movimento da água, bem como de íons ou de moléculas selecionados; elas são referidas como *proteínas canais*. Outras, conhecidas como *proteínas transportadoras*, se ligam às moléculas ou aos íons a serem transportados; alterações estruturais nas moléculas da proteína, então, movem a substância através dos interstícios da proteína até o outro lado da membrana. Tanto as proteínas canais como as proteínas transportadoras são, via de regra, extremamente seletivas para os tipos de moléculas ou de íons que será permitido atravessar a membrana.

| | LÍQUIDO EXTRACELULAR | LÍQUIDO INTRACELULAR |
|---|---|---|
| $Na^+$ | 142 mEq/L | 10 mEq/L |
| $K^+$ | 4 mEq/L | 140 mEq/L |
| $Ca^{++}$ | 2,4 mEq/L | 0,0001 mEq/L |
| $Mg^{++}$ | 1,2 mEq/L | 58 mEq/L |
| $Cl^-$ | 103 mEq/L | 4 mEq/L |
| $HCO_3^-$ | 28 mEq/L | 10 mEq/L |
| Fosfatos | 4 mEq/L | 75 mEq/L |
| $SO_4^=$ | 1 mEq/L | 2 mEq/L |
| Glicose | 90 mg/dl | 0 a 20 mg/dL |
| Aminoácidos | 30 mg/dl | 200 mg/dL ? |
| Colesterol, Fosfolipídios, Gordura neutra | 0,5 g/dl | 2 a 95 g/dL |
| $PO_2$ | 35 mm Hg | 20 mm Hg ? |
| $PCO_2$ | 46 mm Hg | 50 mm Hg ? |
| pH | 7,4 | 7,0 |
| Proteínas | 2 g/dl (5 mEq/L) | 16 g/dL (40 mEq/L) |

**Figura 4-1** Composição química dos líquidos extracelular e intracelular.

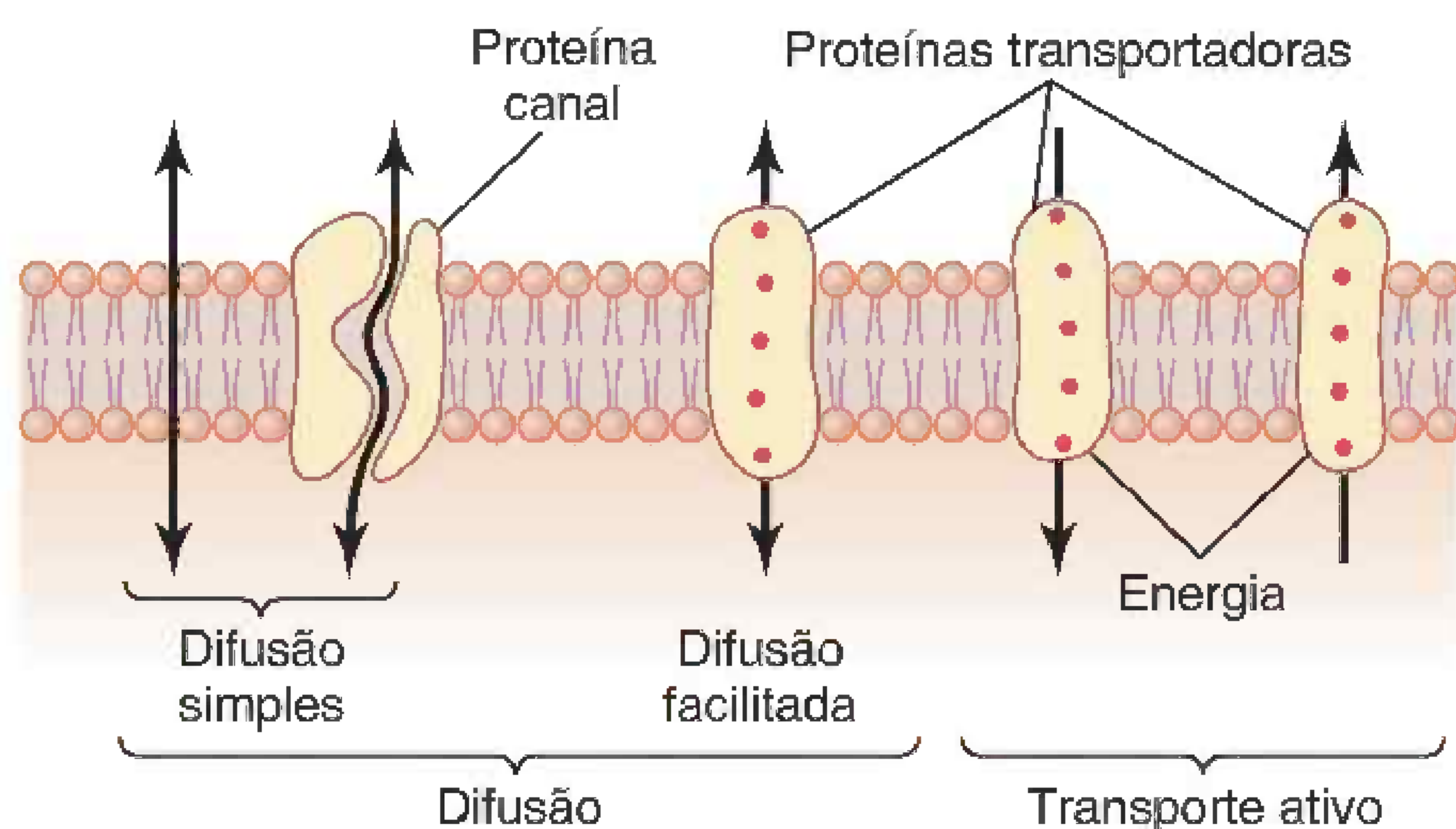



**Figura 4-2** Vias de transporte através da membrana celular e seus mecanismos básicos de transporte.

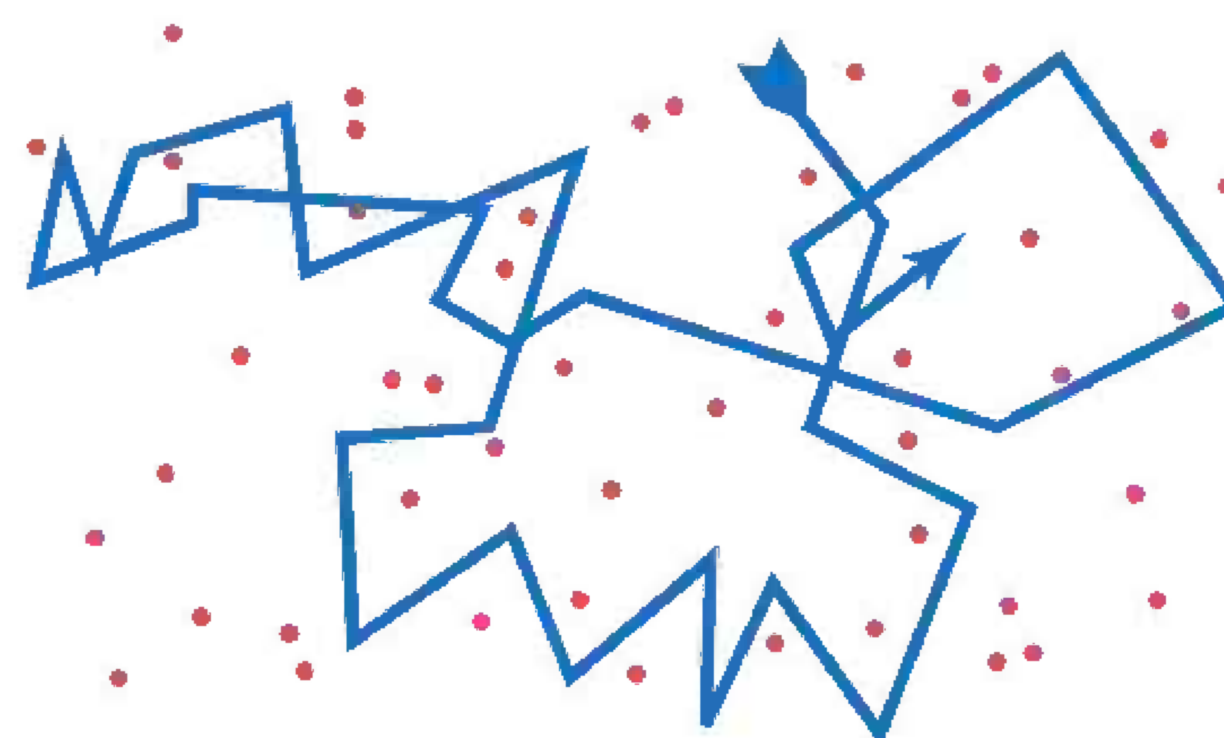


**Figura 4-3** Difusão de moléculas em fluidos durante um milésimo de segundo.

**"Difusão" *Versus* "Transporte Ativo."** O transporte através da membrana celular, tanto diretamente, através da bicamada lipídica, como por meio de proteínas, ocorre por um de dois processos básicos: *difusão* ou *transporte ativo.*

Embora existam muitas variações desses mecanismos básicos, difusão significa o movimento molecular aleatório de substâncias, molécula a molécula, através dos espaços intramoleculares da membrana ou em combinação com proteína transportadora. A energia causadora da difusão é a energia da movimentação cinética normal da matéria.

Como contraste, transporte ativo significa o movimento dos íons ou de outras substâncias, através da membrana em combinação com uma proteína transportadora, de modo tal que a proteína transportadora faz com que a substância se mova em direção oposta à de um gradiente de energia, como passando de um estado de baixa concentração para um estado de alta concentração. Esse movimento requer uma fonte adicional de energia, além da energia cinética. A seguir é apresentada uma explicação mais detalhada da física básica e da físico-química desses dois processos.

## Difusão

Todas as moléculas e íons no corpo, inclusive as moléculas de água e as substâncias dissolvidas nos líquidos corporais, estão em constante movimento, cada partícula movendo-se por seu percurso distinto. A movimentação dessas partículas é o que os físicos chamam de "calor" — quanto maior a movimentação, maior a temperatura — e o movimento nunca cessa, sob qualquer circunstância, a não ser na temperatura do zero absoluto. Quando a molécula em movimento, A, se aproxima da molécula estacionária, B, a força eletrostática e outras forças nucleares da molécula A repelem a molécula B, transferindo parte da energia do movimento da molécula A para a molécula B. Consequentemente, a molécula B ganha energia cinética do movimento, enquanto a molécula A passa a se mover mais lentamente, perdendo parte de sua energia cinética. Desse modo, como mostrado na Figura 4-3, em solução uma só molécula colide violentamente com as outras moléculas, primeiro em uma direção, e depois em outra, e assim por diante, sempre aleatoriamente, colidindo milhares de vezes a cada segundo. Esse movimento contínuo de moléculas umas contra as outras nos líquidos ou nos gases é chamado *difusão.*

Os íons difundem-se da mesma maneira que as moléculas inteiras, e até mesmo partículas coloidais em suspensão se difundem de modo semelhante, a não ser pelo fato da dispersão dos coloides ser bem mais lenta do que a das substâncias moleculares, por eles serem maiores.

### Difusão através da Membrana Celular

A difusão através da membrana celular é dividida em dois subtipos, chamados *difusão simples* e *difusão facilitada.* A difusão simples significa que o movimento cinético das moléculas ou dos íons ocorre através de abertura na membrana ou através dos espaços intermoleculares, sem que ocorra qualquer interação com as proteínas transportadoras da membrana. A intensidade da difusão é determinada pela quantidade de substância disponível, pela velocidade do movimento cinético, e pelo número e tamanho das aberturas na membrana, pelas quais as moléculas e os íons podem se mover.

A difusão facilitada requer a interação com uma proteína transportadora. A proteína transportadora ajuda a passagem das moléculas ou dos íons, através da membrana, por meio de ligação química com eles, transportando-os dessa forma em movimento de vaivém — como o de ponte aérea — através da membrana.

A difusão simples pode ocorrer através da membrana celular por duas vias: (1) pelos interstícios da bicamada lipídica, no caso da substância que se difunde ser lipossolúvel, e (2) pelos canais aquosos que penetram por toda a espessura da membrana, por meio de alguma das grandes proteínas transportadoras, como mostrados à esquerda da Figura 4-2.

**Difusão das Substâncias Lipossolúveis Através da Bicamada Lipídica.** Um dos fatores mais importantes que determinam quão rapidamente a substância se difunde pela bicamada lipídica é a *lipossolubilidade* dessa substância. As lipossolubilidades do oxigênio, do nitrogê-

nio, do dióxido de carbono e do álcool, por exemplo, são altas; assim, todas elas podem se dissolver diretamente na bicamada lipídica e se difundir através da membrana celular, do mesmo modo como ocorre a difusão para solutos hidrossolúveis nas soluções aquosas. Por razões óbvias, a velocidade de difusão de cada uma dessas substâncias através da membrana é diretamente proporcional à sua lipossolubilidade. De modo especial, grandes quantidades de oxigênio podem ser transportadas dessa maneira; por essa razão, o oxigênio pode ser levado para o interior das células quase como se não existisse a membrana celular.

**Difusão das Moléculas de Água e de Outras Moléculas Insolúveis em Lipídios pelos Canais Proteicos.** Ainda que a água seja extremamente insolúvel nos lipídios da membrana, ela passa com facilidade pelos canais das moléculas de proteínas que penetram por toda a espessura das membranas. A rapidez com que as moléculas de água podem se deslocar através da maioria das membranas celulares é impressionante. Como exemplo, a quantidade total de água que se difunde em cada direção pelas membranas das hemácias, a cada segundo, é cerca de 100 vezes maior que o volume da própria hemácia.

Outras moléculas insolúveis em lipídios podem passar pelos canais dos poros das proteínas do mesmo modo que as moléculas de água, caso sejam hidrossolúveis e suficientemente pequenas. Todavia, à medida que suas dimensões aumentam, sua penetração diminui acentuadamente. Por exemplo, o diâmetro da molécula da ureia é somente 20% maior que o da água, e mesmo assim sua penetração, através dos poros da membrana celular, é cerca de 1.000 vezes menor que a da água. Ainda assim, considerando-se a incrível velocidade de penetração da água, essa intensidade da penetração da ureia ainda permite o rápido transporte da ureia através da membrana em poucos minutos.

## Difusão pelos Canais Proteicos e as "Comportas" Desses Canais

As reconstruções tridimensionais computadorizadas dos canais proteicos demonstraram vias tubulares por toda a espessura da membrana entre os líquidos extra e intracelular. Por conseguinte, substâncias podem se deslocar por difusão simples diretamente através desses canais de um lado ao outro da membrana.

Os poros são compostos por proteínas integrais da membrana celular que formam tubos abertos através da membrana e que ficam sempre abertos. No entanto, o diâmetro do poro e sua carga elétrica fornecem seletividade que permite a passagem de somente algumas moléculas. Por exemplo, poros proteicos, denominados *aquaporinas* ou *canais de água*, permitem a passagem rápida de água através da membrana celular, mas excluem outras moléculas. Já foram encontrados pelo menos 13 tipos diferentes de aquaporinas em várias células do corpo humano. As aquaporinas têm um poro estreito que permite a difusão de moléculas d'água através da membrana em fila única. O poro é muito estreito para permitir a passagem de qualquer outro íon hidratado. Como discutido nos Capítulos 29 e 75, a densidade de algumas aquaporinas (p. ex., aquaporina-2), nas membranas celulares, não é estática, mas pode ser alterada em diferentes condições fisiológicas.

As proteínas canais são distinguidas por duas características importantes: (1) elas, em geral, são *seletivamente permeáveis* a certas substâncias, e (2) muitos dos canais podem ser abertos ou fechados por *comportas* que são reguladas por sinais elétricos (*canais dependentes de voltagem*) ou químicos que se ligam a proteínas do canal (*canais dependentes de ligantes*).

**Permeabilidade Seletiva das Proteínas Canais.** Muitas das proteínas canais são altamente seletivas para o transporte de um ou mais íons ou moléculas específicas. Isso resulta das características do canal propriamente dito, como seu diâmetro, sua forma, e a natureza das cargas elétricas e das ligações químicas ao longo de suas superfícies internas.

*Canais de potássio* permitem a passagem de íons potássio, através da membrana celular, aproximadamente 1.000 vezes mais facilmente do que permitem íons sódio. Esse alto grau de seletividade porém não pode ser explicado inteiramente pelo diâmetro molecular dos íons, já que os íons potássio são levemente maiores do que os de sódio. Qual é o mecanismo para essa notável seletividade iônica? Essa pergunta foi parcialmente respondida quando a estrutura do *canal de potássio de uma bactéria* foi determinada por cristalografia de raios X. Foi descoberto que os canais de potássio têm a *estrutura tetramérica*, consistindo em quatro subunidades proteicas idênticas, envolvendo o poro central (Fig. 4-4). No topo do poro do canal existem *alças* que formam *filtro de seletividade* estreita. Revestindo o filtro de seletividade encontram-se *oxigênios carbonílicos*. Quando íons potássio hidratado entram no filtro de seletividade, eles interagem com os oxigênios carbonílicos e perdem a maioria das suas moléculas de água ligadas, permitindo a passagem dos íons potássio desidratados pelo canal. Os oxigênios carbonílicos estão muito afastados porém para permitir que eles interajam de perto com os íons sódio menores e que são, portanto, eficazmente excluídos pelo filtro de seletividade na passagem pelo poro.

Acredita-se que os diferentes filtros de seletividade para os vários tipos de canais iônicos são determinantes, em grande parte, na especificidade do canal para cátions ou ânions, ou para íons particulares, tais como $Na^+$, $K^+$ e $Ca^{++}$, que ganham acesso ao canal.

Uma das mais importantes proteínas canais, o conhecido *canal de sódio*, tem apenas 0,3 por 0,5 nanômetro de diâmetro mas, o que é mais importante, a superfície interna desse canal tem *forte carga negativa*, como mostrado pelos sinais negativos no interior da proteína canal no painel superior da Figura 4-5. Essas fortes cargas negativas podem puxar os íons sódio *desidratados* para dentro desses canais, na verdade afastando os íons sódio das moléculas de água que os hidratam. Uma vez

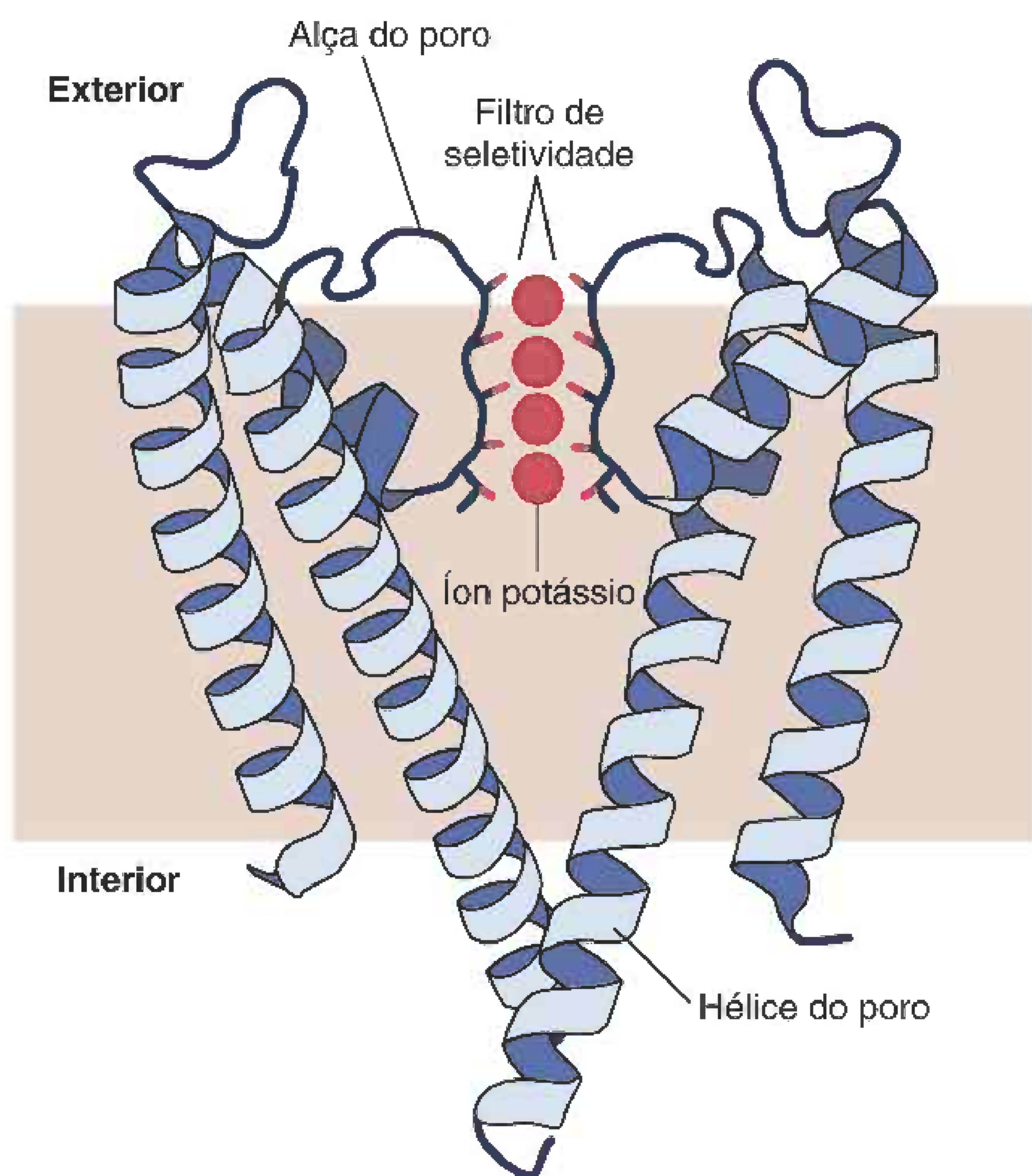



**Figura 4-4** A estrutura do canal de potássio. O canal é composto por quatro subunidades (apenas duas são mostradas), cada uma com duas hélices transmembrana. O estreito filtro de seletividade é formado pelas alças do poro e os oxigênios carbonílicos forram os muros do filtro de seletividade, formando sítios para a ligação transiente dos íons desidratados de potássio. A interação dos íons potássio com os oxigênios carbonílicos faz com que os íons potássio percam as moléculas de água ligadas, permitindo a passagem dos íons potássio desidratados pelo poro.

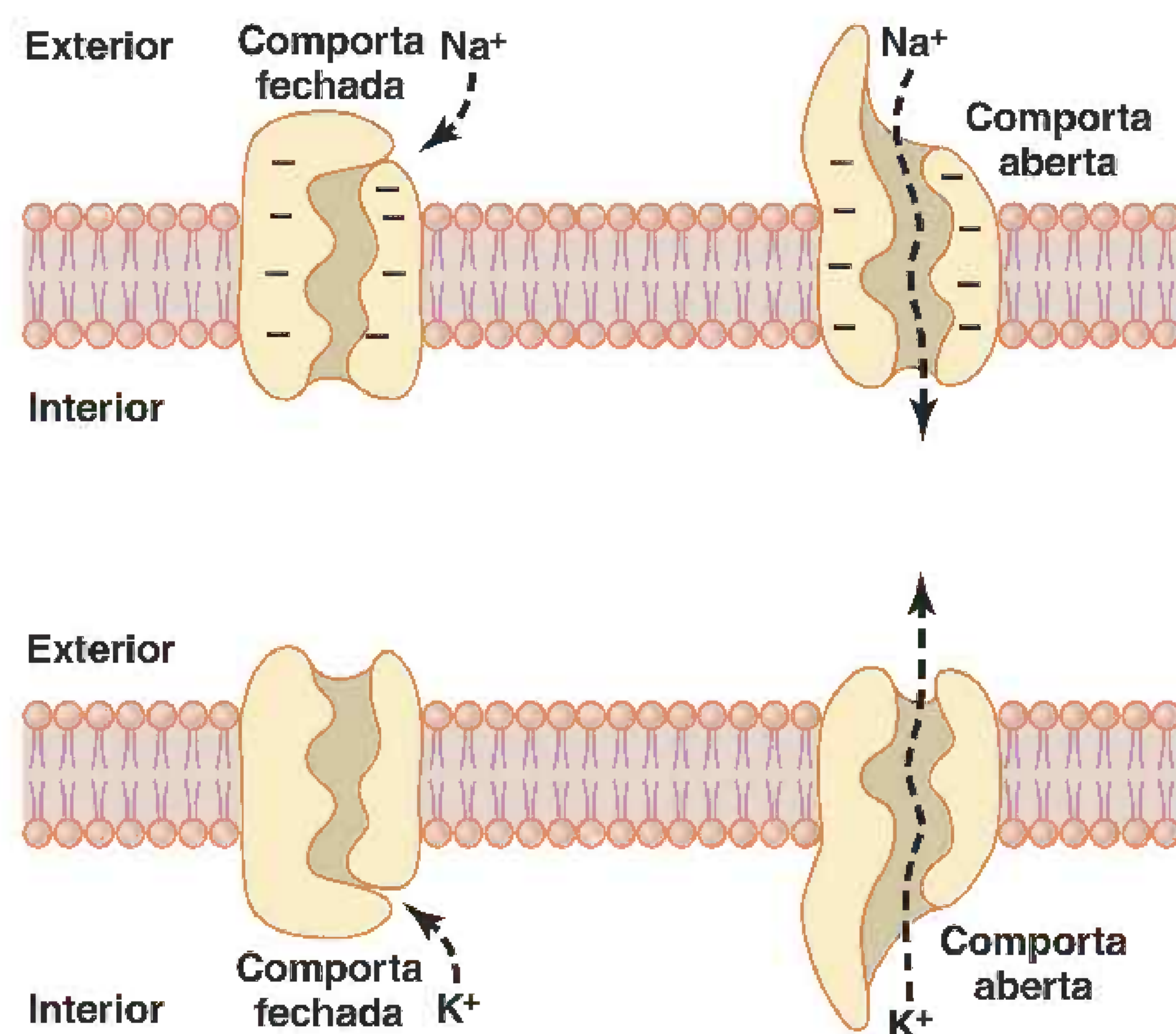



**Figura 4-5** Transporte de íons sódio e potássio através das proteínas canais. Também são mostradas as mudanças conformacionais nas moléculas de proteína para abrir e fechar as "comportas" dos canais.

no canal, os íons sódio se dispersam em qualquer direção, de acordo com as leis usuais de difusão. Desse modo, o canal de sódio é especificamente seletivo para a passagem de íons sódio.

**As Comportas das Proteínas Canais.** As comportas das proteínas canais fornecem meio para controlar a permeabilidade iônica dos canais. Isso é mostrado nos dois painéis da Figura 4-5 para os controles da seletividade dos íons potássio e sódio. Acredita-se que algumas dessas comportas sejam extensões da molécula, como se fossem comportas, semelhantes às das proteínas transportadoras que podem ocluir a abertura do canal ou podem ser removidas dessa abertura por alteração da conformação da própria molécula de proteína.

A abertura e o fechamento desses canais podem ser controlados por dois modos:

1. *Por variações da voltagem.* Neste caso, a conformação molecular do canal ou das suas ligações químicas reage ao potencial elétrico através da membrana celular. Por exemplo, no painel superior da Figura 4-5, se existir forte carga negativa no lado interno da membrana celular, presumivelmente as aberturas externas do canal do sódio permanecerão fechadas; de modo inverso, se o lado interno da membrana perdesse sua carga negativa, essas aberturas poderiam de modo abrupto se abrir, permitindo que grande quantidade de sódio entrasse na célula, passando pelos poros de sódio. Esse é o mecanismo básico para a geração de potenciais de ação nas fibras nervosas responsáveis pelos sinais nervosos. No painel inferior da Figura 4-5, as comportas para o potássio ficam localizadas na extremidade intracelular dos canais de potássio e se abrem quando a parte interna da membrana celular fica positivamente carregada. A abertura desses canais é responsável, em parte, pelo término do potencial de ação, como discutido com mais detalhes no Capítulo 5.
2. *Por controle químico (por ligantes).* Algumas comportas das proteínas canais dependem da ligação de substâncias químicas (ou ligante) com a proteína; isso causa alteração conformacional da proteína ou de suas ligações químicas na molécula da proteína que abre ou fecha sua comporta. Esse tipo é conhecido como *controle químico* ou como *controle por ligante.* Um dos mais importantes exemplos de controle químico é o efeito da acetilcolina no chamado *canal de acetilcolina.* A acetilcolina abre a comporta desse canal, formando poro negativamente carregado, com diâmetro de cerca de 0,65 nanômetro, que permite a passagem de moléculas sem carga ou de íons positivos menores que seu diâmetro. Esse tipo de comporta é extremamente importante para a transmissão dos sinais nervosos de célula nervosa para outra (Cap. 45) e das células nervosas para as células musculares, para causar a contração muscular (Cap. 7).

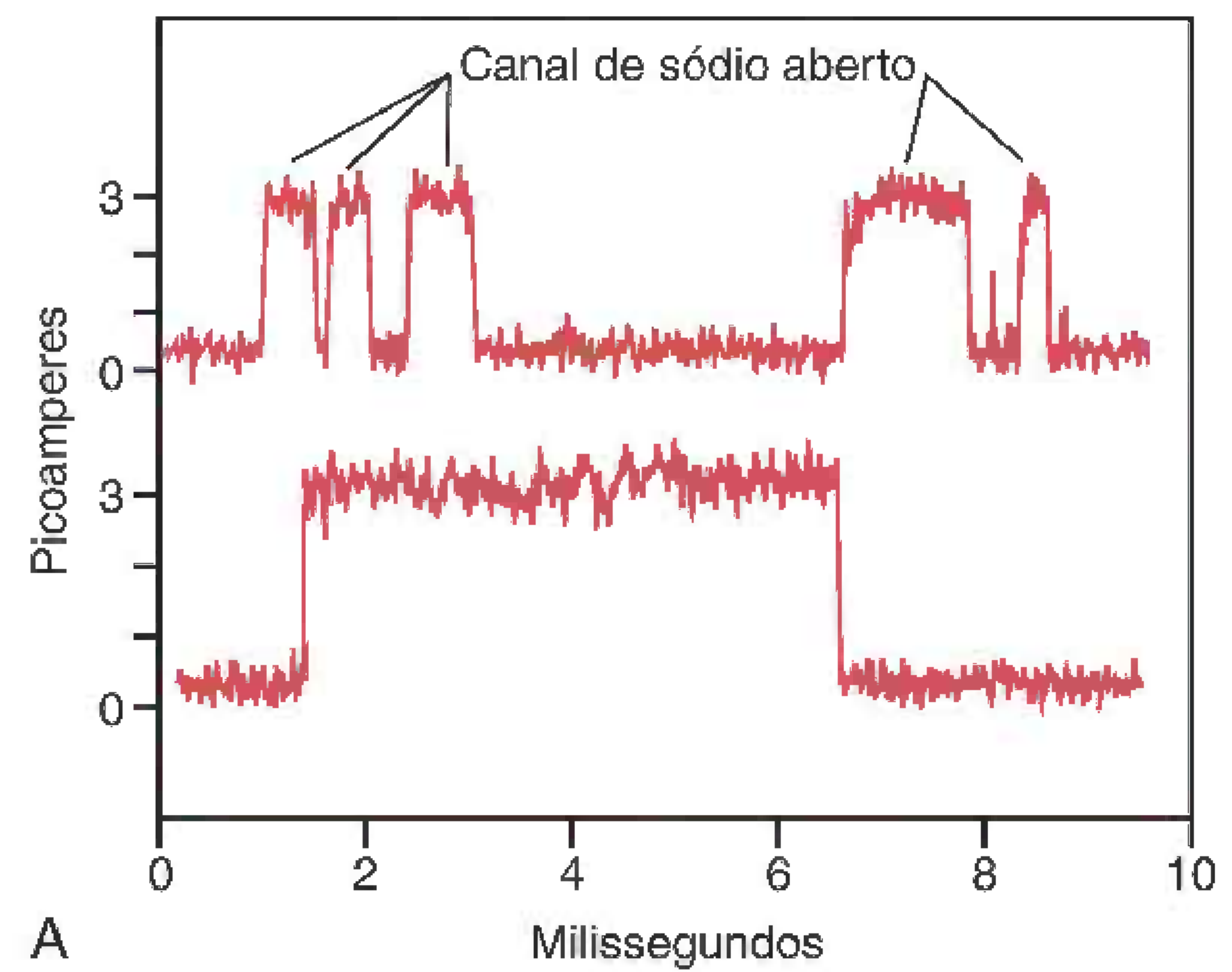
**Estado Aberto *Versus* Estado Fechado dos Canais com Controle.** A Figura 4-6*A* mostra a característica especialmente interessante da maioria dos canais con-

trolados por voltagem. Essa figura mostra dois registros da corrente elétrica que flui por canal único (isolado) de sódio, sob gradiente de potência aproximado de 25 milivolts, através da membrana. Observe que o canal conduz ou não conduz corrente elétrica, ou seja, é do tipo "tudo ou nada". Isto é, a comporta do canal abre de estalo e em seguida fecha também de estalo, com cada período do estado aberto do canal durando apenas fração de milissegundo a vários milissegundos. Isso demonstra a extrema rapidez com que as alterações podem ocorrer durante a abertura e o fechamento das comportas moleculares dos canais moleculares da proteína. Em determinado potencial de voltagem, o canal pode permanecer fechado por todo o tempo, ou por quase todo o tempo, enquanto em outro nível de voltagem pode permanecer aberto por todo o tempo, ou por quase todo o tempo. Em voltagens intermediárias, como mostradas na figura, o canal tende a abrir e fechar subitamente de modo intermitente, resultando em fluxo médio da corrente que se situa entre os valores mínimo e máximo.

**Método da Fixação de Placa (*Patch-Clamp*) para Registrar a Corrente Iônica que Flui por Canal.** Pode-se indagar como é possível registrar a corrente iônica que flui pelos canais proteicos, como mostrado na Figura 4-6*A*. Isso foi realizado pelo método da "fixação de placa" (*patch-clamp*), ilustrado na Figura 4-6*B*. De forma muito simplificada, micropipeta com diâmetro de apenas 1 ou 2 micrômetros é colocada sobre a parte externa da membrana celular. Em seguida, é feita sucção pela pipeta para aspirar a membrana contra a ponta da pipeta. Isso cria uma selagem entre a ponta da pipeta e a membrana celular. O resultado é placa diminuta de membrana que se "fixa" na ponta da pipeta, por onde o fluxo de corrente elétrica pode ser registrado.

Alternativamente, como mostrado à direita na Figura 4-6*B*, a pequena placa de membrana celular na ponta da pipeta pode ser removida da célula. A pipeta com a placa selada é então colocada em solução livre. Isso permite que as voltagens dentro da micropipeta e na solução externa possam ser modificadas à vontade — isto é, a voltagem é "fixada" (*clamped*) em determinado valor.

Foi possível a obtenção de placas suficientemente pequenas para conter só um canal único proteico na membrana a ser estudada. Por meio da variação da concentração de diferentes íons, bem como da voltagem através da membrana, pode-se determinar as características do transporte do canal isolado e também as propriedades de suas comportas.



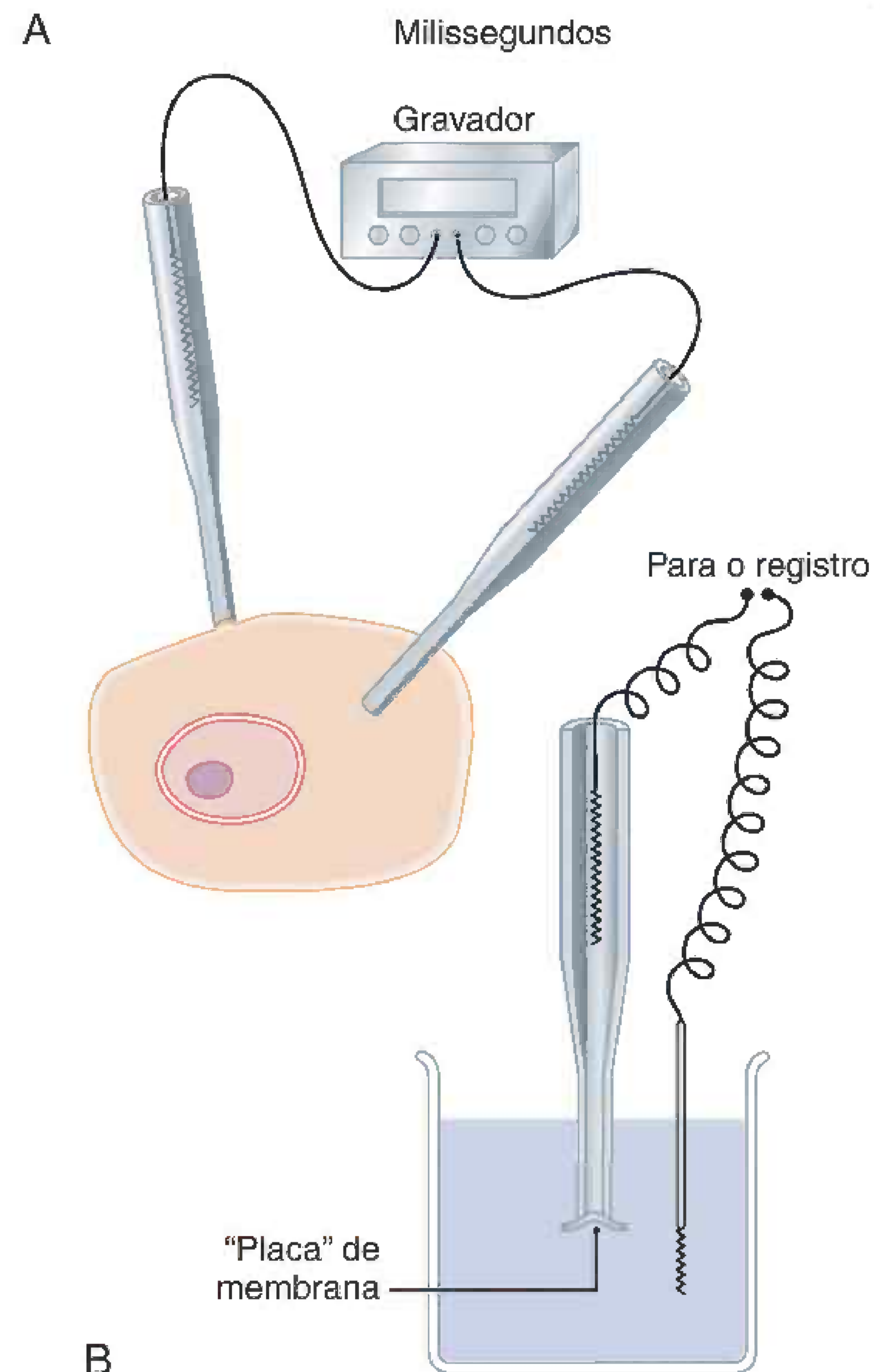




**Figura 4-6** *A*, Registro do fluxo de corrente por um canal de sódio, dependente da voltagem isolado, demonstrando o princípio "tudo ou nada" da abertura e do fechamento do canal. *B*, O método de "fixação de placas" (*patch-clamp*) para o registro do fluxo corrente por canal proteico isolado. À esquerda, o registro é realizado em "placa" da membrana celular viva. À direita, o registro é em placa de membrana retirada da célula.

## Difusão Facilitada

A difusão facilitada é também conhecida como *difusão mediada por transportador*, porque a substância que é transportada por esse processo se difunde através da membrana usando uma proteína transportadora específica para auxiliar. Isto é, o transportador *facilita* a difusão da substância para o outro lado.

A difusão facilitada difere, de modo importante, da difusão simples pelo seguinte modo: apesar de a velocidade da difusão simples, através de um canal aberto, aumentar em proporção direta à concentração da substância difusora, na difusão facilitada a velocidade da difusão tende a um máximo, designado como $V_{máx}$, à medida que a concentração da substância difusora aumenta. Essa diferença entre a difusão simples e a difusão facilitada é demonstrada na Figura 4-7. Essa figura mostra que, enquanto a concentração da substância difusora aumenta, a inten-

sidade da difusão simples continua a aumentar proporcionalmente, mas na difusão facilitada a velocidade da difusão não pode aumentar acima do nível do $V_{máx}$.

O que limita a velocidade da difusão facilitada? A resposta provável é o mecanismo ilustrado na Figura 4-8. Essa figura mostra a proteína transportadora com poro suficientemente grande para transportar a molécula específica por parte de seu trajeto. Mostra também um "receptor" de ligação na parte interna da proteína transportadora. A molécula a ser transportada entra no poro e se liga. Então, em fração de segundo, ocorre alteração conformacional ou química na proteína transportadora, de forma que o poro agora se abre para o lado oposto da membrana. Em razão da ligação do receptor ser fraca, a movimentação térmica da molécula ligada faz com que esta se separe e seja liberada no lado oposto da membrana. A velocidade com que moléculas podem ser transportadas por esse mecanismo nunca pode ser maior do que a velocidade com que a molécula de proteína transportadora pode se alterar entre suas duas conformações. Não obstante, note especificamente que esse mecanismo permite que a molécula transportada se mova — ou seja, "se difunda"— em qualquer direção através da membrana.

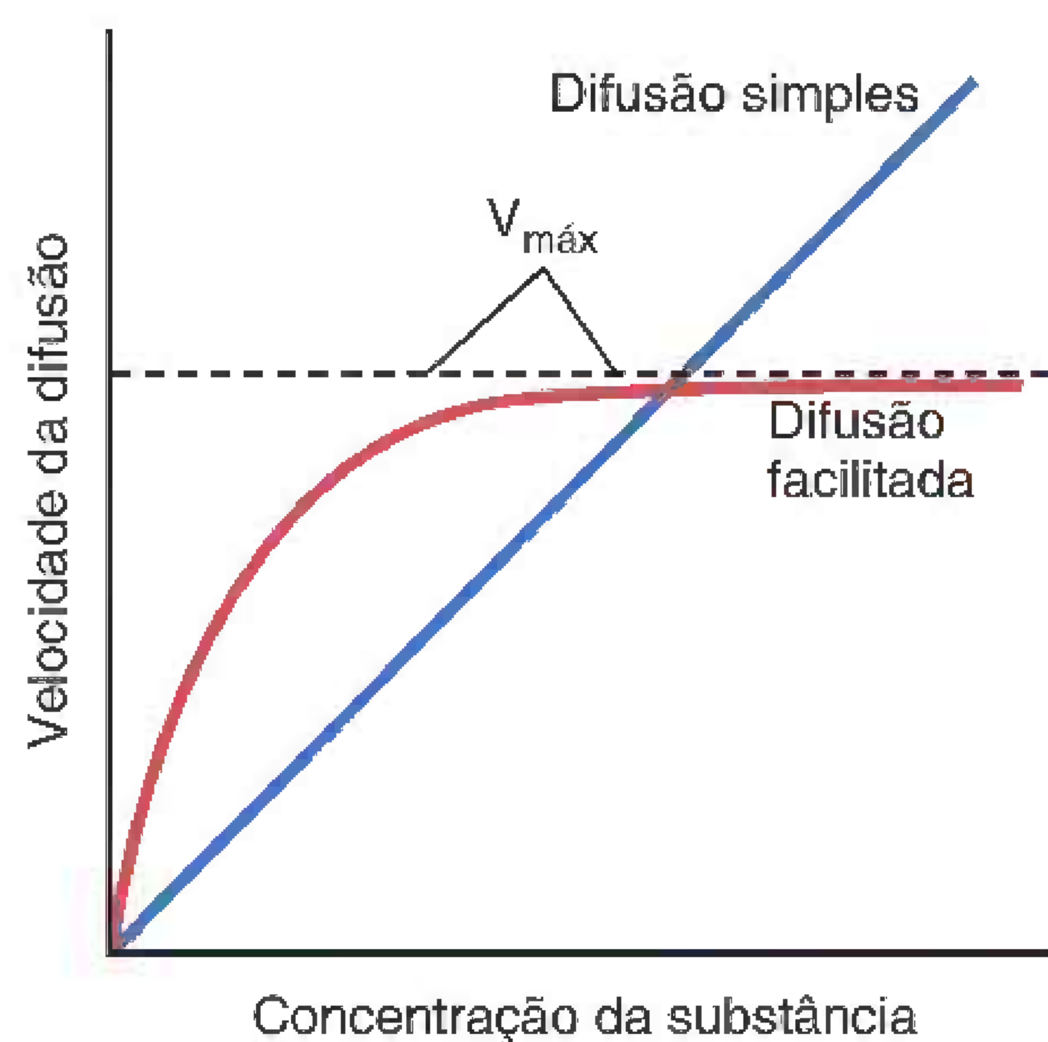



**Figura 4-7** Efeito da concentração de substância sobre a velocidade de difusão através da membrana, por difusão simples e por difusão facilitada. A figura mostra que a difusão facilitada tende para uma velocidade máxima, chamada $V_{máx}$.

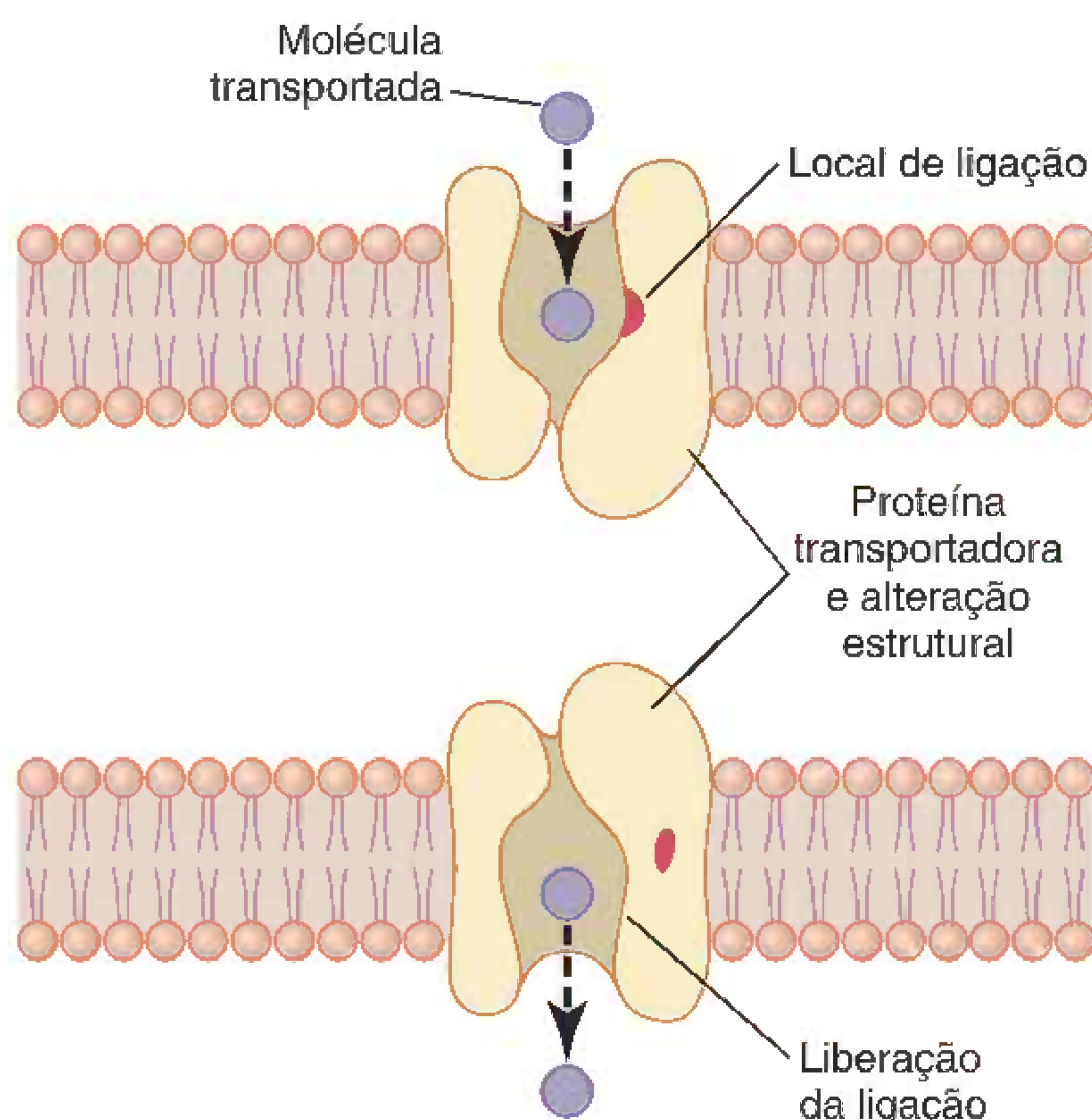



**Figura 4-8** Mecanismo postulado para a difusão facilitada.

Entre as substâncias mais importantes que atravessam a membrana das células por difusão facilitada estão a *glicose* e a maioria dos *aminoácidos*. No caso da glicose, pelo menos cinco moléculas transportadoras já foram descobertas em vários tecidos. Algumas delas podem também transportar vários outros monossacarídeos com estruturas semelhantes à da glicose, incluindo a galactose e a frutose. Uma delas, a molécula transportadora de glicose 4 (GLUT4), é ativada pela insulina, que pode aumentar em 10 a 20 vezes a velocidade da difusão facilitada da glicose nos tecidos sensíveis à insulina. Esse é o principal mecanismo pelo qual a insulina controla o uso da glicose pelo organismo, como discutido no Capítulo 78.

## Fatores Que Afetam a Velocidade Efetiva da Difusão

Até agora, já ficou evidente que muitas substâncias podem se difundir através da membrana celular. O que em geral é mais importante é a velocidade *efetiva* da difusão da substância em determinada direção desejada. Essa velocidade efetiva é determinada por diversos fatores.

**A Intensidade da Difusão Efetiva É Proporcional à Diferença de Concentração através da Membrana.** A Figura 4-9*A* mostra a membrana celular com a substância com maior concentração no lado externo e concentração mais baixa no lado interno. A velocidade com que a substância vai se difundir para o *lado interno* é proporcional à concentração das moléculas no *lado externo*, porque essa concentração determina quantas moléculas atingem a parte externa da membrana a cada segundo. Ao contrário, a velocidade com que as moléculas se difundem para o *lado externo* é proporcional à sua concentração no *lado interno* da membrana. Por essa razão, a velocidade efetiva da difusão para dentro da célula é proporcional à concentração externa *menos* a concentração interna, ou:

$$\text{Difusão efetiva} \propto (C_e - C_i)$$

onde $C_e$ é a concentração externa e $C_i$ é a concentração interna.

**Efeito do Potencial Elétrico da Membrana sobre a Difusão dos Íons — O "Potencial de Nernst".** Se um potencial elétrico for aplicado através da membrana, como mostrado na Figura 4-9*B*, a carga elétrica dos íons faz com que eles se movam através da membrana mesmo que não exista diferença de concentração para provocar esse movimento. Assim, no painel esquerdo da Figura 4-9*B*, a concentração iônica *negativa* é a mesma em ambos os lados da membrana, mas aplicou-se carga

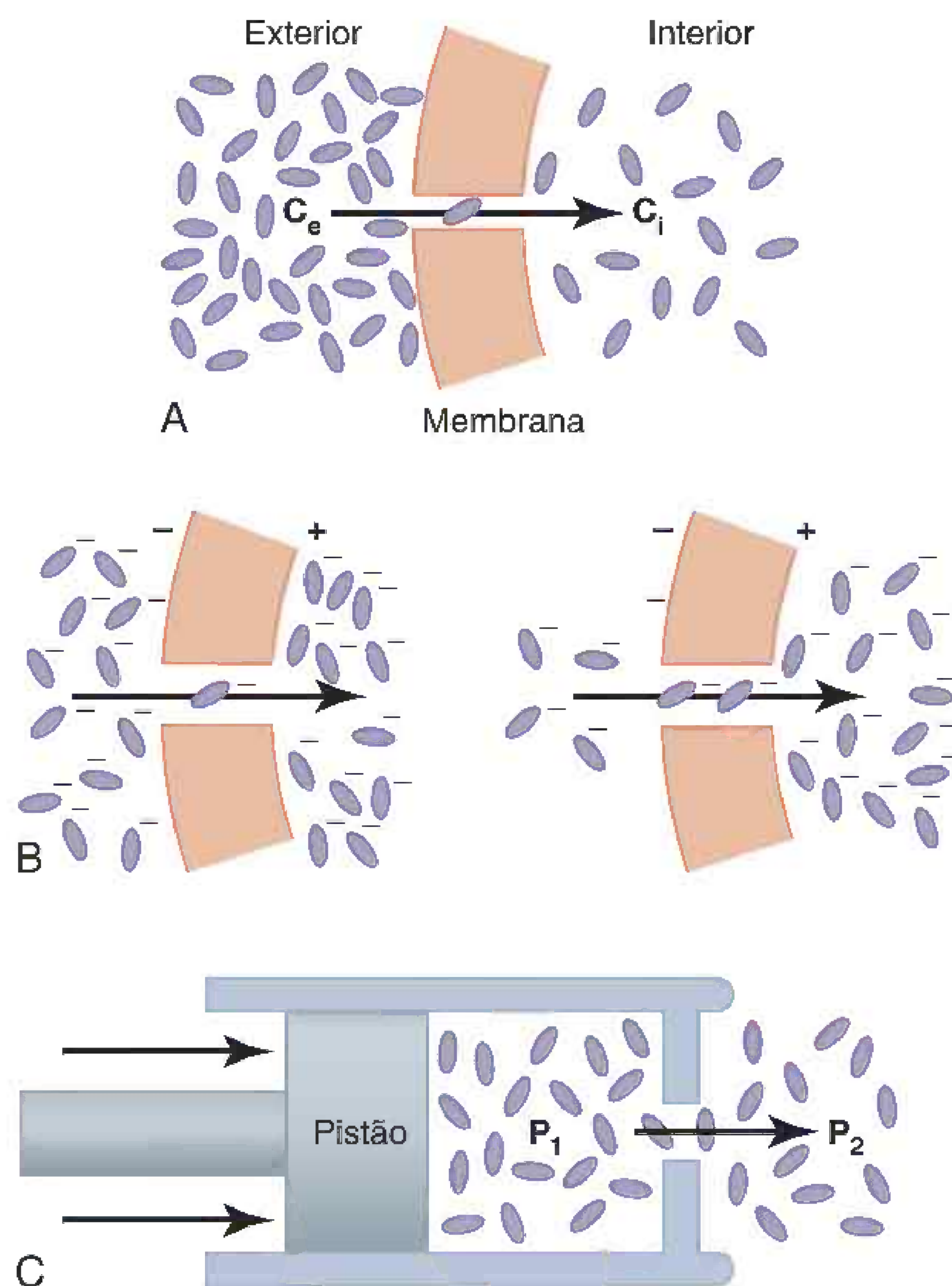



**Figura 4-9** Efeito da diferença de concentração (*A*), diferença do potencial elétrico que afetam os íons negativos (*B*), e da diferença de pressão (*C*) para causar a difusão das moléculas e íons através da membrana celular.

positiva ao lado direito da membrana e carga negativa ao lado esquerdo, criando gradiente elétrico através da membrana. A carga positiva atrai os íons negativos, ao passo que a carga negativa os repele. Assim, a difusão efetiva ocorre da esquerda para a direita. Depois de algum tempo, grandes quantidades de íons negativos se moveram para a direita, criando a condição mostrada no painel direito da Figura 4-9*B*, no qual se desenvolveu diferença da concentração iônica na direção oposta à diferença de potencial elétrico. Agora, a diferença de concentração tende a mover os íons para a esquerda, enquanto a diferença elétrica tende a movê-los para a direita. Quando a diferença da concentração aumenta o bastante, os dois efeitos se contrabalançam. Na temperatura normal do corpo (37°C), a diferença elétrica que vai contrabalançar dada diferença de concentração de íons *univalentes* — como íons sódio ($Na^+$) — pode ser determinada pela fórmula a seguir, chamada *equação de Nernst*:

$$\text{FEM (em milivolts)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2}$$

na qual FEM é a força eletromotriz (voltagem) entre o lado 1 e o lado 2 da membrana, $C_1$ é a concentração no lado 1, e $C_2$ é a concentração no lado 2. Essa equação é extremamente importante para a compreensão da transmissão dos impulsos nervosos e é discutida com mais detalhes no Capítulo 5.

**Efeito da Diferença de Pressão Através da Membrana.** Algumas vezes, diferenças consideráveis de pressão se desenvolvem entre os dois lados de membrana difusível. Isso ocorre por exemplo na membrana capilar sanguínea, em todos os tecidos do corpo. A pressão é de cerca de 20 mmHg, maior dentro do capilar do que fora.

Pressão na verdade significa a soma de todas as forças das diferentes moléculas que se chocam com a determinada área de superfície em certo instante. Então, quando a pressão é maior em um lado da membrana do que no outro lado, isso significa que a soma de todas as forças das moléculas se chocando contra o canal em um lado da membrana é maior que do outro lado. Na maioria das vezes, isso é causado por grande número de moléculas se chocando a cada segundo com um dos lados da membrana do que no outro lado. O resultado é quantidade maior de energia disponível para causar o movimento efetivo das moléculas do lado de alta pressão para o lado de menor pressão. Esse efeito é demonstrado na Figura 4-9*C*, que mostra pistão desenvolvendo alta pressão de um lado do "poro", desse modo fazendo com que mais moléculas se choquem contra um lado do poro e assim mais moléculas "se difundam" para o outro lado.

## Osmose Através de Membranas Seletivamente Permeáveis — "Difusão Efetiva" de Água

De longe, a substância mais abundante que se difunde através da membrana celular é a água. A água se difunde usualmente nas duas direções, através da membrana das hemácias, a cada segundo, em volume correspondente a cerca de *100 vezes o volume da própria célula*. Todavia, nas condições normais, a quantidade que se difunde nas duas direções é tão precisamente balanceada que o movimento efetivo da água é zero. Consequentemente, o volume da célula permanece constante. Entretanto, sob certas circunstâncias, pode-se desenvolver *diferença da concentração da água* através da membrana, do mesmo modo como as diferenças de concentração podem ocorrer para outras substâncias. Quando isso ocorre, passa a existir movimento efetivo de água através da membrana celular, fazendo com que a célula inche ou encolha, dependendo da direção do movimento da água. Esse processo efetivo de movimento da água causado por sua diferença de concentração é denominado *osmose*.

Para dar exemplo de osmose, vamos assumir as condições mostradas na Figura 4-10, com água pura de um lado da membrana celular e solução de cloreto de sódio do outro lado. As moléculas de água passam facilmente através da membrana celular para o outro lado, enquanto os íons sódio e cloreto só passam com dificuldade. Assim, a solução de cloreto de sódio é na verdade uma mistura de moléculas de água permeáveis e de íons sódio e cloreto não permeáveis, sendo a membrana tida como *seletivamente permeável* para a água, mas bem menos para os íons sódio e cloreto. Contudo, a presença do sódio e do cloreto deslocou parte das moléculas de água do lado da membrana, no qual estão presentes esses íons, e por con-

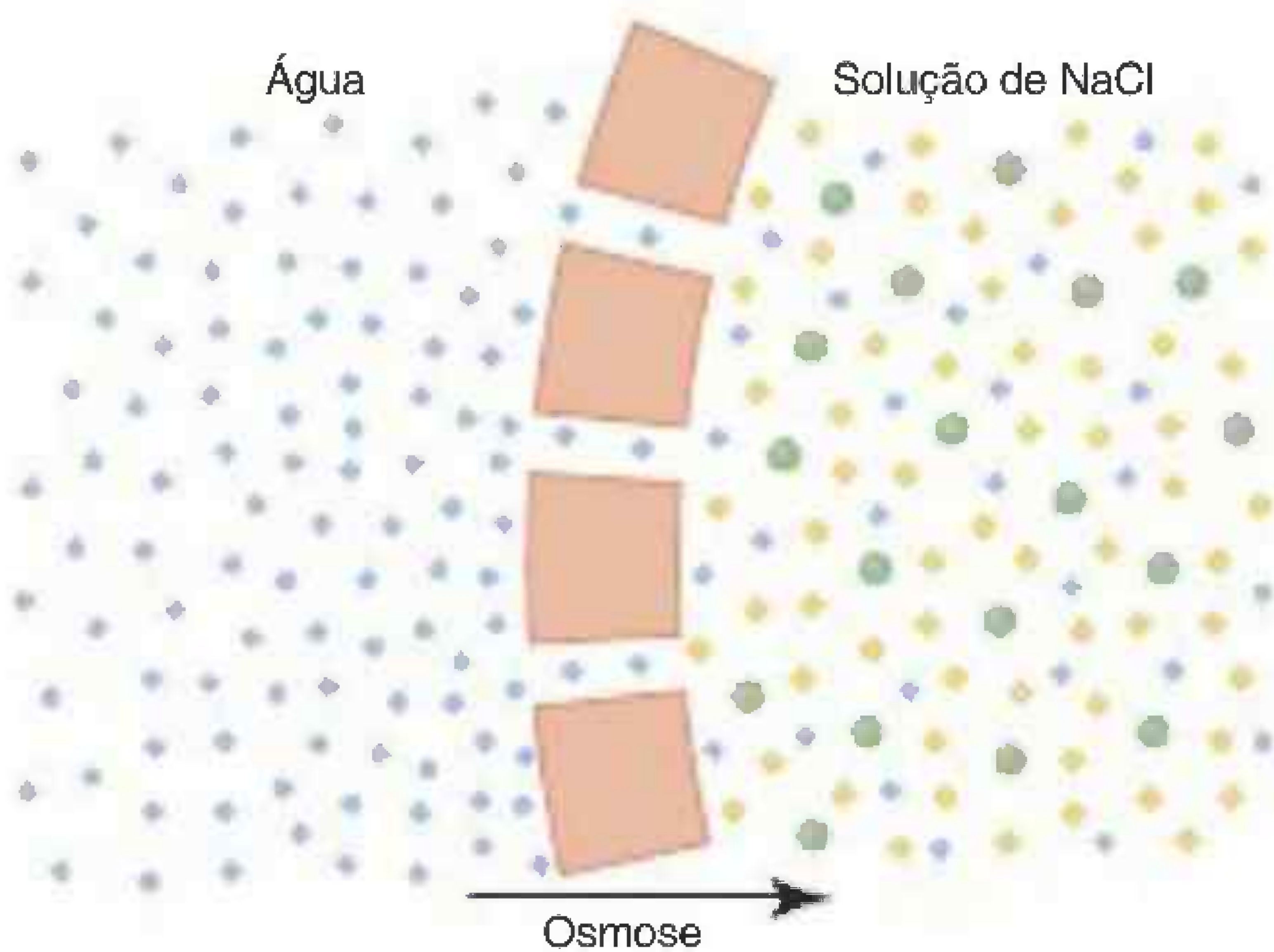



**Figura 4-10** A osmose na membrana celular, quando solução de cloreto de sódio é colocada em um lado da membrana e água é colocada do outro lado.

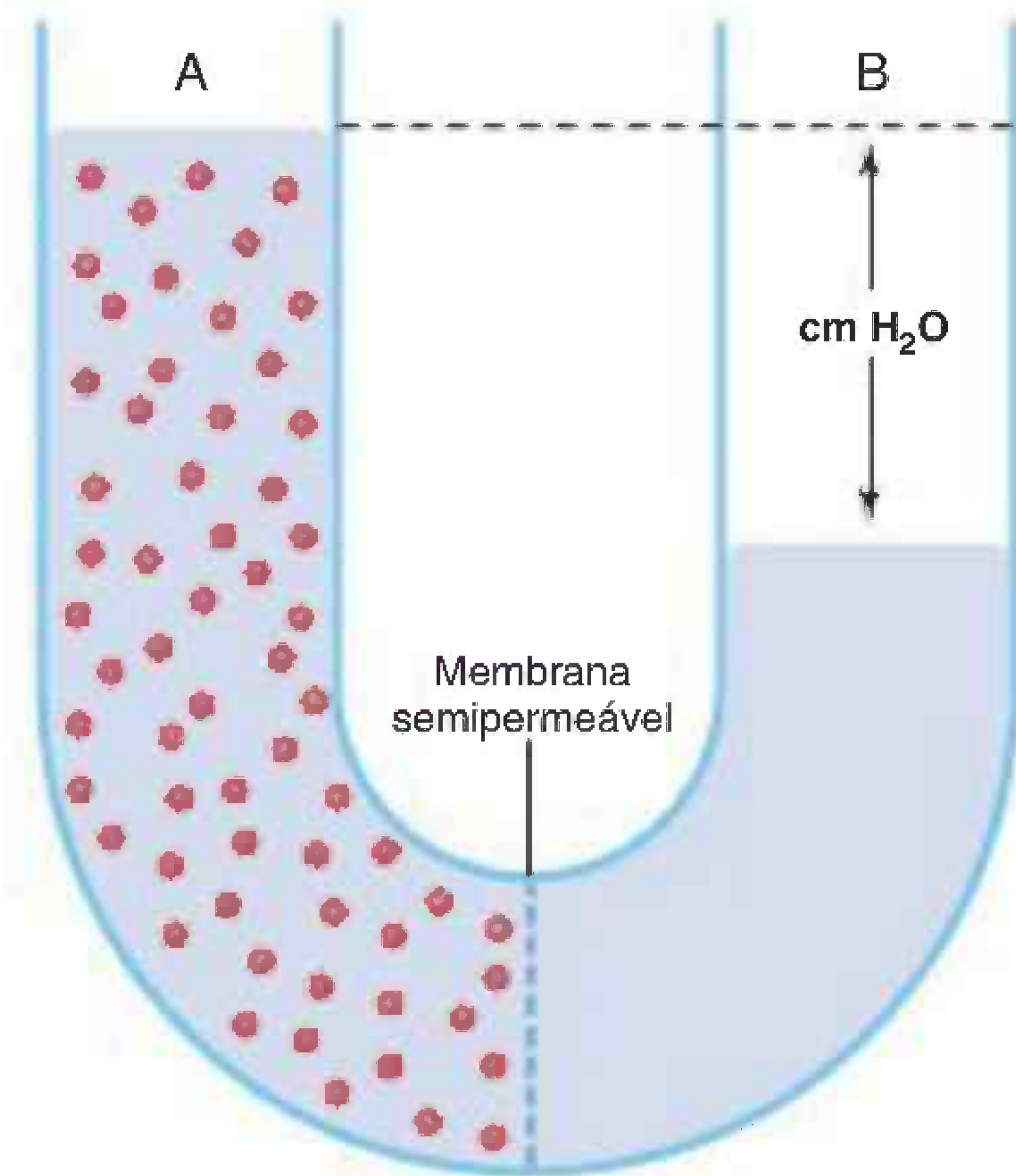



**Figura 4-11** Demonstração da pressão osmótica causada por osmose em membrana semipermeável.

seguinte reduziu a concentração de moléculas de água para menos do que a concentração da água pura. Como resultado, no exemplo da Figura 4-10, mais moléculas de água se chocam com os canais do lado esquerdo, onde está a água pura, do que do lado direito, onde a concentração de água foi reduzida. Dessa maneira, o movimento efetivo de água ocorre da esquerda para a direita — ou seja, ocorre *osmose* da água pura para a solução de cloreto de sódio.

## Pressão Osmótica

Se na Figura 4-10 fosse aplicada pressão sobre a solução de cloreto de sódio, a osmose da água para essa solução poderia diminuir, parar, ou até mesmo se inverter. A quantidade exata de pressão necessária para interromper a osmose é conhecida como *pressão osmótica* da solução de cloreto de sódio.

O princípio de diferença de pressão contrária à osmose é demonstrado na Figura 4-11, que mostra a membrana seletivamente permeável separando duas colunas de líquido, uma contendo água pura e a outra contendo a solução de água e qualquer soluto que não possa penetrar a membrana. A osmose de água da coluna B para a coluna A faz com que o nível do líquido nas colunas fique cada vez mais diferente até que eventualmente a diferença de pressão desenvolvida entre os dois lados da membrana seja suficientemente intensa para se opor ao efeito osmótico. A diferença de pressão através da membrana nesse ponto é igual à pressão osmótica da solução que contém o soluto não difusível.

**A Importância do Número das Partículas Osmóticas (Concentração Molar) na Determinação da Pressão Osmótica.** A pressão osmótica exercida pelas partículas em solução, sejam elas moléculas ou íons, é determinada pelo *número* dessas partículas por unidade de volume de líquido, e *não pela massa* das partículas. A razão para isso é que cada partícula em solução, independentemente de sua massa, exerce em média a mesma quantidade de pressão contra a membrana. Isto é, partículas grandes com mais massa (m) do que as pequenas partículas se movem com velocidade menor (v). As partículas pequenas movem-se com maior velocidade, de modo tal que suas energias cinéticas médias (k) determinadas pela equação

$$k = \frac{mv^2}{2}$$

são as mesmas para cada pequena partícula, bem como para cada partícula maior. Consequentemente, o fator que determina a pressão osmótica de uma solução é a concentração da solução em termos de número de partículas (que é o mesmo que a *concentração molar*, no caso de molécula não dissociada), e não em termos de massa do soluto.

**"Osmolalidade" — O Osmol.** Para expressar a concentração da solução em termos do número de partículas, a unidade chamada *osmol* é usada no lugar de gramas.

Um osmol é o peso de 1 molécula grama de soluto osmoticamente ativo. Desse modo, 180 gramas de glicose, que correspondem a 1 molécula grama de glicose, equivalem a 1 osmol de glicose porque a glicose não se dissocia em íons. Caso um soluto se dissocie em dois íons, 1 molécula grama desse soluto vai corresponder a 2 osmóis, porque o número de partículas osmoticamente ativas é agora duas vezes maior do que para o soluto não dissociado. Assim, quando totalmente dissociado, 1 molécula grama de cloreto de sódio, 58,5 gramas, é igual a 2 osmóis.

Nesse caso, a solução que contém *1 osmol de soluto, dissolvido em cada quilograma de água*, é conhecida por ter *osmolalidade de 1 osmol por quilograma*, e a solução com 1/1.000 osmol dissolvido por quilograma tem osmolalidade de 1 miliosmol por quilograma. A osmolalidade

normal dos líquidos extra e intracelular é de cerca de *300 miliosmois por quilograma de água.*

**Relação entre a Osmolalidade e a Pressão Osmótica.** Na temperatura normal do corpo, 37°C, a concentração de 1 osmol por litro vai causar *19.300 mmHg* de pressão osmótica da solução. Da mesma maneira, a concentração de *1 miliosmol* por litro é equivalente a *19,3 mmHg* de pressão osmótica. Ao se multiplicar esse valor pela concentração de 300 miliosmois dos líquidos do corpo, obtém-se a pressão osmótica total dos líquidos corporais, calculada como sendo de 5.790 mmHg. O valor medido é, no entanto, em média de cerca de 5.500 mmHg. A razão para essa diferença é que muitos dos íons nos líquidos do corpo, como os íons sódio e cloreto, são muito atraídos uns pelos outros; consequentemente, eles não podem se mover de forma intimamente livre sem qualquer restrição nesses líquidos e gerar sua pressão osmótica potencial total. Por essa razão, em média, a pressão osmótica real dos líquidos corporais fica em cerca de 0,93 vez o valor calculado.

**O Termo "Osmolaridade".** *Osmolaridade* é a concentração osmolar expressa em *osmóis por litro de solução,* em vez de osmóis por quilograma de água. Apesar de, em termos precisos, serem os osmóis por quilograma de água (osmolalidade) que determinam a pressão osmótica para soluções diluídas, como as existentes no corpo, a diferença quantitativa entre a osmolalidade e a osmolaridade é de menos de 1%. Em razão de ser bem mais prático medir a osmolaridade do que a osmolalidade, ela é mais utilizada na maioria dos estudos fisiológicos.

## "Transporte Ativo" de Substâncias através das Membranas

Às vezes, é necessária grande concentração de uma substância no líquido intracelular, embora o líquido extracelular só a contenha em baixa concentração. Isso é válido, por exemplo, para os íons potássio. De modo contrário, é importante manter baixas concentrações de outros íons dentro das células, mesmo que sua concentração no líquido extracelular seja alta. Isto é especialmente válido para os íons sódio. Nenhum desses dois efeitos pode ocorrer por difusão simples, porque a difusão simples com o passar do tempo equilibra a concentração nos dois lados da membrana. Assim, alguma fonte de energia deve causar maior deslocamento dos íons potássio para o interior da célula e deslocamento mais intenso dos íons sódio para fora das células. Quando a membrana celular transporta as moléculas ou íons "para cima", contra um gradiente de concentração (ou "para cima", contra um gradiente elétrico ou de pressão), o processo é chamado de *transporte ativo.*

As diversas substâncias que são ativamente transportadas através das membranas de pelo menos algumas células incluem muitos íons (sódio, potássio, cálcio, ferro, hidrogênio, cloreto, urato), vários açúcares diferentes e a maioria dos aminoácidos.

**Transporte Ativo Primário e Transporte Ativo Secundário.** O transporte ativo é dividido em dois tipos, de acordo com a fonte de energia usada para causar o transporte: o *transporte ativo primário* e o *transporte ativo secundário.* No transporte ativo primário, a energia é derivada diretamente da degradação do trifosfato de adenosina (ATP) ou de qualquer outro composto de fosfato com alta energia. No transporte ativo secundário, a energia é derivada secundariamente da energia armazenada na forma de diferentes concentrações iônicas de substâncias moleculares secundárias ou iônicas entre os dois lados da membrana da célula, gerada originariamente por transporte ativo primário. Nos dois casos, o transporte depende de *proteínas transportadoras* que penetram por toda a membrana celular, como ocorre na difusão facilitada. Entretanto, no transporte ativo, as proteínas transportadoras funcionam de modo distinto das da difusão facilitada, pois são capazes de transferir energia para a substância transportada para movê-la contra o gradiente eletroquímico. A seguir, estão alguns exemplos de transporte ativo primário e transporte ativo secundário, com explanações mais detalhadas dos seus princípios de funcionamento.

### Transporte Ativo Primário

#### Bomba de Sódio-Potássio

Entre as substâncias que são transportadas por transporte ativo primário estão o sódio, o potássio, o cálcio, o hidrogênio, o cloreto e alguns outros íons.

O mecanismo de transporte ativo mais estudado em seus detalhes é a *bomba de sódio-potássio* ($Na^+$-$K^+$), processo de transporte que bombeia íons sódio para fora, através da membrana celular de todas as células, e ao mesmo tempo bombeia íons potássio de fora para dentro. Essa bomba é a responsável pela manutenção das diferenças de concentração entre o sódio e o potássio através da membrana celular, bem como pelo estabelecimento da voltagem elétrica negativa dentro das células. De fato, o Capítulo 5 mostra que essa bomba é também a base para a função nervosa, transmitindo sinais nervosos por todo o sistema nervoso.

A Figura 4-12 mostra os componentes físicos básicos da bomba de $Na^+$-$K^+$. A *proteína transportadora* é complexo de duas proteínas globulares distintas: a maior é chamada subunidade α, com peso molecular em torno de 100.000, e a menor é chamada subunidade β, com peso molecular em torno de 55.000. Apesar de a função da proteína menor não ser conhecida (a não ser que talvez fixe esse complexo proteico à membrana lipídica), a maior proteína (subunidade α) apresenta três características específicas, importantes para o funcionamento da bomba:

1. Ela contém três *locais receptores para a ligação de íons sódio* na porção da proteína que se projeta para dentro da célula.
2. Ela contém dois *locais receptores para os íons potássio* na sua porção externa.

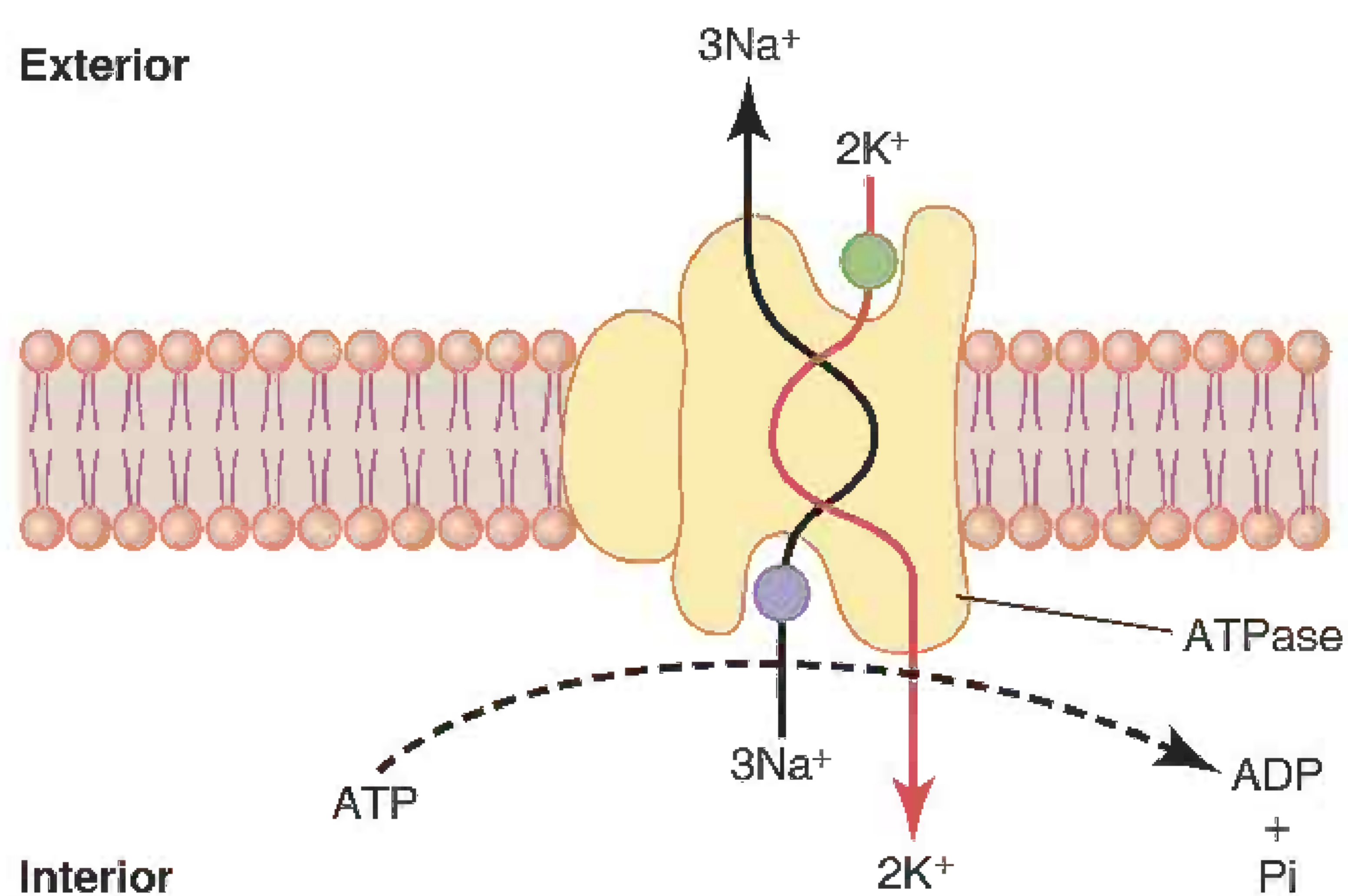



**Figura 4-12** Mecanismo postulado para a bomba de sódio-potássio. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; Pi, íon fosfato.

**3.** A porção interna dessa proteína, perto do local de ligação do sódio, tem atividade ATPase.

Quando dois íons potássio se ligam à parte externa da proteína transportadora e três íons sódio se ligam à parte interna, a função de ATPase da proteína é ativada. Isso então cliva uma molécula de ATP, dividindo-a em difosfato de adenosina (ADP) e liberando uma ligação fosfato de alta energia. Acredita-se que essa energia liberada cause alteração química e conformacional da molécula da proteína transportadora, extrudando os três íons sódio para fora e os dois íons potássio para dentro.

Assim como outras enzimas, a bomba de $Na^+$-$K^+$ ATPase pode funcionar de forma inversa. Caso os gradientes eletroquímicos para o $Na^+$ e o $K^+$ sejam experimentalmente aumentados o suficiente, de forma tal que a energia armazenada em seus gradientes seja maior que a energia química da hidrólise da ATP, esses íons vão reduzir seus gradientes de concentrações e a bomba de $Na^+$-$K^+$ vai sintetizar o ATP a partir do ADP e do fosfato. A forma fosforilada da bomba de $Na^+$-$K^+$, por conseguinte, pode tanto doar seu fosfato para o ADP para produzir ATP quanto usar a energia para mudar sua estrutura e bombear o $Na^+$ para fora da célula e o $K^+$ para dentro da célula. As concentrações relativas de ATP, ADP e fosfato, assim como os gradientes eletroquímicos de $Na^+$ e $K^+$, determinam a direção da reação das enzimas. Para algumas células, como as células nervosas eletricamente ativas, 60% a 70% das necessidades de energia das células talvez sejam direcionados para bombear o $Na^+$ para fora da célula, e o $K^+$ para dentro.

**A Bomba de $Na^+$-$K^+$ É Importante para o Controle do Volume Celular.** Uma das mais importantes funções da bomba de $Na^+$-$K^+$ é controlar o volume de cada célula. Sem a função dessa bomba, a maioria das células do corpo incharia até estourar. O mecanismo para controlar o volume celular é o seguinte: dentro da célula, existe grande número de proteínas e de outras moléculas orgânicas que não podem sair das células. Em sua maioria tem carga negativa, atraindo grande número de potássio, sódio e outros íons positivos. Todas essas moléculas e íons vão provocar a osmose de água para o interior da célula. A menos que essa osmose seja interrompida, a célula irá inchar até estourar. O mecanismo normal para impedir que isso ocorra é o da bomba de $Na^+$-$K^+$. Note de novo que esse mecanismo bombeia três íons $Na^+$ para fora da célula a cada dois íons de $K^+$ que são bombeados para o interior da célula. A membrana também é bem menos permeável aos íons e sódio do que aos íons potássio; desse modo, uma vez que os íons sódio estão do lado de fora, eles apresentam forte tendência a permanecerem ali. Portanto, isso representa perda real de íons para fora da célula, o que inicia a osmose da água para fora da célula.

Caso a célula comece a inchar por alguma razão, isso automaticamente ativa a bomba de $Na^+$-$K^+$, transferindo ainda mais íons para fora da célula e, consequentemente, carregando mais água com eles. Por essa razão, a bomba de $Na^+$-$K^+$ exerce o papel de vigilância contínua para manter o volume normal da célula.

**Natureza Eletrogênica da Bomba de $Na^+$-$K^+$.** O fato de a bomba de $Na^+$-$K^+$ transferir três íons $Na^+$ para o exterior da célula e ao mesmo tempo dois íons $K^+$ para o seu interior significa que na realidade apenas uma carga positiva é transportada do interior da célula para o exterior, a cada ciclo da bomba. Isso resulta em positividade do lado externo da célula, mas cria déficit interno de íons positivos. Consequentemente, diz-se que o bombeamento de $Na^+$-$K^+$ é *eletrogênico* por produzir potencial elétrico através da membrana celular. Como discutido no Capítulo 5, esse potencial elétrico é requisito básico nas fibras musculares e nervosas para a transmissão dos sinais musculares e nervosos.

## Transporte Ativo Primário dos Íons Cálcio

Outro mecanismo importante de transporte ativo primário é o da *bomba de cálcio*. Os íons cálcio são nas condições normais mantidos em concentração extremamente baixa no citosol intracelular de virtualmente todas as células do corpo, concentração essa que é cerca de 10.000 vezes menor do que existe no líquido extracelular. Essa situação resulta em grande parte do transporte ativo primário por duas bombas de cálcio. Uma está na membrana celular, transportando cálcio para o exterior. A outra bombeia os íons cálcio para dentro de uma ou mais organelas vesiculares intracelulares da célula, como o retículo sarcoplasmático das células musculares e as mitocôndrias de todas as células. Em cada um desses casos, a proteína transportadora atravessa a membrana e atua como enzima ATPase, tendo a mesma capacidade de clivar o ATP como a ATPase da proteína transportadora do sódio. A diferença é que essa proteína contém local de ligação extremamente específico para o cálcio, em vez de para o sódio.

## Transporte Ativo Primário dos Íons Hidrogênio

Em dois locais do corpo, o transporte ativo primário dos íons hidrogênio é importante: (1) nas glândulas gástricas do estômago e (2) nos túbulos distais finais e nos ductos coletores corticais dos rins.

Nas glândulas gástricas, as *células parietais* das camadas mais profundas apresentam o mecanismo ativo primário mais potente para transportar os íons hidrogênio de qualquer parte do corpo. Ele é a base para a secreção de ácido clorídrico das secreções digestivas do estômago. Nas extremidades secretoras das células parietais da glândula gástrica, a concentração de íons hidrogênio aumenta por até um milhão de vezes, sendo então liberada no estômago, junto com íons cloreto, para formar o ácido clorídrico.

Nos túbulos renais existem *células intercaladas* especiais, nos túbulos distais finais e nos ductos coletores corticais que também transportam íons hidrogênio por transporte ativo primário. Nesse caso, grandes quantidades de íons hidrogênio são secretadas do sangue para a urina, para promover a eliminação do excesso de íons hidrogênio dos líquidos corporais. Os íons hidrogênio podem ser secretados na urina contra gradiente de concentração de cerca de 900 vezes.

### Energética do Transporte Ativo Primário

A quantidade de energia necessária para transportar ativamente a substância através da membrana é determinada pela concentração da substância durante o transporte. Comparada com a energia necessária para concentrar a substância por 10 vezes, para poder concentrá-la em 100 vezes será preciso duas vezes mais energia, e para concentrá-la 1.000 vezes será preciso três vezes mais energia. Em outras palavras, a energia necessária é proporcional ao *logaritmo* do grau de concentração da substância, como expresso pela seguinte fórmula:

$$\text{Energia (em calorias por osmol)} = 1.400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Desse modo, em termos de calorias, a quantidade de energia necessária para concentrar 1 osmol de uma substância por 10 vezes é de cerca de 1.400 calorias; para concentrá-la por 100 vezes, 2.800 calorias. Pode-se notar que o consumo de energia para concentrar substâncias no interior das células ou para remover substâncias das células contra o gradiente de concentração pode ser muito grande. Algumas células, como as que revestem os túbulos renais e várias outras células glandulares, consomem, apenas para essas atividades, cerca de 90% de sua energia.

### Transporte Ativo Secundário — Cotransporte e Contratransporte

Quando o sódio é transportado para fora da célula, por transporte ativo primário, em geral cria-se grande gradiente de concentração dos íons sódio, através da membrana celular — alta concentração fora da célula e concentração interna muito baixa. Esse gradiente representa reservatório de energia porque o excesso de sódio, do lado de fora da membrana celular, está sempre tentando se difundir para o interior. Sob condições apropriadas, essa energia da difusão do sódio pode empurrar outras substâncias, junto com o sódio, através da membrana celular. Esse fenômeno é referido como *cotransporte*; é forma de *transporte ativo secundário*.

Para o sódio levar consigo outras substâncias, é necessário um mecanismo de ligação. Esse mecanismo é realizado por meio de outra proteína transportadora na membrana celular. O transportador, neste caso, atua como local de ligação para o íon sódio e para a substância a ser cotransportada. Uma vez que ambos estejam ligados, o gradiente de energia do íon sódio faz com que o íon sódio e a outra substância a ser transportada entrem para o interior da célula.

No *contratransporte*, os íons sódio tentam outra vez se difundir para o interior da célula devido a seu grande gradiente de concentração. Entretanto, dessa vez a substância a ser transportada está na parte interna da célula e deve ser transportada para o lado externo. Por essa razão, o íon sódio se liga à proteína transportadora onde se projeta para o exterior da membrana, enquanto a substância a ser contratransportada se liga à projeção da proteína transportadora no interior da célula. Uma vez que ambos já se ligaram, ocorre alteração conformacional, e a energia liberada pelo sódio, em sua difusão para dentro da célula, faz com que a outra substância seja transportada para o exterior.

### Cotransporte de Glicose e Aminoácidos junto com os Íons Sódio

A glicose e muitos aminoácidos são transportados para dentro das células contra grandes gradientes de concentração; o mecanismo para isso é em sua totalidade o de cotransporte, como mostra a Figura 4-13. Note que a proteína transportadora tem dois locais de ligação em seu lado externo, um para o sódio e outro para a glicose. Também, a concentração dos íons sódio é muito alta no lado externo e muito baixa no lado interno da membrana, o que fornece energia para o transporte. Uma propriedade especial da proteína transportadora é que a alteração conformacional, para permitir que o sódio se movimente para o interior, não ocorre até que a molécula da glicose também se ligue. Quando ambos estão ligados, a alteração conformacional se dá de forma automática, com o sódio e a glicose sendo transportados para o interior da

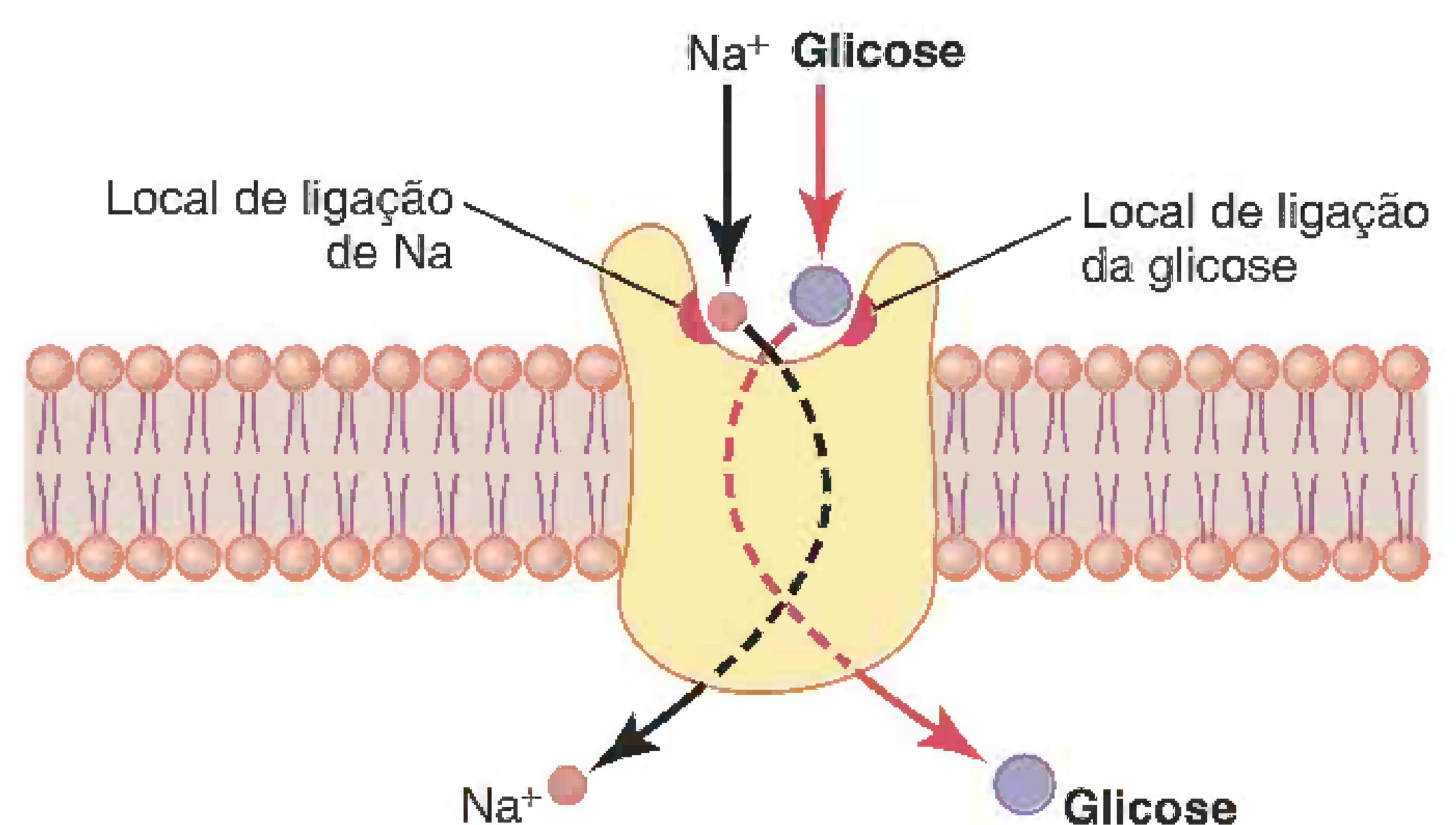



**Figura 4-13** Mecanismo postulado para o cotransporte de sódio-glicose.

célula ao mesmo tempo. Por isso, esse é o mecanismo de *cotransporte sódio-glicose*. Cotransportadores de sódio-glicose são mecanismos especialmente importantes no transporte da glicose através do epitélio de células renais e intestinais, como discutido nos Capítulos 27 e 65.

O *cotransporte de sódio dos aminoácidos* ocorre da mesma maneira que para a glicose, exceto pelo fato de que dele participa conjunto diferente de proteínas transportadoras. Até o presente, já foram identificadas cinco *proteínas transportadoras de aminoácidos*, cada uma delas sendo responsável pelo transporte de subgrupo de aminoácidos com características moleculares específicas.

O cotransporte do sódio da glicose e dos aminoácidos ocorre de modo especial nas células epiteliais do trato intestinal e dos túbulos renais, para promover a absorção dessas substâncias pelo sangue, como discutido em capítulos adiante.

Outro importante mecanismo de cotransporte em pelo menos algumas células inclui o cotransporte dos íons cloreto, íons iodo, íons ferro e íons urato.

### Contratransporte de Sódio e dos Íons Cálcio e Hidrogênio

Dois importantes mecanismos de contratransporte (transporte na direção oposta à do íon primário) são os *contratransportes de sódio-cálcio* e *de sódio-hidrogênio* (Fig. 4-14).

O contratransporte de sódio-cálcio ocorre através de todas ou quase todas as membranas celulares, com os íons sódio se movendo para o interior e os íons cálcio para o exterior, ambos ligados à mesma proteína transportadora no modo de contratransporte. Isso acontece em adição ao transporte ativo primário de cálcio que ocorre em algumas células.

O contratransporte de sódio-hidrogênio ocorre em vários tecidos. Exemplo especialmente importante é o que ocorre nos *túbulos proximais* dos rins, onde os íons sódio se movem do lúmen dos túbulos para o interior da célula tubular, enquanto os íons hidrogênio são contratransportados para o lúmen dos túbulos. Como mecanismo para concentrar os íons hidrogênio, o contratransporte sódio-hidrogênio é bem menos potente que o transporte ativo primário dos íons hidrogênio pelos túbulos renais mais distais que é extremamente potente, mas pode transportar *quantidade muito grande de íons hidrogênio*, sendo assim etapa importante no controle dos íons hidrogênio nos líquidos corporais, como discutido em detalhes no Capítulo 30.

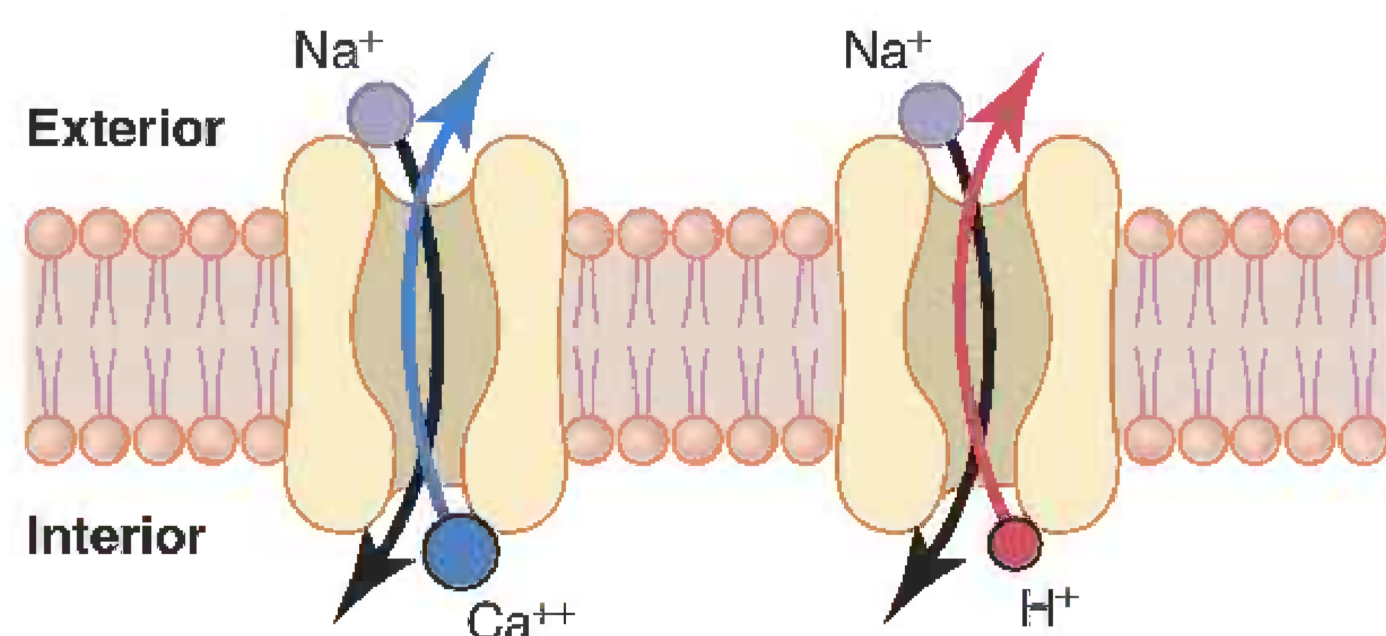



**Figura 4-14** Contratransporte dependente de sódio de íons de cálcio e hidrogênio.

### Transporte Ativo Através das Camadas Celulares

Em vários locais do corpo, as substâncias devem ser transportadas através de toda a espessura das camadas de células, em vez de simplesmente através da membrana celular. Esse tipo de transporte ocorre através dos epitélios (1) intestinal, (2) tubular renal, (3) de todas as glândulas exócrinas, (4) da vesícula biliar e (5) da membrana do plexo coroide do cérebro e de outras membranas.

O mecanismo básico de transporte de uma substância através da camada celular é (1) *transporte ativo* através da membrana celular *de um lado* das células transportadoras nas camadas e, então, (2) *difusão simples* ou *difusão facilitada* através da membrana *no lado oposto* da célula.

A Figura 4-15 mostra o mecanismo para o transporte dos íons sódio através da camada epitelial dos intestinos, da vesícula biliar e dos túbulos renais. Essa figura mostra que as células epiteliais são fortemente conectadas perto de seus polos luminais, por meio de junções chamadas "beijos". A borda em escova da superfície luminal das células é permeável tanto aos íons sódio quanto à água. Assim, o sódio e a água se difundem prontamente do lúmen para o interior da célula. Então, nas membranas basais e laterais da célula, os íons sódio são ativamente transportados para o líquido extracelular do tecido conjuntivo circundante e para os vasos sanguíneos. Isso cria forte gradiente de concentração para os íons sódio através dessas membranas, que por sua vez provoca osmose da água. Desse modo, o transporte ativo dos íons sódio, pelas superfícies basolaterais das células epiteliais, resulta em transporte não apenas dos íons sódio mas também da água.

Esses são os mecanismos pelos quais a maioria dos nutrientes, dos íons e de outras substâncias é absorvida para o sangue pelo intestino; eles também são o modo como as mesmas substâncias são reabsorvidas do filtrado glomerular pelos túbulos renais.

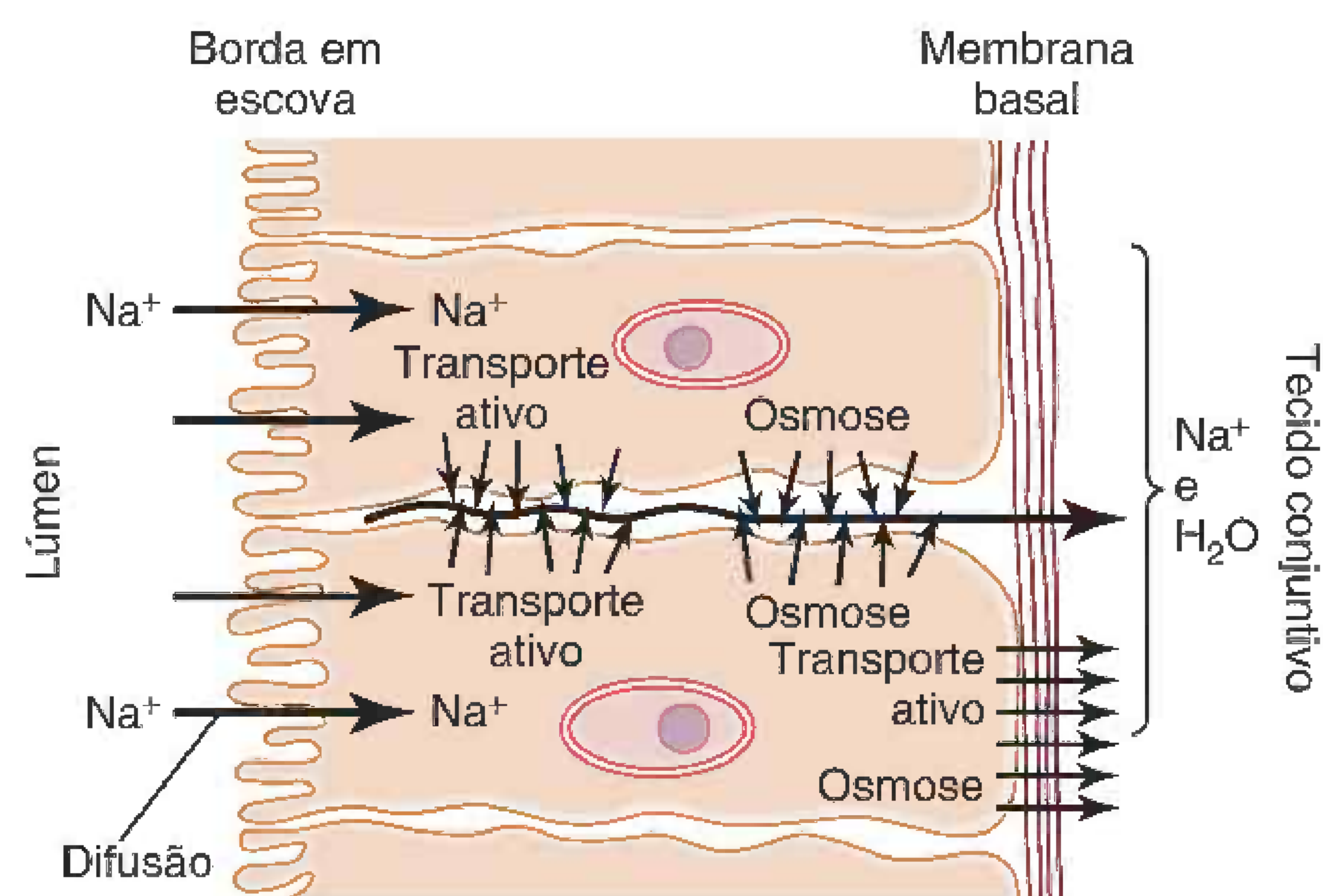



**Figura 4-15** Mecanismo básico do transporte ativo através de camadas celulares.

Por todo este texto, existem vários exemplos dos diferentes tipos de transporte discutidos neste capítulo.

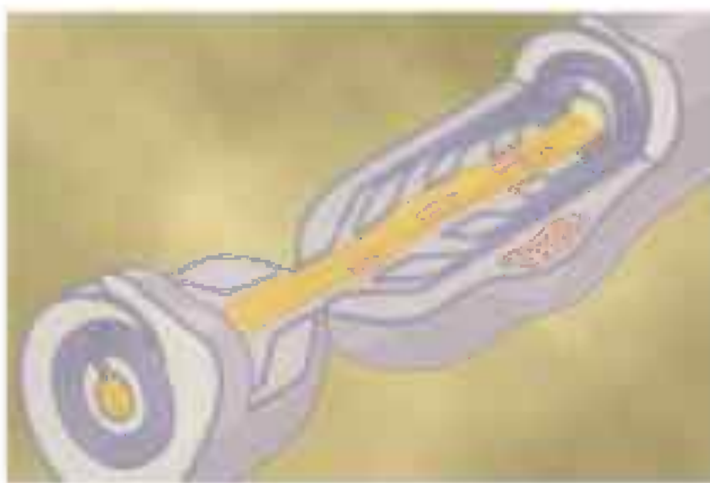
## Referências

Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases, *FEBS Lett* 555:72, 2003.
Ashcroft FM: From molecule to malady, *Nature* 440:440, 2006.
Benos DJ, Stanton BA: Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels, *J Physiol* 520:631, 1999.
Benziane B, Chibalin AV: Frontiers: skeletal muscle sodium pump regulation: a translocation paradigm, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E553, 2008.
Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function, *Physiol Rev* 89:847, 2009.
Blaustein MP, Zhang J, Chen L, et al: The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension, *Hypertension* 53:291, 2009.
Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.
DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels: what's next? *J Physiol* 586:5305, 2008.
Decoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways, *Physiol Rev* 83:475, 2003.
DiPolo R, Beaugé L: Sodium/calcium exchanger: influence of metabolic regulation on ion carrier interactions, *Physiol Rev* 86:155, 2006.
Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC: Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis, *Hypertension* 51:1265, 2008.
Gadsby DC: Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:344, 2009.
Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA: Molecular structure and physiological function of chloride channels, *Physiol Rev* 82:503, 2002.
Kaupp UB, Seifert R: Cyclic nucleotide-gated ion channels, *Physiol Rev* 82:769, 2002.
King LS, Kozono D, Agre P: From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology, *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:687, 2004.
Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP: ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases, *J Biol Chem* 284:20447, 2009.
Mazzochi C, Benos DJ, Smith PR: Interaction of epithelial ion channels with the actin-based cytoskeleton, *Am J* Physiol *Renal Physiol* 291:F1113, 2006.
Peres A, Giovannardi S, Bossi E, Fesce R: Electrophysiological insights into the mechanism of ion-coupled cotransporters, News Physiol Sci 19:80, 2004.
Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport, *Physiol Rev* 80:211, 2000.
Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G: The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition, *Pflugers Arch* 457:609, 2009.
Tian J, Xie ZJ: The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains, *Physiology (Bethesda)* 23:205, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 5

# Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação



Existem potenciais elétricos através das membranas de praticamente todas as células do corpo. Além disso, algumas células, como as células nervosas e as dos músculos, são capazes de gerar impulsos eletroquímicos que se modificam com grande rapidez em suas membranas, e esses impulsos são usados para transmitir sinais por toda a membrana dos nervos e músculos. Ainda, em outros tipos de células, como por exemplo as células glandulares, os macrófagos e as células ciliadas, alterações locais dos potenciais de membrana também ativam muitas funções celulares. A presente discussão é sobre os potenciais de membrana gerados tanto durante o repouso quanto durante a atividade das células nervosas e musculares.

## Física Básica dos Potenciais de Membrana

### Potenciais de Membrana Causados pela Difusão

**"Potencial de Difusão" Causado pela Diferença entre as Concentrações Iônicas nas Duas Faces da Membrana.** Na Figura 5-1*A*, a concentração de potássio é maior na *face interna* da membrana da fibra nervosa, mas bastante baixa na sua *face externa*. Vamos então assumir que a membrana nesse instante é permeável aos íons potássio e a mais nenhum outro íon. Por causa do alto gradiente de concentração do potássio, de dentro para fora, existe forte tendência para que maior número de íons potássio se difunda para fora através da membrana. Quando o fazem, eles levam cargas elétricas positivas para o exterior, criando assim eletropositividade da face externa da membrana e eletronegatividade na interna, por causa dos ânions negativos que permanecem no interior, não se difundindo para fora com o potássio. Em cerca de um milissegundo, a diferença de potencial entre as partes interna e externa, chamada *potencial de difusão*, passa a ser suficientemente grande para bloquear a difusão efetiva do potássio para o exterior, apesar do alto gradiente de concentração dos íons potássio. Nas fibras nervosas normais de mamíferos, *a diferença necessária de potencial é de cerca de 94 milivolts, com negatividade na face interna da membrana.*

A Figura 5-1*B* mostra o mesmo fenômeno que a Figura 5-1*A*, só que dessa vez com alta concentração de íons sódio *fora* da membrana e baixa quantidade de sódio *dentro*. Esses íons têm também carga positiva. Nesse instante, a membrana é muito permeável aos íons sódio, mas impermeável a todos os outros íons. A difusão dos íons sódio positivamente carregados para a parte interna cria potencial de membrana com polaridade oposta à da Figura 5-1*A*, com negatividade externa e positividade interna. Novamente, o potencial de membrana aumenta o suficiente, dentro de milissegundos, para bloquear a difusão efetiva dos íons sódio para dentro; entretanto a esse tempo nas fibras nervosas de mamíferos, *o potencial fica em torno de 61 milivolts, positivo dentro da fibra.*

Desse modo, nas duas partes da Figura 5-1, vê-se que as diferenças entre as concentrações iônicas nos dois lados de membrana seletivamente permeável podem, sob condições apropriadas, criar potencial de membrana. Nas seções seguintes deste capítulo, mostraremos que

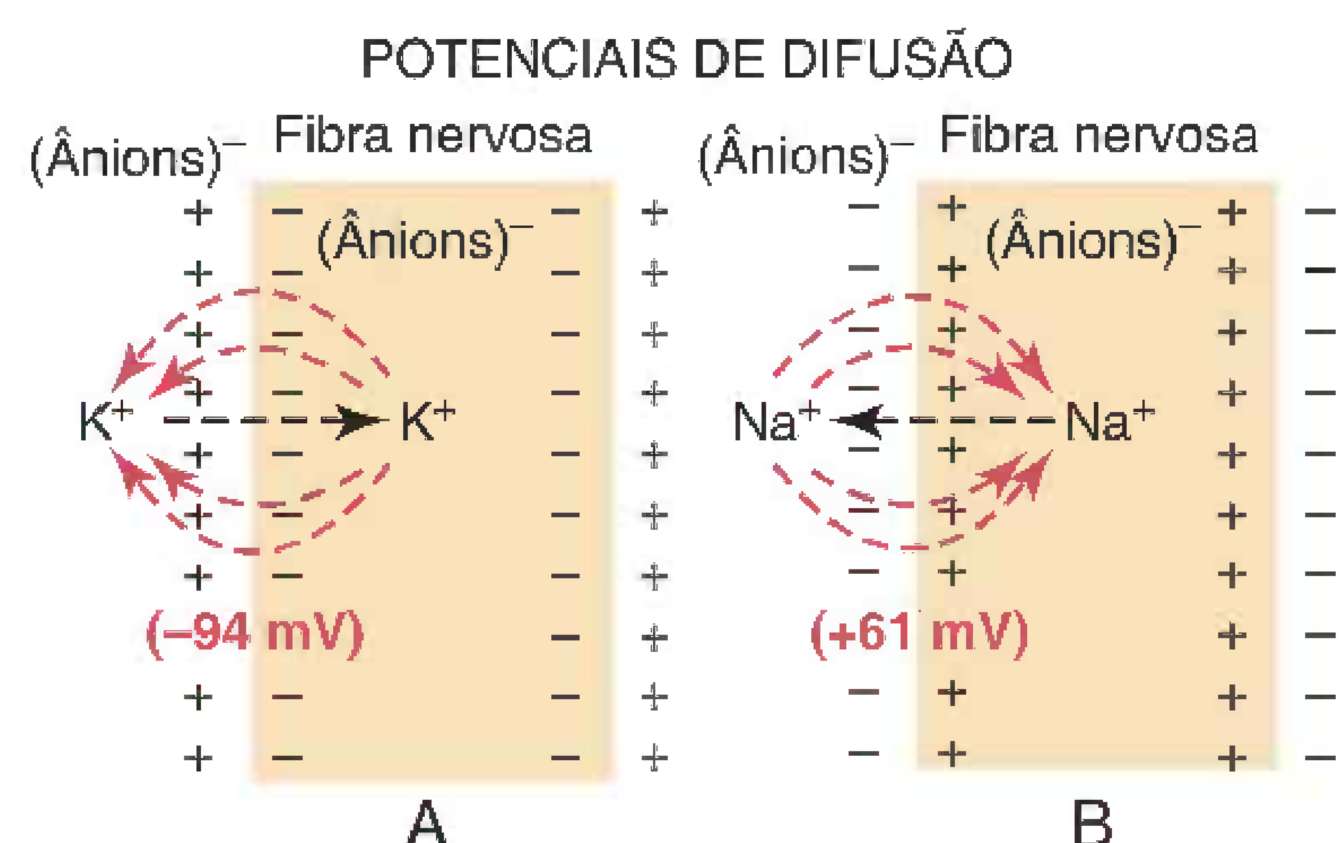



**Figura 5-1** *A*, O estabelecimento do potencial de "difusão" através da membrana da fibra nervosa causado pela difusão dos íons potássio de dentro da célula para fora, através da membrana que só é seletivamente permeável ao potássio. *B*, O estabelecimento do "potencial de difusão" quando a membrana da fibra nervosa só é permeável aos íons sódio. Note que o potencial de membrana interno é negativo quando os íons potássio se difundem e positivo quando os íons sódio se difundem, em razão dos gradientes de concentração opostos desses dois íons.

muitas variações rápidas dos potenciais de membrana, durante a transmissão dos impulsos nervosos e musculares, resultam da ocorrência dessas rápidas variações dos potenciais de difusão.

**Relação do Potencial de Difusão com a Diferença de Concentração — O Potencial de Nernst.** O valor do potencial de difusão, em toda a membrana, que se opõe exatamente ao da difusão efetiva de um íon em particular através da membrana é conhecido como *potencial de Nernst* para esse íon, termo já introduzido no Capítulo 4. A grandeza desse potencial de Nernst é determinada pela *proporção* entre as concentrações desse íon específico nos dois lados da membrana. Quanto maior essa proporção, maior será a tendência para que o íon se difunda em uma direção, e, por conseguinte, maior o potencial de Nernst necessário para evitar difusão efetiva adicional. A equação a seguir, chamada *equação de Nernst*, pode ser usada para o cálculo do potencial de Nernst para qualquer íon univalente na temperatura normal do corpo de 98,6°F (37°C):

$$\text{FEM (milivolts)} = \pm 61 \times \log \frac{\text{Concentração interna}}{\text{Concentração externa}}$$

onde FEM é a força eletromotriz.

Quando se usa essa fórmula, assume-se em geral que o potencial no líquido extracelular, por fora da membrana, permanece no potencial zero, e o potencial de Nernst é o potencial no lado interno da membrana. Também o sinal do potencial é positivo (+) se o íon, difundindo-se de dentro para fora, for íon negativo, e negativo (–) se o íon for positivo. Dessa maneira, quando a concentração dos íons positivos de potássio na parte interna for 10 vezes maior que na parte externa, o log de 10 é 1, de modo que o potencial de Nernst é calculado como –61 milivolts no lado interno da membrana.

## Cálculo do Potencial de Difusão Quando a Membrana É Permeável a Vários Íons Diferentes

Quando a membrana é permeável a vários íons diferentes, o potencial de difusão que se desenvolve depende de três fatores: (1) a polaridade das cargas elétricas de cada íon, (2) a permeabilidade da membrana (*P*) para cada íon, e (3) as concentrações (*C*) dos respectivos íons no lado interno (*i*) e no lado externo (*e*) da membrana. Assim, a seguinte fórmula, referida como *equação de Goldman*, ou como *equação de Goldman-Hodgkin-Katz,* dá o potencial calculado do lado interno da membrana quando dois íons positivos univalentes, sódio ($Na^+$) e potássio ($K^+$), e um íon univalente negativo, cloreto ($Cl^-$), estão envolvidos.

$$\text{FEM (milivolts)} = -61 \times \log \frac{C_{Na^+_i} P_{Na^+} + C_{K^+_i} P_{K^+} + C_{Cl^-_o} P_{Cl^-}}{C_{Na^+_o} P_{Na^+} + C_{K^+_o} P_{K^+} + C_{Cl^-_i} P_{Cl^-}}$$

Vamos estudar a importância e o significado dessa equação. Primeiro, os íons sódio, potássio e cloreto são os íons mais importantes envolvidos no desenvolvimento dos potenciais de membrana nas fibras musculares e nervosas, bem como nas células neuronais do sistema nervoso. O gradiente de concentração de cada um desses íons, através da membrana, ajuda a determinar a voltagem do potencial de membrana.

Segundo, o grau de importância de cada um desses íons na determinação da voltagem é proporcional à permeabilidade da membrana para cada íon em particular. Isto é, se a membrana tiver permeabilidade zero para os íons potássio e cloreto, o potencial de membrana passa a ser totalmente dominado pelo gradiente de concentração dos íons sódio, e o potencial resultante será igual ao potencial de Nernst para o sódio. O mesmo acontece para cada um dos outros dois íons, se a membrana só for seletivamente permeável para um ou para outro.

Terceiro, gradiente positivo de concentração iônica de *dentro* para *fora* da membrana causa eletronegatividade no lado de dentro da membrana. A razão para isso é que o excesso de íons positivos se difunde de fora quando sua concentração é maior dentro do que fora. Isso leva cargas positivas para fora, mas deixa os ânions negativos não difusíveis na parte interna, criando assim eletronegatividade na parte interna. O efeito oposto ocorre quando existe gradiente para íon negativo. Isto é, o gradiente de íon cloreto, da parte *externa para a parte interna,* causa eletronegatividade dentro da célula porque o íon cloreto, com cargas negativas, se difunde para dentro, deixando os íons positivos não difusíveis do lado de fora.

Quarto, como explicado adiante, a permeabilidade dos canais de sódio e potássio passa por rápidas alterações durante a transmissão dos impulsos nervosos, enquanto a permeabilidade dos canais de cloreto não tem grandes alterações durante esse processo. Assim, rápidas alterações da permeabilidade do sódio e do potássio são primariamente responsáveis pela transmissão de sinais nos neurônios, o que é o objeto do restante deste capítulo.

# Medida do Potencial de Membrana

O método para medir o potencial de membrana é simples na teoria mas em geral complicado na prática, em razão das pequenas dimensões da maioria das fibras. A Figura 5-2 mostra pequena pipeta cheia com solução eletrolítica. A pipeta é introduzida através da membrana celular para o interior da fibra. Então, outro eletródio, chamado "eletródio indiferente", é colocado no líquido extracelular, e a diferença potencial entre as partes interna e externa da fibra é medida usando-se voltímetro apropriado. Esse voltímetro é aparelho eletrônico altamente sofisticado capaz de medir voltagens muito pequenas, apesar da resistência extremamente alta ao fluxo elétrico da ponta da micropipeta, com um lúmen de diâmetro geralmente menor que 1 micrômetro e resistência maior que 1 milhão de ohms. Para registrar as rápidas *alterações* do potencial de membrana durante a transmissão dos impulsos nervosos, o microeletródio é conectado a osciloscópio, como explicado adiante neste capítulo.

A parte inferior da Figura 5-2 mostra o potencial elétrico que é medido em cada ponto ou próximo da membrana da fibra nervosa, começando do lado esquerdo da figura e passando para o direito. Enquanto o eletródio está na face externa da membrana, o registro do potencial é zero, que é o potencial do líquido extracelular. Então, conforme o eletródio registrador passa através da área de variação da voltagem na membrana celular (chamada *camada do dipolo elétrico*), o potencial diminui abruptamente para –90 milivolts. Ao se mover o microeletródio para o centro da fibra, o potencial permanece no nível constante de –90 milivolts, mas volta de novo a zero no instante em que passa através da membrana para o lado oposto da fibra.

Para criar um potencial negativo no lado interno da membrana, só devem ser transportados para o exterior suficientes íons positivos para desenvolver a camada do dipolo elétrico na própria membrana. Todos os íons que permanecem dentro da fibra nervosa podem ser positivos ou negativos, como mostra o painel superior da Figura 5-3. Por essa razão, número inacreditavelmente pequeno de íons precisa ser transferido através da membrana para estabelecer o "potencial de repouso" normal de –90 milivolts dentro da fibra nervosa; isso significa que somente 1/3.000.000 a 1/100.000.000 da carga positiva total dentro da fibra precisa ser transferido. Também, número igualmente pequeno de íons positivos, movendo-se de fora para dentro da fibra pode inverter o potencial de –90 milivolts para o máximo de +35 milivolts, dentro de apenas 1/10.000 de segundo. A rápida alternância de íons, dessa maneira, causa os sinais nervosos discutidos nas seções seguintes deste capítulo.

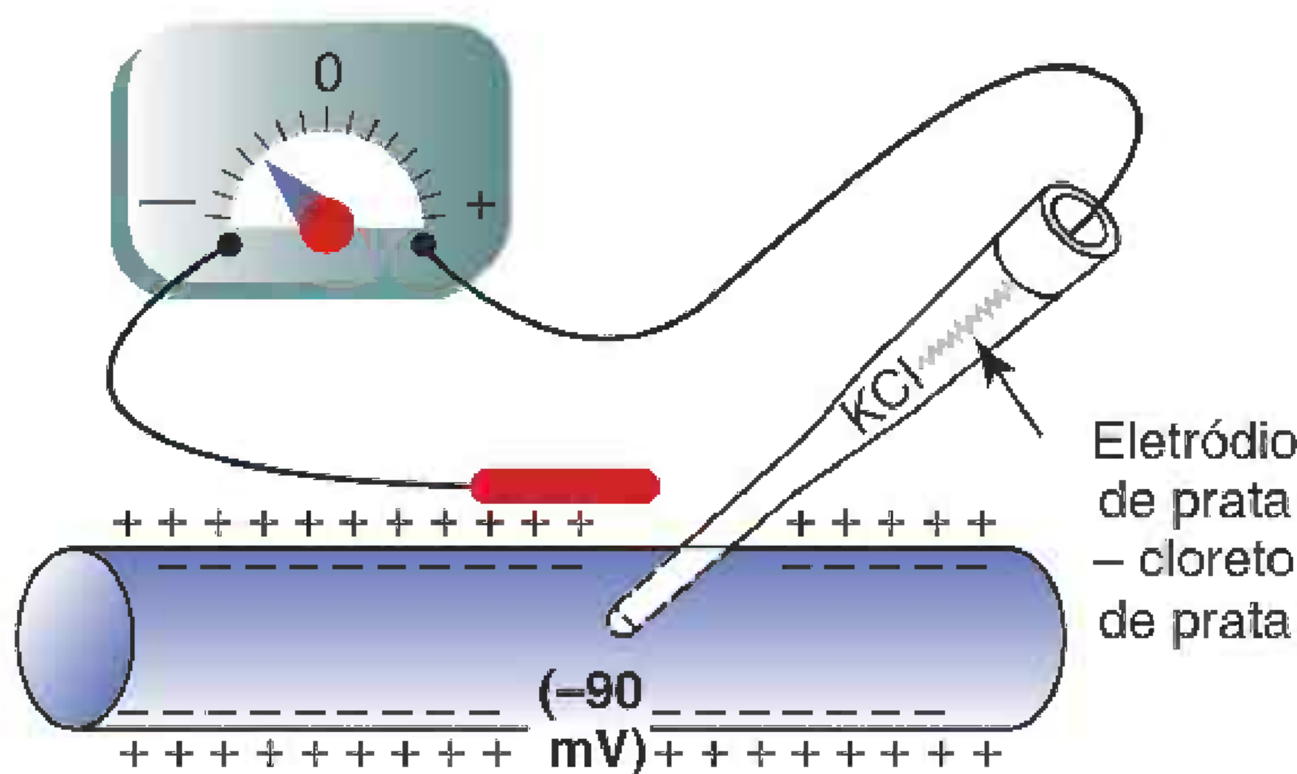



**Figura 5-2** Medida do potencial de membrana da fibra nervosa usando um microeletrodo.

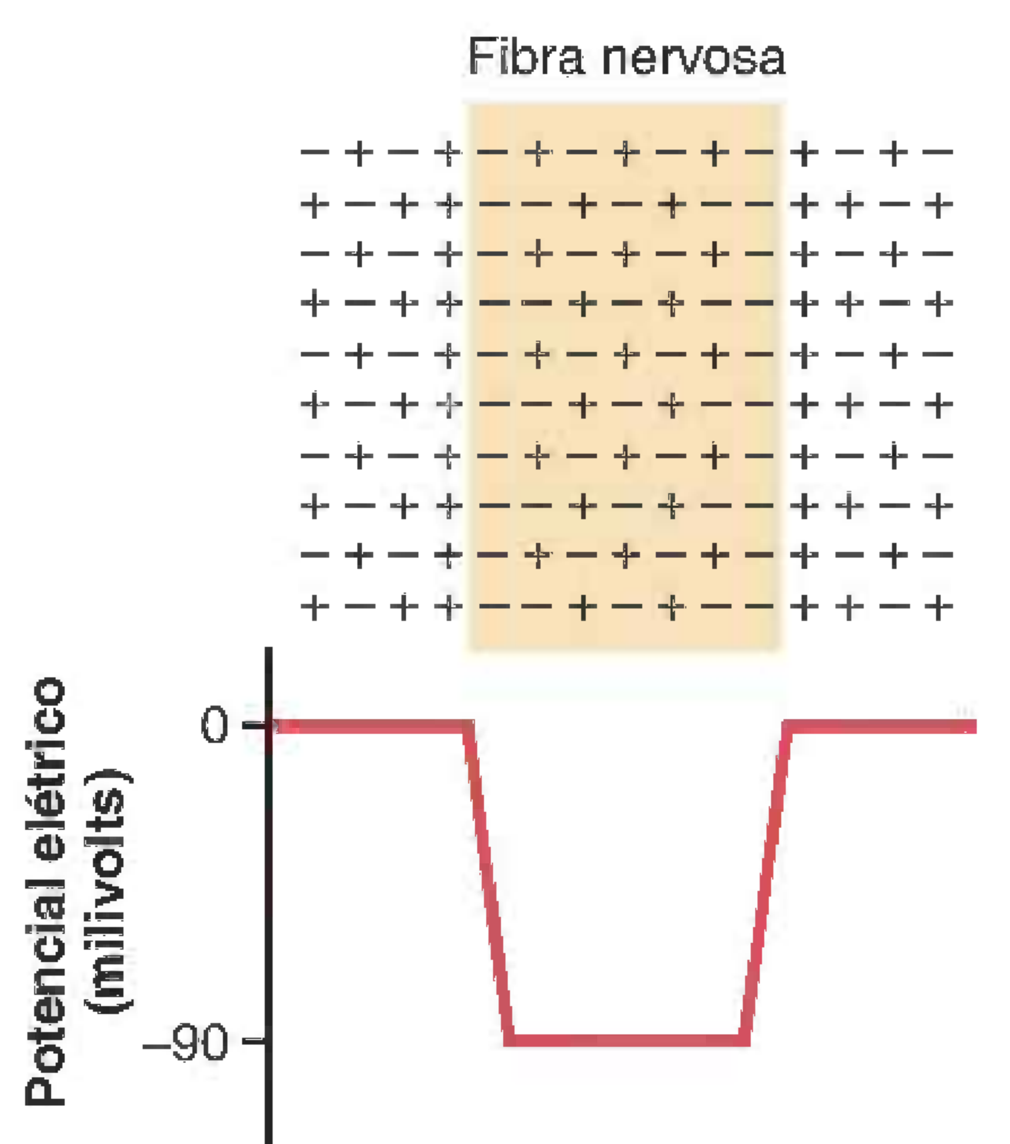



**Figura 5-3** A distribuição dos íons com cargas positivas e negativas no líquido extracelular em volta da fibra nervosa e no líquido dentro da fibra; observe o alinhamento das cargas negativas ao longo da superfície interna da membrana e das cargas positivas pela superfície externa. O painel inferior mostra as alterações abruptas no potencial de membrana que ocorrem nas membranas nos dois lados da fibra.

## Potencial de Repouso das Membranas dos Nervos

O potencial de repouso das membranas das fibras nervosas mais calibrosas, quando não estão transmitindo sinais nervosos, é de cerca de –90 milivolts. Isto é, o potencial *dentro da fibra* é 90 milivolts mais negativo do que o potencial no líquido extracelular, do lado de fora da fibra. Nos próximos parágrafos, iremos explicar todos os fatores que determinam esse nível do potencial de repouso mas, antes disso, precisamos descrever as propriedades de transporte da membrana nervosa em repouso para o sódio e para o potássio e explicar os fatores que determinam o valor do potencial de repouso.

**Transporte Ativo dos Íons Sódio e Potássio Através da Membrana — A Bomba de Sódio-Potássio ($Na^+$-$K^+$).** Primeiro, vamos recordar do Capítulo 4 que todas as membranas celulares do corpo contêm potente bomba de $Na^+$-$K^+$ que transporta continuamente íons sódio para fora da célula, e íons potássio para dentro da célula, como ilustrado no lado esquerdo na Figura 5-4. Além disso, note que essa é uma *bomba eletrogênica* porque mais cargas positivas são bombeadas para fora que para dentro (três íons $Na^+$ para fora, a cada dois íons $K^+$ para dentro), deixando déficit real de íons positivos na parte de dentro; isso gera o potencial negativo, no lado de dentro das membranas celulares.

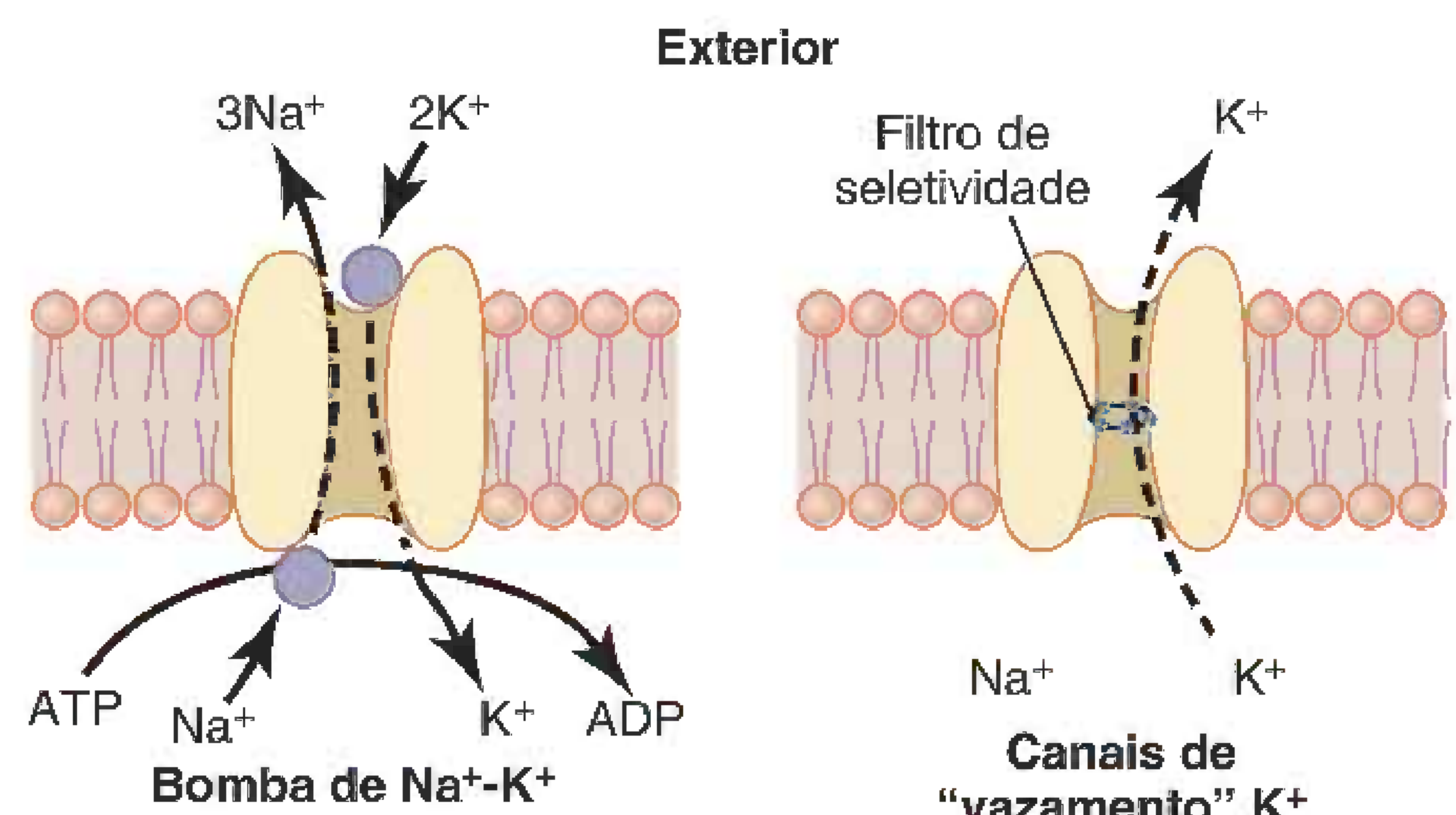



**Figura 5-4** Características funcionais da bomba de $Na^+$-$K^+$ e os canais de "vazamento" de $K^+$. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. Os canais de "vazamento" de $K^+$ também se ligam aos canais de vazamento de $Na^+$.

A bomba de $Na^+$-$K^+$ produz também grande gradiente de concentração para o sódio e para o potássio, através da membrana nervosa em repouso. Esses gradientes são os seguintes:

$$Na^+ \text{ (externo): } 142 \text{ mEq/L}$$

$$Na^+ \text{ (interno): } 14 \text{ mEq/L}$$

$$K^+ \text{ (externo): } 4 \text{ mEq/L}$$

$$K^+ \text{ (interno): } 140 \text{ mEq/L}$$

As proporções entre esses dois íons respectivos, de dentro para fora, são:

$$Na^+_{interno}/Na^+_{externo} = 0{,}1$$

$$K^+_{interno}/K^+_{externo} = 35{,}0$$

**Vazamento do Potássio e do Sódio, através da Membrana Nervosa.** A parte direita da Figura 5-4 mostra a proteína de canal, algumas vezes conhecida por *"domínio de duplo poro", canal de potássio* ou *canal de "vazamento" de potássio ($K^+$)*, na fibra nervosa, por onde o potássio pode vazar mesmo na célula em repouso. A estrutura básica dos canais de potássio foi descrita no Capítulo 4 (Fig. 4-4). Esses canais de vazamento de $K^+$ podem também vazar quantidades mínimas de íons sódio, mas são muito mais permeáveis aos íons potássio que aos íons sódio, nas condições normais, cerca de 100 vezes mais permeáveis. Como discutido adiante, esse diferencial na permeabilidade é um fator-chave na determinação do nível do potencial de repouso normal da membrana.

## Origem do Potencial de Repouso Normal da Membrana

A Figura 5-5 mostra os fatores importantes para o estabelecimento do potencial de repouso normal da membrana em –90 milivolts. Eles são descritos a seguir.

**Contribuição do Potencial de Difusão do Potássio.** Na Figura 5-5*A*, admite-se que o único movimento iônico através da membrana é o de difusão dos íons potássio, como demonstrado pelos canais abertos entre os símbolos de potássio ($K^+$) dentro e fora da membrana. Devido à alta proporção dos íons potássio dentro e fora, 35:1, o potencial de Nernst correspondente a essa proporção é de –94 milivolts, porque o logaritmo de 35 é 1,54 que, multiplicado por –61 milivolts, resulta em –94 milivolts. Portanto, se os íons potássio fossem os únicos fatores causadores do potencial de repouso, o potencial de repouso, *dentro da fibra*, seria igual a –94 milivolts, como mostra a figura.

**Contribuição da Difusão do Sódio através da Membrana Nervosa.** A Figura 5-5*B* mostra a adição da pequena permeabilidade da membrana nervosa aos íons

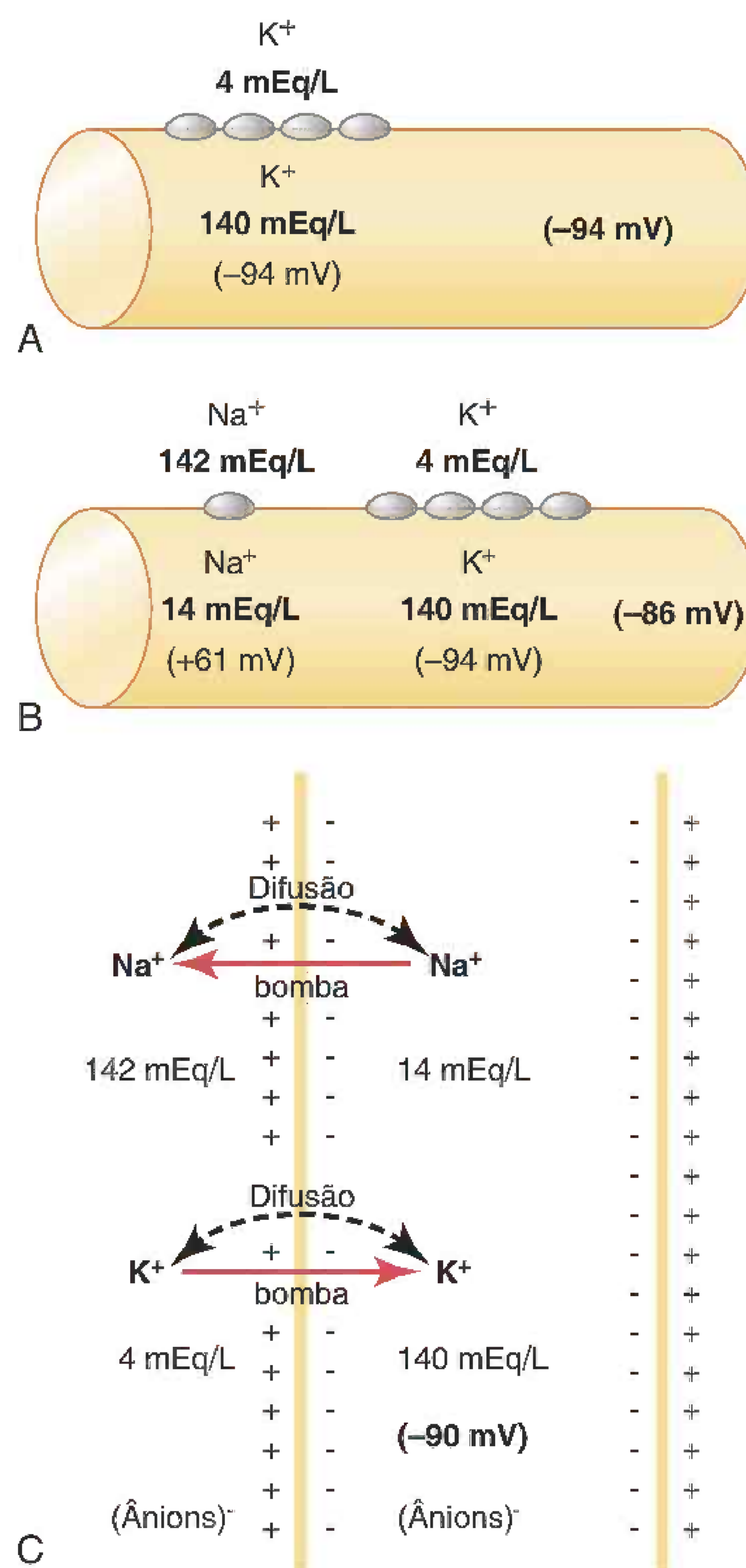



**Figura 5-5** O estabelecimento do potencial de repouso da membrana nas fibras nervosas sob três condições: *A*, quando o potencial de membrana é causado somente pela difusão do potássio; *B*, quando o potencial de membrana é causado pela difusão de ambos os íons, potássio e sódio; e *C*, quando o potencial de membrana é causado tanto pela difusão dos íons potássio e sódio mais o bombeamento desses dois íons pela bomba de $Na^+$-$K^+$.

sódio, causada pela difusão diminuta dos íons sódio, pelos canais de extravasamento de $Na^+$-$K^+$. A proporção entre os íons sódio através da membrana, de dentro para fora, é de 0,1, o que corresponde ao potencial calculado de Nernst no lado de dentro da membrana de +61 milivolts. Mas também é mostrado, na Figura 5-5*B*, o potencial de Nernst para a difusão do potássio, que é de –94 milivolts. Como eles interagem entre si, qual será o potencial resultante? Essas perguntas podem ser respondidas pela equação de Goldman descrita anteriormente. Intuitivamente, pode-se observar que se a membrana for muito permeável ao potássio, mas apenas levemente permeável ao sódio, é lógico que a difusão do potássio contribuirá muito mais para o potencial de membrana do que para a difusão do sódio. Na fibra nervosa normal, a permeabilidade da membrana ao potássio é cerca de 100 vezes maior do que

a permeabilidade ao sódio. Ao usar este valor na equação de Goldman, será obtido o potencial do lado de dentro da membrana de –86 milivolts que se aproxima do potencial de potássio mostrado na figura.

**Contribuição da Bomba de $Na^+$-$K^+$.** Na Figura 5-5*C*, a bomba $Na^+$-$K^+$ é mostrada contribuindo adicionalmente para o potencial de repouso. Nessa figura, ocorre bombeamento contínuo de três íons sódio para o exterior para cada dois íons potássio bombeados para o lado interno da membrana. O fato de mais íons sódio serem bombeados para fora do que íons potássio para dentro produz perda contínua de cargas positivas pelo lado interno da membrana; isso cria grau adicional de negatividade (em torno de –4 milivolts adicionais) no lado interno, além da produzida pela difusão. Por essa razão, como mostra a Figura 5-5*C*, o potencial de membrana efetivo, com todos esses fatores atuantes ao mesmo tempo, é de cerca de –90 milivolts.

Em resumo, os potenciais de difusão causados pela difusão do sódio e do potássio atuando isoladamente produziriam potencial de membrana de cerca de –86 milivolts, quase todo determinado pela difusão do potássio. Então, –4 milivolts adicionais são somados ao potencial de membrana pela bomba eletrogênica contínua de $Na^+$-$K^+$, resultando no potencial de membrana efetivo de –90 milivolts.

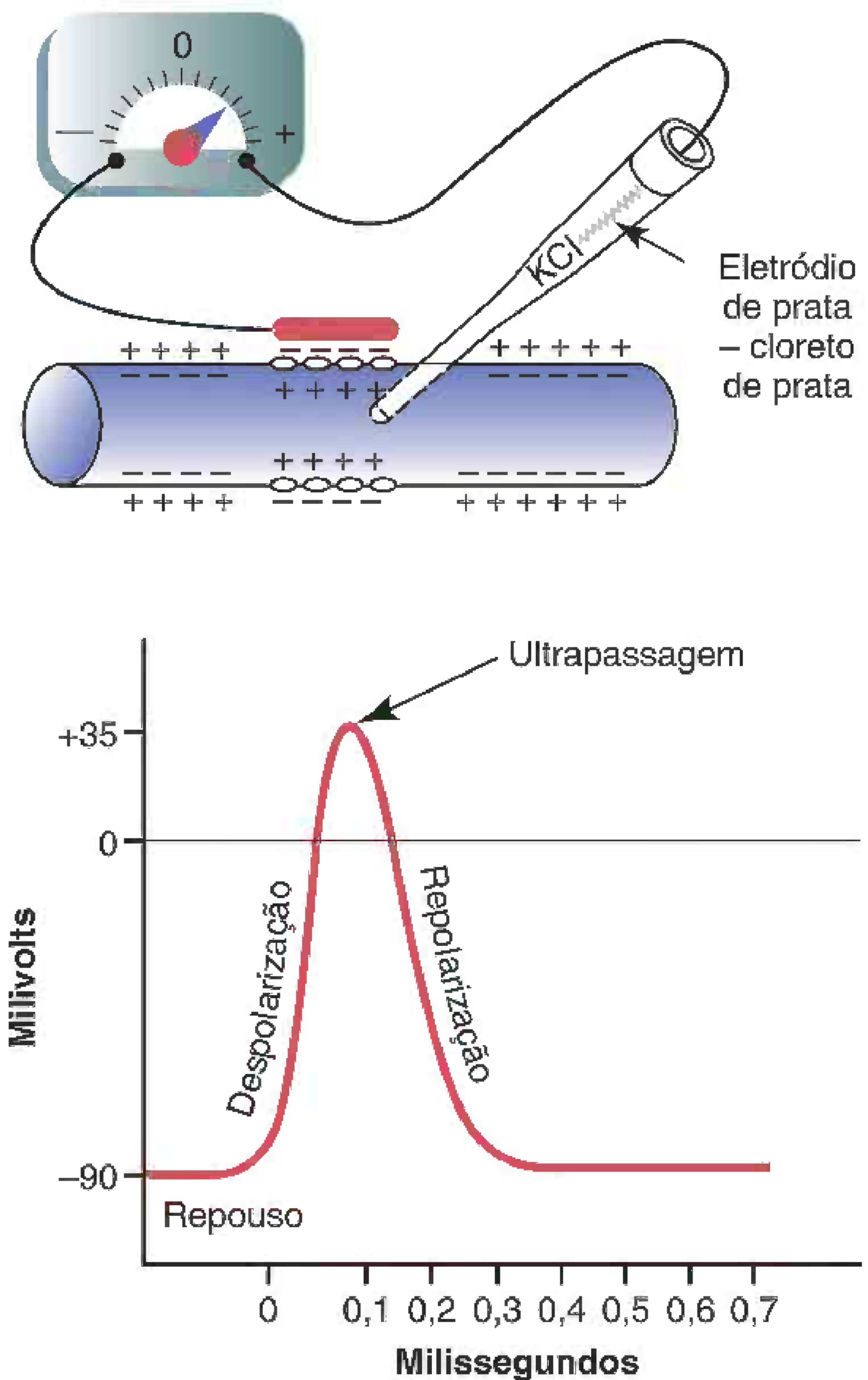



**Figura 5-6** Potencial de ação típico registrado pelo método mostrado no painel superior da figura.

## Potencial de Ação dos Nervos

Os sinais nervosos são transmitidos por *potenciais de ação* que são rápidas alterações do potencial de membrana que se propagam com grande velocidade por toda a membrana da fibra nervosa. Cada potencial de ação começa por alteração súbita do potencial de membrana normal negativo para um potencial positivo, terminando então com retorno quase tão rápido para o potencial negativo. Para conduzir o sinal nervoso, o potencial de ação se desloca ao longo da fibra nervosa até sua extremidade final.

O painel superior da Figura 5-6 mostra as alterações que ocorrem na membrana durante o potencial de ação, com a transferência de cargas positivas para o interior da fibra, no seu início, e o retorno das cargas positivas para o exterior, a seu término. O painel inferior mostra graficamente as sucessivas alterações do potencial de membrana por poucos décimos de milésimos de segundo, ilustrando o início explosivo do potencial de ação e sua quase idêntica recuperação.

Os estágios sucessivos do potencial de ação são descritos a seguir.

**Estágio de Repouso.** É o potencial de repouso da membrana, antes do início do potencial de ação. Diz-se que a membrana está "polarizada" durante esse estágio, em razão do potencial de membrana de –90 milivolts negativo existente.

**Estágio de Despolarização.** A esse tempo, a membrana fica subitamente muito permeável aos íons sódio, permitindo que grande número de íons sódio positivamente carregados se difunda para o interior do axônio. O estado normal de "polarização" de –90 milivolts é, de imediato, neutralizado pelo influxo dos íons sódio com carga positiva, com o potencial aumentando rapidamente para valor positivo. Isso é referido como *despolarização*. Nas fibras nervosas de maior calibre, o grande excesso dos íons sódio positivos que se deslocam para o interior da fibra faz com que o potencial de membrana "ultrapasse" (*overshoot*) rapidamente o nível zero e torne-se positivo. Em algumas fibras delgadas, bem como em muitos neurônios do sistema central, o potencial de membrana simplesmente se aproxima do nível zero, não o ultrapassando para chegar ao estado positivo.

**Estágio de Repolarização.** Em alguns décimos de milésimos de segundo após a membrana ter ficado muito permeável aos íons sódio, os canais de sódio começam a se fechar, e os canais de potássio se abrem mais que o normal. Então, a rápida difusão dos íons potássio para o exterior restabelece o potencial de repouso negativo da membrana. Isso é referido como *repolarização* da membrana.

Para explicar com mais detalhes os fatores causadores da depolarização e da repolarização, descreveremos as características especiais dos dois outros tipos de canais

de transporte através das membranas nervosas: os canais de sódio e potássio regulados pela voltagem.

### Os Canais de Sódio e Potássio Regulados pela Voltagem

O agente necessário para provocar a depolarização e a repolarização da membrana nervosa durante o potencial de ação é o *canal de sódio regulado pela voltagem.* O *canal de potássio regulado pela voltagem* também tem participação importante por aumentar a rapidez da repolarização da membrana. *Esses dois canais regulados pela voltagem atuam de forma adicional com a bomba de* $Na^+$*-*$K^+$ *e com os canais de vazamento de* $K^+$*-*$Na^+$*.*

#### O Canal de Sódio Regulado pela Voltagem — Ativação e Inativação do Canal

O painel superior da Figura 5-7 mostra o canal de sódio regulado pela voltagem em três estados distintos. Esse canal tem duas *comportas* — uma perto da abertura externa do canal, referida como *comporta de ativação,* e a outra perto da abertura interna do canal, referida como *comporta de inativação.* A parte superior esquerda da figura mostra o estado dessas duas comportas na membrana normal em repouso, quando o potencial de membrana é –90 milivolts. Nessa condição, a comporta de ativação está fechada, impedindo a entrada, por menor que seja, de íons sódio para o interior da fibra, por esses canais de sódio.

**Ativação do Canal de Sódio.** Quando o potencial de membrana se torna menos negativo que durante o estado de repouso, aumentando de –90 milivolts até zero, ele atinge a voltagem — em geral, de cerca de –70 a –50 milivolts —, o que provoca alteração conformacional abrupta da comporta de ativação, fazendo com que o canal fique totalmente aberto. Essa condição é referida como *estado ativado*; durante esse estado, os íons sódio podem entrar pelo canal, aumentando a permeabilidade da membrana ao sódio por 500 a 5.000 vezes.

**Inativação do Canal de Sódio.** A parte superior direita da Figura 5-7 mostra o terceiro estado do canal de sódio. O mesmo aumento da voltagem que faz com que a comporta seja ativada também faz com que essa comporta seja inativada. A comporta é desativada em poucos décimos de milésimos de segundo após ter sido ativada. Isto é, a alteração conformacional que provoca o fechamento da comporta de ativação é processo mais lento que a alteração conformacional que abre a comporta de ativação. Assim, após o canal de sódio ter permanecido aberto por alguns décimos de milésimos de segundo, o canal é inativado e se fecha, e os íons sódio não podem atravessar a membrana. Nesse momento, o potencial de membrana começa a retornar ou se aproximar de seu estado normal de repouso, que é o processo de repolarização.

Outra característica importante do processo de inativação do canal de sódio é que a comporta inativada só vai reabrir quando o potencial de membrana retornar ou se aproximar do potencial de repouso na condição original. Por essa razão, usualmente não é possível para o canal de sódio voltar a abrir sem que a fibra nervosa seja primeiro repolarizada.

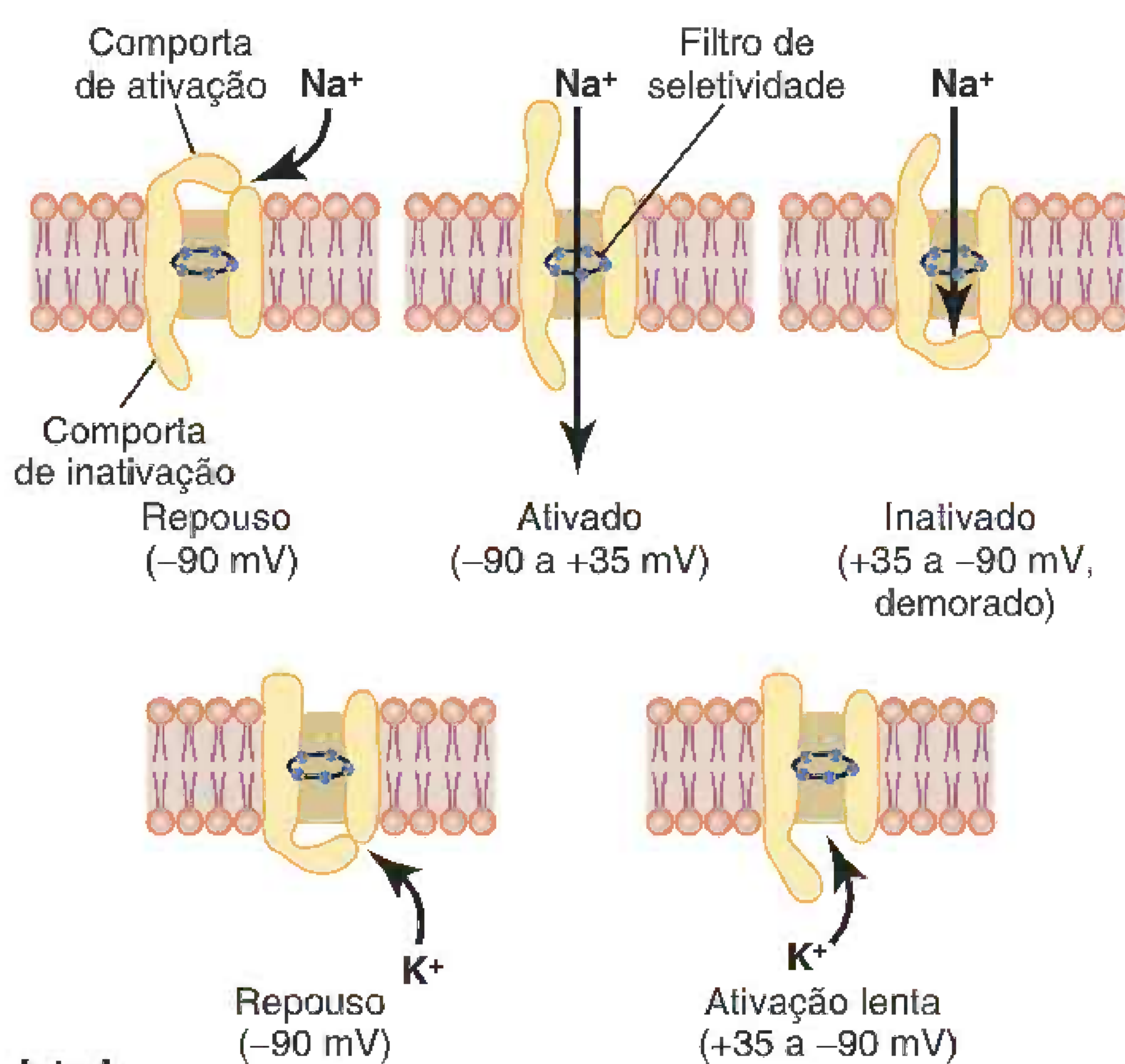



**Figura 5-7** Características dos canais regulados pela voltagem de sódio (*acima*) e potássio (*abaixo*), mostrando sucessivas ativações e inativações dos canais de sódio e a ativação demorada dos canais de potássio, quando o potencial de membrana foi alterado do valor normal negativo de repouso para um valor positivo.

#### O Canal de Potássio Regulado pela Voltagem e sua Ativação

O painel inferior da Figura 5-7 mostra o canal de potássio regulado pela voltagem em dois estados: durante o estado de repouso (à esquerda), e durante o final de um potencial de ação (à direita). Durante o estado de repouso, a comporta do canal de potássio está fechada, e os íons potássio são impedidos de passar por esse canal para o exterior. Quando o potencial de membrana aumenta de –90 milivolts para zero essa variação da voltagem provoca a abertura conformacional da comporta, permitindo aumento da difusão de potássio para fora, por meio desses canais. Entretanto, devido ao pequeno retardo na abertura dos canais de potássio, em sua maioria eles só abrem exatamente no mesmo momento em que os canais de sódio estão começando a se fechar em função de sua inativação. Assim, a redução da entrada de sódio na célula e o aumento simultâneo da saída de potássio da célula fazem com que o processo de repolarização seja acelerado, levando à completa recuperação do potencial de repouso da membrana dentro de poucos décimos de milésimos de segundo.

**Método de Pesquisa para Medir o Efeito da Voltagem sobre a Abertura e o Fechamento dos Canais Controlados por Voltagem — O "Grampo da Voltagem".** A pesquisa original que levou ao entendimento quantitativo dos canais de potássio e de sódio foi tão engenhosa que os cientistas res-

ponsáveis, Hodgkin e Huxley, ganharam o Prêmio Nobel. A essência desses estudos é mostrada nas Figuras 5-8 e 5-9.

A Figura 5-8 mostra a montagem experimental, chamada de *grampo de voltagem* (ou *fixação da voltagem*), utilizada para medir os fluxos iônicos pelos diferentes canais. Para se usar essa montagem, dois eletródios são inseridos na fibra nervosa. Um deles é para medir a voltagem do potencial de membrana, e o outro é para conduzir corrente elétrica para dentro ou para fora da fibra nervosa. Essa montagem é utilizada da seguinte maneira: o pesquisador decide qual a voltagem que ele deseja estabelecer dentro da fibra nervosa. O componente eletrônico da montagem é então ajustado para a voltagem desejada, e isso automaticamente injeta eletricidade positiva ou negativa por meio do eletrodo de corrente, na intensidade que seja necessária para fixar a voltagem, como medida pelo eletródio de voltagem, no nível estabelecido pelo operador. Quando o potencial de membrana é repentinamente alterado por esse grampo de voltagem, de –90 milivolts para zero, os canais de potássio e sódio regulados pela voltagem se abrem, e os íons sódio e potássio começam a fluir por esses canais. Para contrabalançar os efeitos desses fluxos iônicos sobre os valores fixados da voltagem intracelular, corrente elétrica é injetada automaticamente por meio dos eletródios do grampo de voltagem, para manter a voltagem intracelular constante no nível zero que é necessário. Para isso, a corrente injetada deve ser igual, só que com polaridade oposta ao fluxo efetivo de corrente que flui pelos canais. Para se medir a intensidade do fluxo que está ocorrendo a cada instante, o eletródio de corrente é conectado a osciloscópio que registra o fluxo de corrente, como mostra a tela do osciloscópio na Figura 5-8. Por fim, o pesquisador altera as concentrações iônicas intra e extracelulares para valores diferentes dos normais e repete a medida. Isso pode ser feito facilmente quando se usam fibras nervosas bastante calibrosas, obtidas de alguns invertebrados, de modo especial o axônio gigante da lula que em alguns desses animais pode ter 1 milímetro de diâmetro. Quando o sódio é o único íon permeante nas soluções intra e extracelular do axônio da lula, o grampo de voltagem só mede o fluxo de corrente pelos canais de sódio. Quando o potássio é o único íon permeante, só é medido o fluxo de corrente pelos canais de potássio.

Outra maneira de se estudar o fluxo iônico por meio de tipo individual de canal é pelo bloqueio de um tipo de canal por vez. Por exemplo, os canais de sódio podem ser bloqueados pela toxina chamada *tetrodotoxina*, aplicando-a na parte externa da membrana celular, onde a comporta de ativação do sódio está situada. Alternativamente, o íon *tetraetilamônio* bloqueia os canais de potássio quando aplicado no interior da fibra nervosa.

A Figura 5-9 mostra as variações típicas da condutância dos canais de sódio e potássio regulados pela voltagem, quando o potencial de membrana é repentinamente alterado pelo uso do grampo de voltagem, de –90 milivolts para +10 milivolts, e, então, 2 milissegundos depois, de volta para –90 milivolts. Note a abertura abrupta dos canais de sódio (o estágio de ativação) em pequena fração de milissegundo, após o potencial de membrana ser elevado para o valor positivo. Entretanto, durante os próximos milissegundos, os canais de sódio automaticamente se fecham (o estágio de inativação).

Note a abertura (ativação) dos canais de potássio. Eles se abrem lentamente, atingindo seu estado de abertura total somente depois que os canais de sódio se tenham fechado quase completamente. Além disso, uma vez tendo ocorrido a abertura dos canais de potássio, eles permanecem abertos durante todo potencial positivo de membrana e não se fecham de novo até que o potencial de membrana retorne a valor negativo.

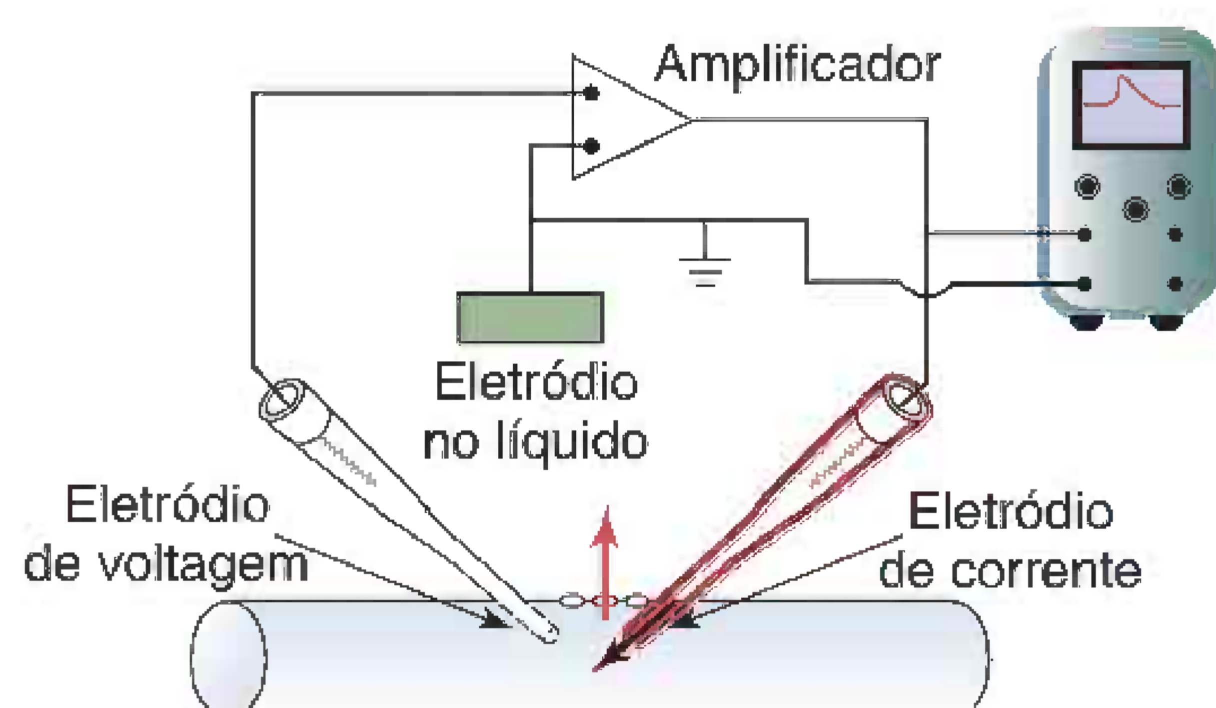



**Figura 5-8** O método do "grampo de voltagem" para estudar o fluxo dos íons através de um canal específico.

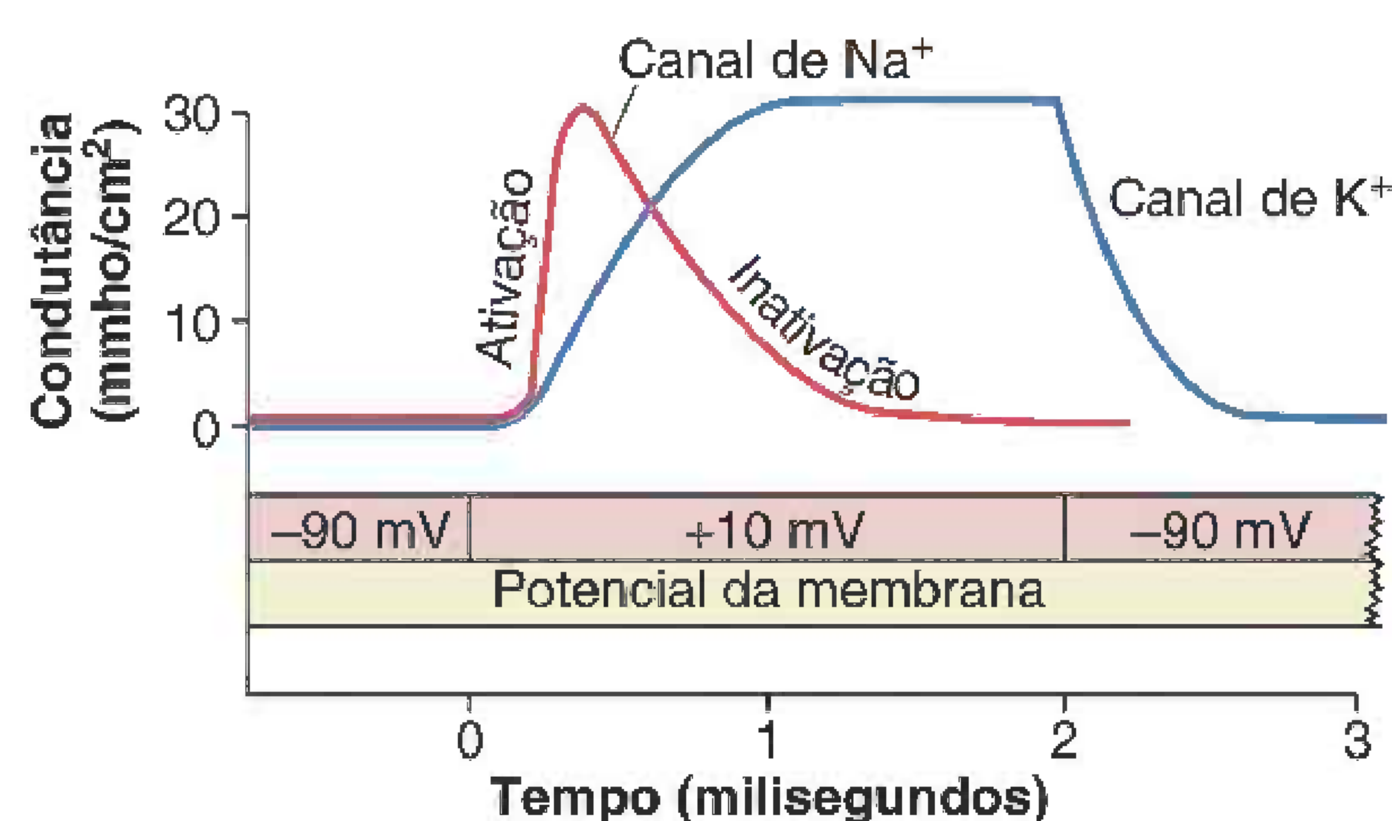



**Figura 5-9** Alterações típicas da condutância dos canais dos íons e de sódio e potássio, quando o potencial de membrana aumenta, abruptamente, do valor de repouso normal de –90 milivolts para o valor positivo de +10 milivolts por 2 milissegundos. Essa figura mostra que os canais de sódio abrem (ativados) e em seguida fecham (inativados), antes do final desses 2 milissegundos, enquanto os canais de potássio só abrem (ativados) com velocidade bem mais lenta do que a da abertura dos canais de sódio.

## Resumo dos Eventos Causadores do Potencial de Ação

A Figura 5-10 resume os eventos sequenciais que ocorrem durante e logo após o potencial de ação. A parte de baixo da figura mostra as alterações na condutância da membrana para os íons sódio e potássio. Durante o período de repouso, antes que o potencial de ação se inicie, a condutância para os íons potássio é cerca de 50 a 100 vezes maior que a condutância para os íons sódio. Isso é causado pelo maior vazamento dos íons potássio que dos íons sódio pelos canais de vazamento. Todavia, com o desencadeamento do potencial de ação, o canal de sódio instantaneamente é ativado, permitindo aumento de até 5.000 vezes da condutância do sódio. Então, o processo de inativação fecha os canais de sódio em fração de milissegundo. O desencadeamento do potencial de ação

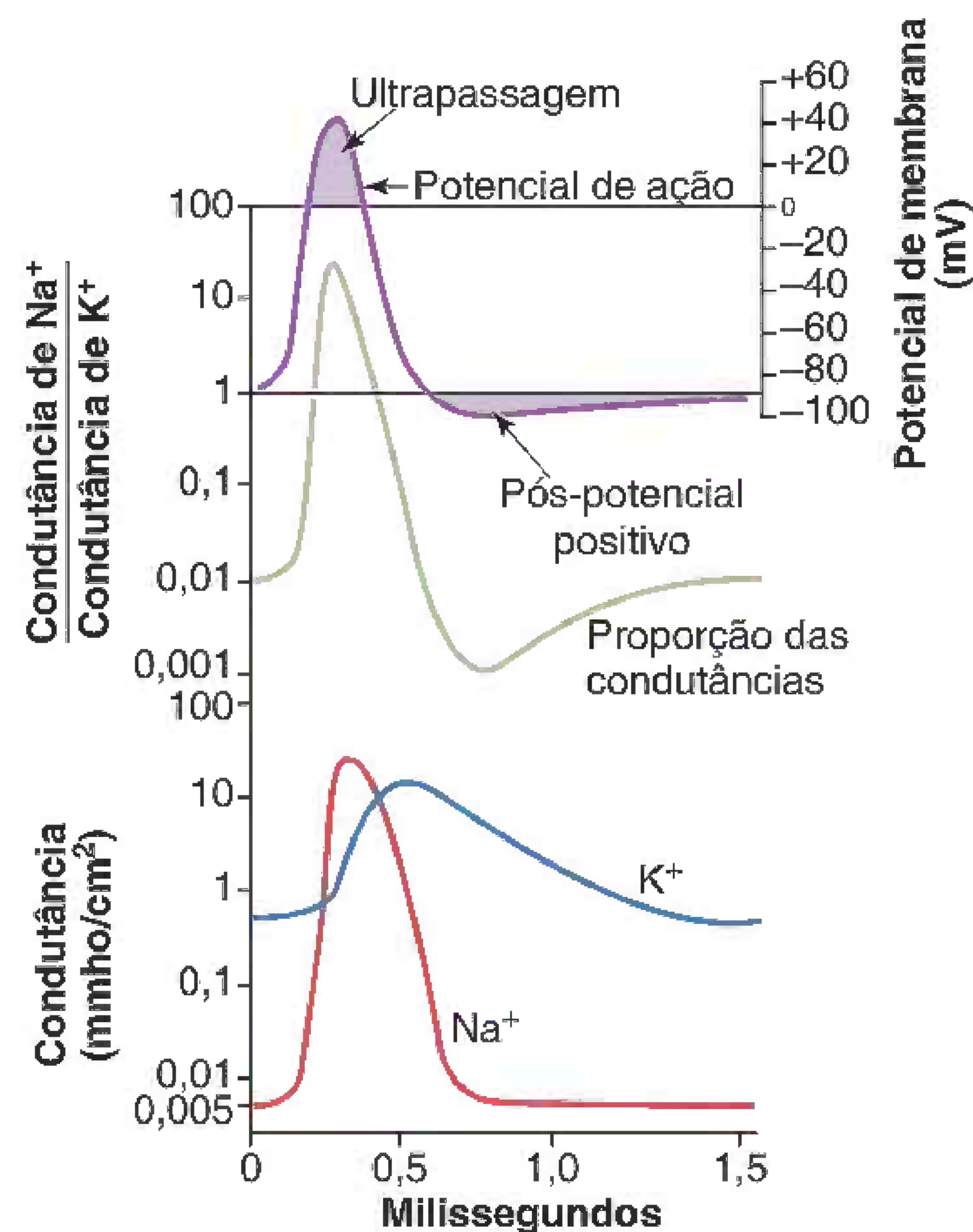



**Figura 5-10** Alterações da condutância de sódio e potássio durante o curso do potencial de ação. A condutância do sódio aumenta por vários milhares de vezes durante os estágios iniciais do potencial de ação, enquanto a condutância do potássio só aumenta cerca de 30 vezes durante os estágios finais do potencial de ação e por um pequeno período após. (Essas curvas foram construídas da teoria apresentada em artigos por Hodgkin e Huxley, mas transpostas do axônio da lula para se aplicar ao potencial de membrana das fibras nervosas mais grossas dos mamíferos.)

causa também a regulação pela voltagem da abertura dos canais de potássio, fazendo com que ela ocorra mais lentamente, em fração de milissegundo após a abertura dos canais de sódio. Ao final do potencial de ação, o retorno do potencial de membrana ao estado negativo faz com que os canais de potássio se fechem novamente, voltando a seu estado original mas, de novo, somente após retardo adicional de um milissegundo ou mais.

A parte do meio da Figura 5-10 mostra a proporção entre as condutâncias do sódio e do potássio a cada instante, durante o potencial de ação, e logo acima é mostrado o potencial de ação propriamente dito. Durante a parte inicial do potencial de ação, a proporção entre as condutâncias do sódio e potássio aumenta por mais de 1.000 vezes. Por isso, muito mais íons sódio fluem para o interior da fibra do que os íons potássio para o exterior. Essa é a causa de o potencial de membrana ficar positivo no início do potencial de ação. Em seguida, os canais de sódio começam a se fechar, e os canais de potássio a se abrir, de modo que a proporção entre as condutâncias varia para o predomínio da condutância do potássio, aumentando em muito a condutância do potássio e reduzindo a condutância do sódio. Isso permite perda muito rápida dos íons potássio para o exterior mas, virtualmente, fluxo nulo de íons sódio para o interior. Consequentemente, o potencial de ação rapidamente retorna ao seu nível basal.

## Os Papéis de Outros Íons no Potencial de Ação

Até este ponto, consideramos apenas a participação dos íons sódio e potássio na geração do potencial de ação. Pelo menos dois outros tipos de íons devem ser considerados: os ânions negativos e os íons cálcio.

**Íons (Ânions) Impermeantes com Carga Negativa no Interior do Axônio.** Nos axônios existem muitos íons com carga negativa que não podem passar pelos canais da membrana. Dentre eles estão os ânions das proteínas moleculares e de muitos compostos orgânicos de fosfato, compostos de sulfato e assim por diante. Como esses íons não podem sair do axônio, qualquer déficit de íons positivos, no lado de dentro da membrana, cria excesso desses ânions impermeantes negativos. Por conseguinte, esses íons impermeantes negativos são responsáveis pela carga negativa dentro da fibra, quando existe déficit efetivo de íons potássio com carga positiva e outros íons positivos.

**Íons Cálcio.** A membrana de quase todas as células do corpo contém a bomba de cálcio semelhante à bomba de sódio, e o cálcio, em algumas células, junto com (ou no lugar do) sódio, causa a maior parte do potencial de ação. Como a bomba de sódio, a bomba de cálcio transporta os íons cálcio do interior da membrana celular para o exterior (ou para o retículo endoplasmático da célula), criando gradiente iônico de cálcio de cerca de 10.000 vezes. Isso deixa concentração celular de íons cálcio em torno de $10^{-7}$ molar, em contraste com a concentração externa de cerca de $10^{-3}$ molar.

Além disso, existem *canais de cálcio regulados pela voltagem*. Visto que a concentração do íon cálcio é mais de 10.000 vezes maior no líquido extracelular que no líquido intracelular, existe imenso gradiente de difusão para o fluxo passivo de cálcio para a célula. Esses canais são ligeiramente permeáveis aos íons sódio e aos íons cálcio, mas sua permeabilidade para os íons cálcio é cerca de 1.000 vezes maior que para os íons sódio, nas condições fisiológicas normais. Quando se abrem, em resposta a estímulo que despolariza a membrana celular, os íons cálcio fluem para o interior da célula.

A principal função dos canais de cálcio regulados pela voltagem é a de contribuir para a fase de despolarização do potencial de ação, em algumas células. Todavia, a regulação dos canais de cálcio é lenta, levando 10 a 20 vezes mais tempo que a ativação dos canais de sódio. Por essa razão, eles com frequência são chamados de *canais lentos*, em contraste com os canais de sódio, chamados *canais rápidos*. Por isso, a abertura dos canais de sódio produz despolarização mais prolongada, enquanto a dos canais de sódio promove o início dos potenciais de ação.

Os canais de cálcio são muito numerosos no músculo cardíaco e no músculo liso. Na verdade, em alguns tipos de músculo liso, os canais rápidos de sódio são bastante raros, de forma que o potencial de ação ocorre quase exclusivamente pela ativação dos lentos canais de cálcio.

**Permeabilidade Aumentada dos Canais de Sódio Quando Ocorre Déficit de Íons Cálcio.** A concentração dos íons cálcio, no líquido extracelular, também exerce intenso efeito sobre o valor da voltagem em que os canais de sódio são ativados. Quando ocorre déficit de íons cálcio, os canais de sódio são ativados (abertos) por pequeno aumento do potencial de membrana de seu valor normal, valor ainda muito negativo. Por conseguinte, a fibra nervosa fica muito

excitável, algumas vezes descarregando repetitivamente sem qualquer estímulo, em vez de permanecer no estado de repouso. Na realidade, a concentração de íons cálcio precisa diminuir apenas por 50% abaixo do normal antes que ocorra descarga espontânea em alguns nervos periféricos, causando geralmente "*tetania*" muscular. Isso por vezes pode ser letal, devido à contração tetânica dos músculos respiratórios.

O modo provável pelo qual os íons cálcio afetam os canais de sódio é o seguinte: esses íons parecem se ligar à superfície externa dos canais de sódio das moléculas de proteína. A carga positiva dos íons cálcio, por sua vez, altera o estado elétrico da própria proteína do canal de sódio, e desse modo altera o nível da voltagem necessário para abrir o canal de sódio.

### Início do Potencial de Ação

Até este ponto, explicamos a alteração da permeabilidade da membrana ao sódio e ao potássio, bem como o desenvolvimento do potencial de ação propriamente dito, mas ainda não explicamos como se origina esse potencial de ação. A resposta é bastante simples.

**Círculo Vicioso de *Feedback* Positivo Abre os Canais de Sódio.** Primeiro, contanto que a membrana da fibra nervosa permaneça sem ser perturbada, nenhum potencial de ação ocorre no nervo normal. Entretanto, caso ocorra qualquer evento capaz de provocar o aumento inicial do potencial de membrana de –90 milivolts para o nível zero, a própria voltagem crescente causa a abertura de vários canais de sódio regulados pela voltagem. Isso permite o influxo rápido de íons sódio, resultando em maior aumento do potencial de membrana e, consequentemente, abrindo mais canais regulados pela voltagem e permitindo fluxo mais intenso de íons sódio para o interior da fibra. Esse processo é círculo vicioso de *feedback* positivo que, uma vez que esse *feedback* seja suficientemente intenso, continua até que todos os canais de sódio regulados pela voltagem tenham sido ativados (abertos). Então, em outra fração de milissegundo, o aumento do potencial de membrana causa o fechamento dos canais de sódio e a abertura dos canais de potássio, e o potencial de ação termina.

**O Limiar para o Início do Potencial de Ação.** O potencial de ação só vai ocorrer se o aumento inicial do potencial de membrana for suficientemente intenso para gerar o *feedback* positivo descrito no parágrafo anterior. Isso ocorre quando o número de íons $Na^+$ que entram na fibra fica maior que o número de íons $K^+$ que sai da fibra. O aumento repentino do potencial de membrana, entre 15 e 30 milivolts em geral, é necessário. Assim, qualquer aumento abrupto do potencial de membrana de fibra nervosa calibrosa de –90 milivolts para cerca de –65 milivolts usualmente provoca o explosivo desenvolvimento do potencial de ação. Esse nível de –65 milivolts é referido como o *limiar* para a estimulação.

## Propagação do Potencial de Ação

Nos parágrafos precedentes, discutimos o potencial de ação como ocorre em um ponto da membrana. Contudo, um potencial de ação, provocado em qualquer parte da membrana excitável em geral excita as porções adjacentes da membrana, resultando na propagação do potencial de ação por toda a membrana. Esse mecanismo é demonstrado na Figura 5-11. A Figura 5-11*A* mostra fibra nervosa em repouso normal, e a Figura 5-11*B* mostra a fibra nervosa que foi estimulada na sua porção central — isto é, essa região repentinamente desenvolve permeabilidade aumentada para o sódio. As setas mostram o "circuito local" do fluxo de corrente das áreas despolarizadas da membrana para as áreas adjacentes da membrana em repouso. Isto é, cargas elétricas positivas são levadas pelos íons sódio que se difundem para o interior, através das membranas despolarizadas e, então, por muitos milímetros em ambas as direções, ao longo do interior do axônio. Essas cargas positivas aumentam a voltagem por cerca de 1 a 3 milímetros pelo interior das grandes fibras mielinizadas até valor maior que o da voltagem limiar para o desencadeamento do potencial de ação. Como consequência, os canais de sódio nessas novas áreas imediatamente se abrem, como mostra a Figura 5-11*C* e *D*, e o explosivo potencial de ação se propaga. Essas novas áreas despolarizadas produzem, por sua vez, outros circuitos locais de fluxo de corrente, nas áreas adjacentes da membrana, causando progressivamente mais e mais despolarização. Assim, o processo de despolarização percorre todo o comprimento da fibra.

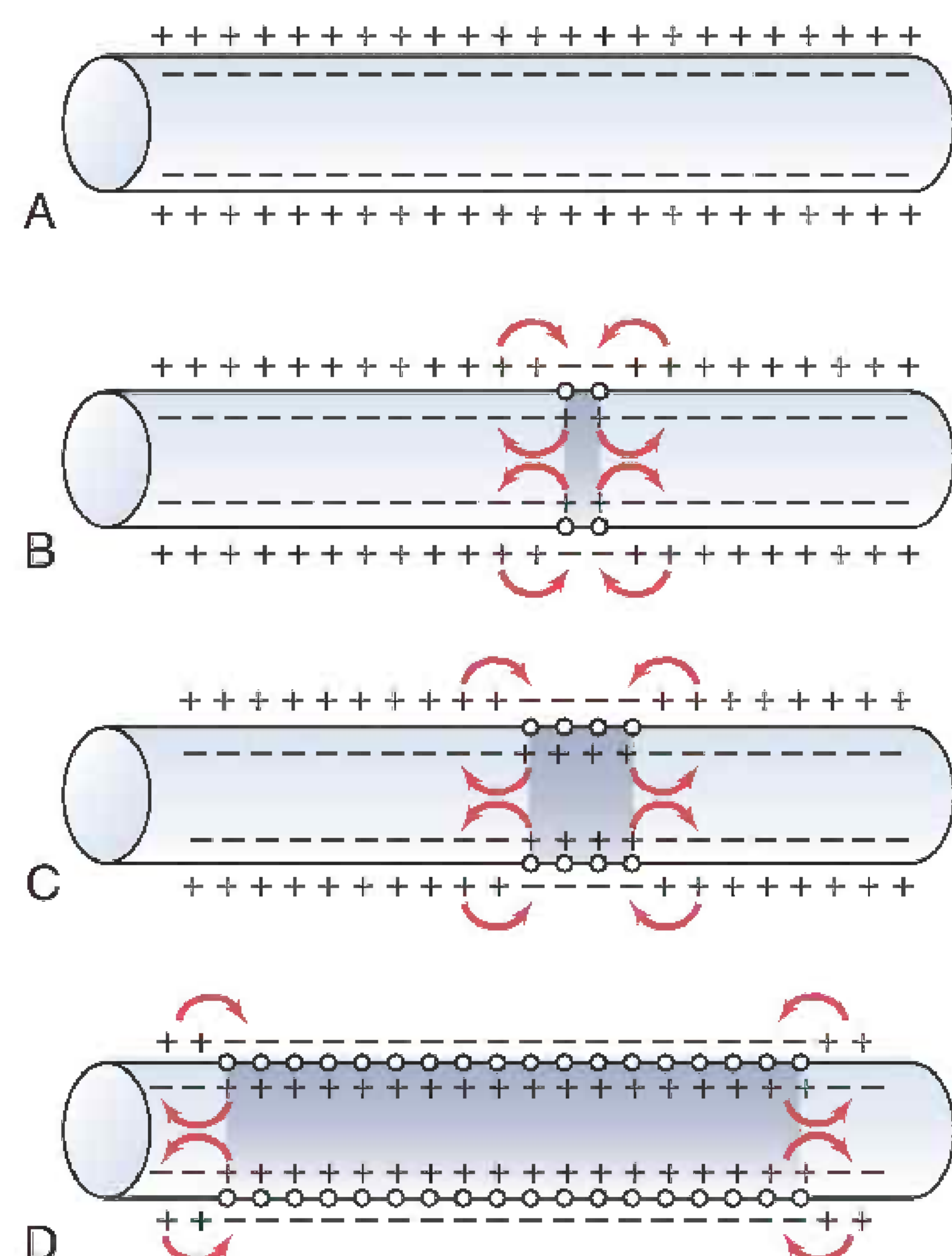



**Figura 5-11** Propagação do potencial de ação em ambas as direções pela fibra condutora.

Essa transmissão do processo de despolarização, por fibra nervosa ou muscular, é referida como *impulso nervoso* ou *muscular*.

**Direção da Propagação.** Como demonstrado na Figura 5-11, a membrana excitável não tem direção única de propagação, mas o potencial de ação trafega em todas as direções, afastando-se da região estimulada — mesmo por todas as ramificações da fibra nervosa — até que toda a membrana tenha sido despolarizada.

**Princípio do Tudo ou Nada.** Uma vez em que o potencial de ação foi gerado em algum lugar da membrana da fibra normal, o processo de despolarização trafega por toda a membrana, se as condições forem adequadas, ou não se propaga de qualquer modo, se as condições não forem adequadas. Isso é conhecido como *princípio do tudo ou nada*, e se aplica a todos os tecidos excitáveis normais. Ocasionalmente, o potencial de ação atinge região da membrana que não gera voltagem suficiente para estimular a área seguinte da membrana. Quando isso ocorre, a propagação da despolarização é interrompida. Por conseguinte, para que ocorra propagação contínua do impulso, a proporção entre o potencial de ação e o limiar de excitação deve ser sempre maior que 1. Este requisito "maior que 1" é referido como *fator de segurança* para a propagação.

## Restabelecimento dos Gradientes Iônicos do Sódio e do Potássio após o Término do Potencial de Ação — A Importância do Metabolismo Energético

A transmissão de cada potencial de ação ao longo da fibra nervosa reduz muito pouco a diferença de concentração de sódio e potássio dentro e fora da membrana, devido à difusão para o interior dos íons sódio durante a despolarização, e pela difusão para o exterior dos íons potássio durante a repolarização. Para um só potencial de ação, esse efeito é tão pequeno que não pode ser medido. Na verdade, 100.000 a 50 milhões de impulsos podem ser transmitidos por fibras nervosas calibrosas antes que as diferenças de concentração atinjam o ponto em que cessa a condução dos potenciais de ação. Ainda assim, com o passar do tempo, é necessário o restabelecimento das diferenças de concentração entre o sódio e o potássio na membrana. Isso é realizado pela ação da bomba de $Na^+$-$K^+$, da mesma maneira como descrita acima, neste capítulo, para o estabelecimento original do potencial de repouso. Ou seja, os íons sódio que se difundiram para o interior da célula, durante o potencial de ação, e os íons potássio que se difundiram para o exterior devem retornar aos seus estados originais pela bomba de $Na^+$-$K^+$. Como essa bomba requer energia para seu funcionamento, essa "recarga" da fibra nervosa é processo metabólico ativo, usando energia derivada do trifosfato de adenosina (ATP) do sistema de energia da célula. A Figura 5-12 mostra que a fibra nervosa produz excesso de calor durante a recarga que é uma medida do consumo de energia, quando a frequência dos impulsos nervosos aumenta.

Característica especial da bomba da $Na^+$-$K^+$ ATPase é que o grau de sua atividade é intensamente estimulado quando ocorre acúmulo excessivo de íons sódio no interior da membrana celular. Na verdade, a atividade da bomba aumenta aproximadamente em proporção à terceira potência da concentração intracelular do sódio. Isto é, enquanto a concentração interna de sódio aumenta por 10 a 20 mEq/L, a atividade da bomba não apenas duplica, mas aumenta por cerca de oito vezes. Portanto, é fácil de entender como o processo de "recarga" da fibra nervosa pode ser posto rapidamente em ação, toda vez que as diferenças de concentrações dos íons sódio e potássio, através da membrana, comecem a "diminuir".

## O Platô em Alguns Potenciais de Ação

Em alguns casos, a membrana estimulada não se repolariza imediatamente após a despolarização; ao contrário, o potencial permanece como platô perto do pico do potencial em ponta, por vários milissegundos e somente então é que se inicia a repolarização. Esse platô é mostrado na Figura 5-13; pode-se ver facilmente que o platô prolonga muito o período de despolarização. Esse tipo de potencial de ação ocorre nas fibras musculares do coração, onde o platô dura por período de 0,2 a 0,3 segundo e faz com que a contração dos músculos do coração dure por esse mesmo período de tempo.

A causa do platô é combinação de vários fatores. Primeiro, no músculo do coração, dois tipos de canais participam do processo de despolarização: (1) os canais usuais de sódio, regulados pela voltagem, conhecidos como *canais rápidos*, e (2) os canais de cálcio-sódio regulados pela voltagem, conhecidos como *canais lentos*. A abertura dos canais rápidos causa a parte em ponta (*spike*) do potencial de ação, enquanto a morosa e prolongada abertura dos canais lentos de cálcio-sódio permite principalmente o influxo de íons cálcio para a fibra,

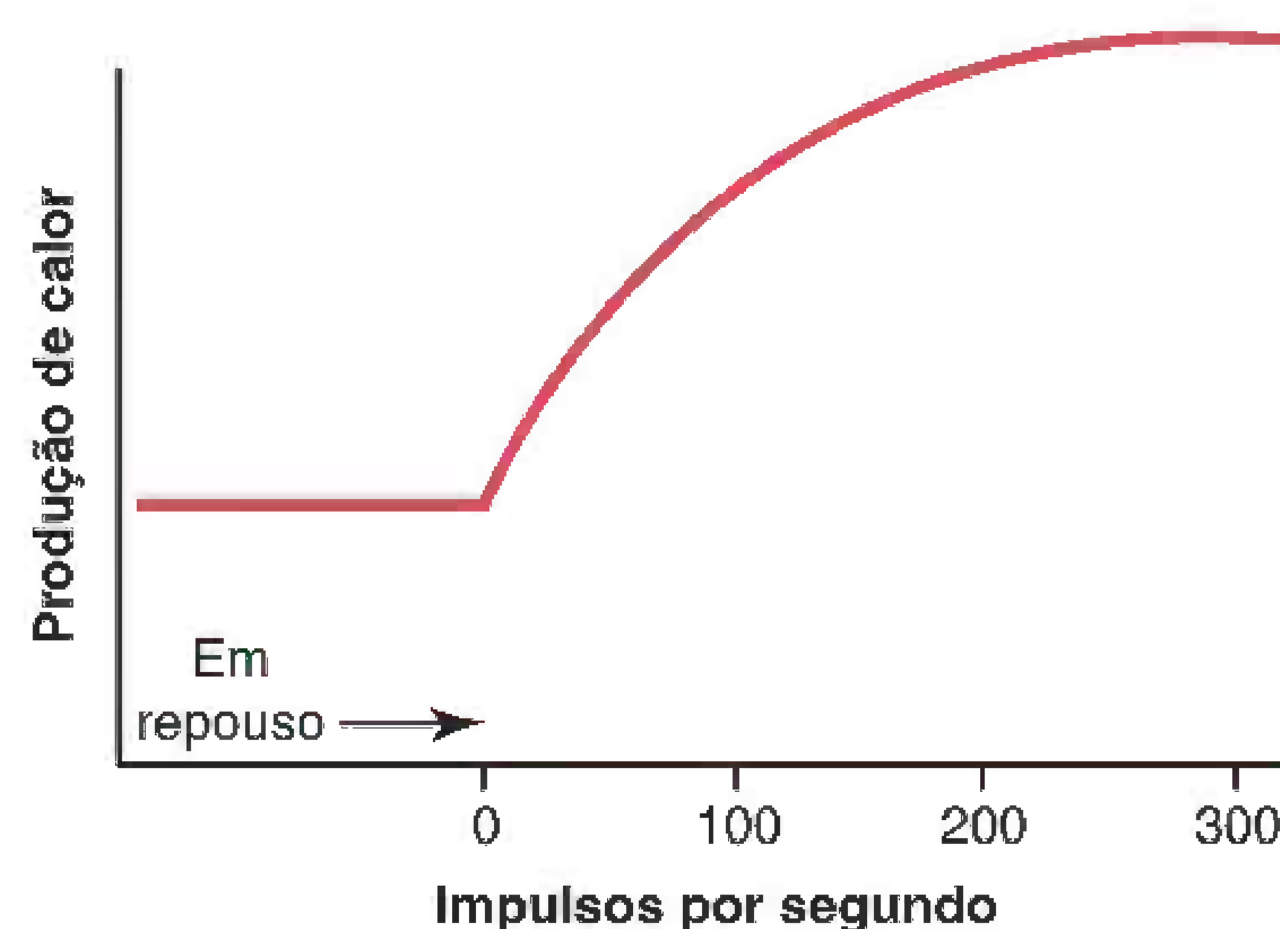



**Figura 5-12** Produção de calor pela fibra nervosa em repouso e com aumento progressivo da frequência de estimulação.

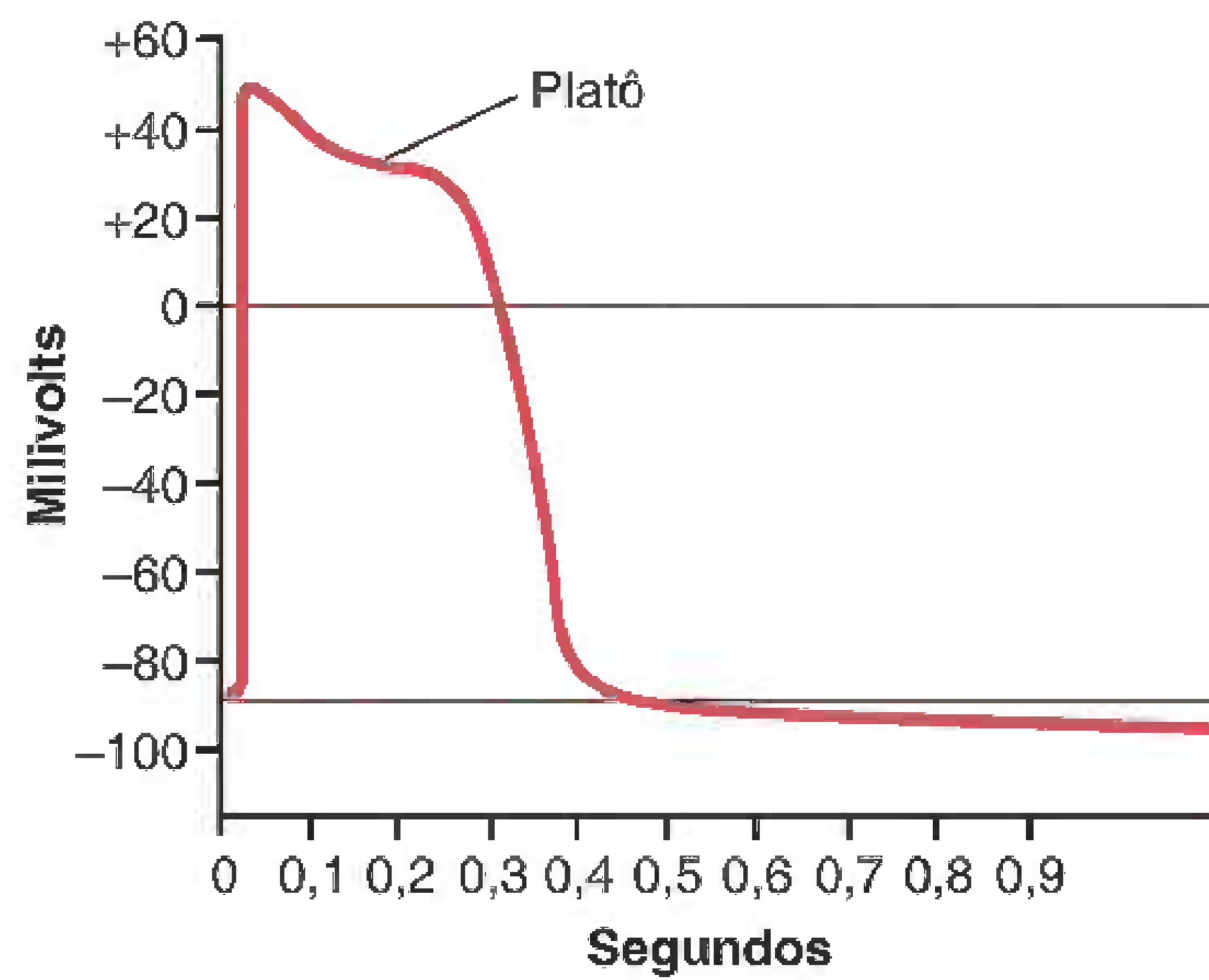



**Figura 5-13** Potencial de ação (em milivolts) de fibra de Purkinje do coração, mostrando um "platô".

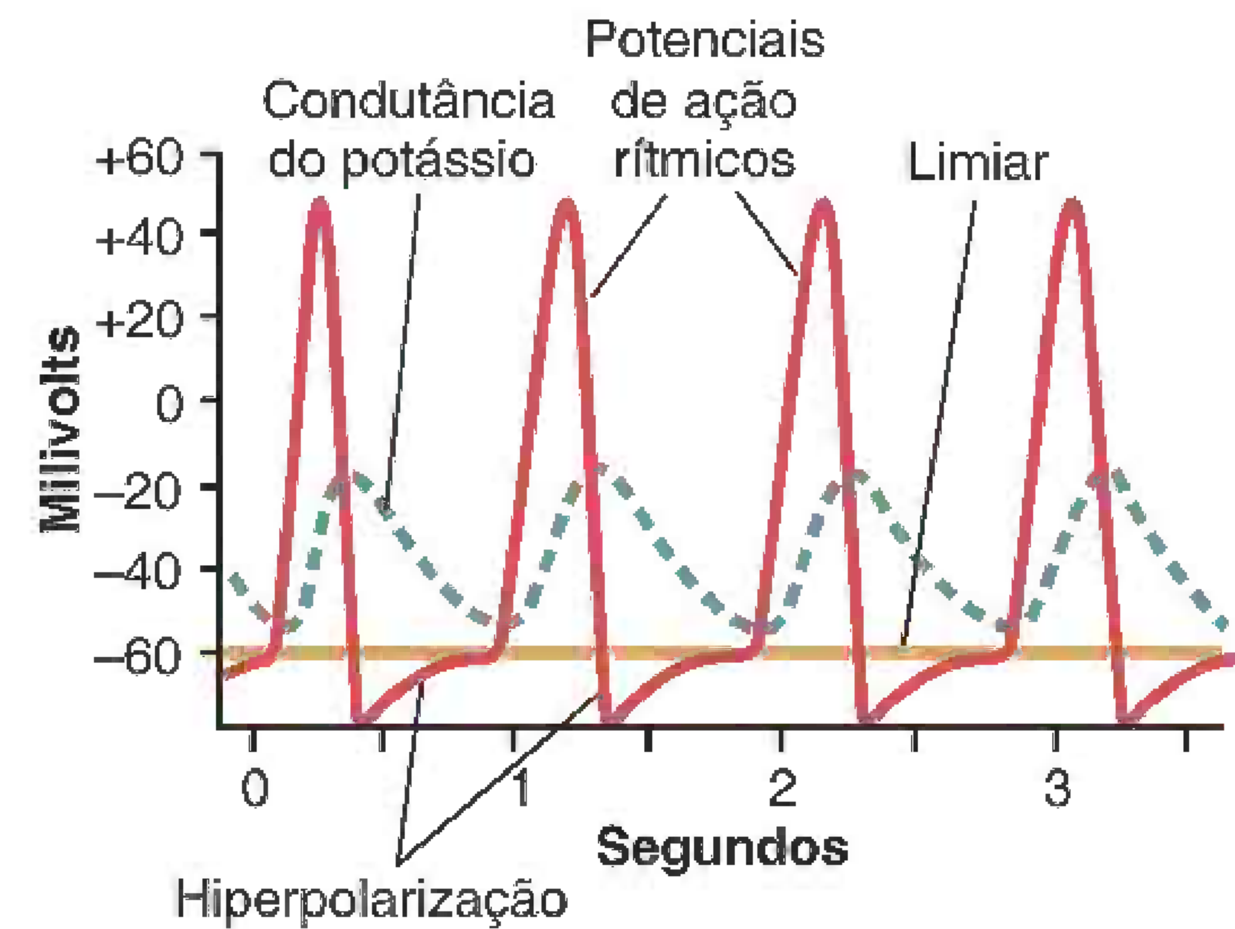



**Figura 5-14** Potenciais de ação rítmicos (em milivolts) semelhantes aos registrados no centro de controle rítmico do coração. Note suas relações com a condutância do potássio e com o estado de hiperpolarização.

sendo também responsável, em grande parte, pelo platô do potencial de ação.

O segundo fator que pode ser parcialmente responsável pelo platô é que a abertura dos canais de potássio regulados pela voltagem é mais lenta do que a usual, em geral só se abrindo de modo completo até o final do platô. Isso retarda o retorno do potencial de membrana a seu valor negativo normal de −80 a −90 milivolts.

## Ritmicidade de Alguns Tecidos Excitáveis — Descarga Repetitiva

Descargas repetitivas espontâneas ocorrem normalmente no coração, na maior parte dos músculos lisos, e em muitos neurônios do sistema nervoso central. Essas descargas rítmicas causam (1) o batimento ritmado do coração, (2) o peristaltismo rítmico dos intestinos e (3) alguns eventos neuronais, como o controle ritmado da respiração.

Quase todos os outros tecidos excitáveis podem descarregar repetitivamente se o limiar de excitabilidade dos tecidos celulares for suficientemente reduzido. Por exemplo, mesmo as fibras nervosas mais calibrosas e as fibras dos músculos esqueléticos que são normalmente muito estáveis descarregam de forma repetitiva quando colocadas em solução contendo a substância veratrina ou quando a concentração dos íons cálcio cai abaixo de valor crítico; em ambos os casos, elas aumentam a permeabilidade da membrana ao sódio.

**O Processo de Reexcitação Necessário para a Ritmicidade Espontânea.** Para que ocorra a ritmicidade espontânea, a membrana, mesmo em seu estado natural, deve ser suficientemente permeável aos íons sódio (ou aos íons cálcio e sódio, pelos canais lentos de cálcio-sódio) para permitir a despolarização automática da membrana. Assim, a Figura 5-14 mostra que o potencial de "repouso" da membrana no centro de controle do ritmo cardíaco é de somente −60 a −70 milivolts. Essa não é voltagem negativa suficiente para manter os canais de sódio e cálcio totalmente fechados. Por essa razão, a seguinte sequência ocorre: (1) alguns íons sódio e cálcio fluem para o interior; (2) isso aumenta a voltagem da membrana na direção positiva, o que aumenta ainda mais a permeabilidade da membrana; (3) ainda mais íons fluem para dentro, e (4) a permeabilidade aumenta mais e mais, até que o potencial de ação é gerado. Então, ao final do potencial de ação, a membrana se repolariza. Após outro retardo de alguns milissegundos ou segundos, a excitabilidade espontânea causa nova despolarização, e novo potencial de ação ocorre espontaneamente. Esse ciclo continua ininterruptamente, causando a excitação rítmica autoinduzida dos tecidos excitáveis.

Por que a membrana do centro de controle do coração não se despolariza imediatamente após ter se repolarizado, em vez de retardar, por quase um segundo, antes do início do próximo potencial de ação? A resposta pode ser encontrada pela observação da curva rotulada como "condutância do potássio" na Figura 5-14. Ela mostra que, perto do término de cada potencial de ação e persistindo por um breve período após, a membrana torna-se mais permeável aos íons potássio. O aumento do efluxo dos íons potássio transfere número enorme de cargas positivas para fora da membrana, deixando o interior da fibra muito mais negativo do que deveria acontecer. Essa condição continua por cerca de 1 segundo, após o término do potencial de ação antecedente, e desse modo desloca o potencial de membrana para valor mais próximo do potencial de Nernst para o potássio. Esse é o estado referido como *hiperpolarização,* mostrado também na Figura 5-14. Enquanto persistir esse estado, a autorreexcitação não vai ocorrer. Mas a condutância excessiva de potássio (e o estado de hiperpolarização) desaparece gradualmente, como mostrado na figura, depois que cada potencial de ação termina, permitindo então que o potencial de membrana aumente de novo até seu *limiar* de excitação. Então de repente ocorre novo potencial de ação e o processo acontece outra vez e assim por diante.

## Características Especiais da Transmissão dos Sinais nos Troncos Nervosos

**Fibras Nervosas Mielinizadas e Amielinizadas.** A Figura 5-15 mostra corte transversal de típico nervo pequeno, revelando muitas fibras nervosas calibrosas que constituem a maior parte da área desse corte transversal. Entretanto, olhar mais cuidadoso revela grande número de fibras muito delgadas localizadas entre as fibras mais grossas. As fibras calibrosas são *mielinizadas*, e as mais delgadas são *amielinizadas*. A maioria dos troncos nervosos contém cerca de duas vezes mais fibras amielinizadas do que fibras mielinizadas.

A Figura 5-16 mostra fibra mielinizada típica. A parte central da fibra é o *axônio*, e a membrana do axônio é a membrana que de fato conduz o potencial de ação. O axônio é cheio em sua parte central por *axoplasma*, que é líquido intracelular víscido. Em volta do axônio existe a *bainha de mielina*, que é frequentemente mais espessa que o próprio axônio. A cada 1 a 3 milímetros da extensão da bainha de mielina existe um *nodo de Ranvier*.

A bainha de mielina é depositada em torno do axônio pelas células de Schwann da seguinte maneira: a membrana das células de Schwann primeiro envolve o axônio. Em seguida, as células de Schwann giram muitas vezes em torno do axônio, formando camadas múltiplas de membrana celular de Schwann, contendo a substância lipídica *esfingomielina*. Essa substância é excelente isolante elétrico, reduzindo o fluxo iônico através da membrana por cerca de 5.000 vezes. Na junção entre duas células de Schwann sucessivas, ao longo do axônio, existe área não isolada, com comprimento de 2 a 3 *micrô*metros, por onde os íons ainda podem passar facilmente através da membrana do axônio, do líquido extracelular para o intracelular, dentro do axônio. Essa área forma o *nodo de Ranvier*.

**Condução "Saltatória" de Nodo a Nodo nas Fibras Mielinizadas.** Mesmo que quase nenhum íon possa fluir através das grossas bainhas de mielina dos nervos mielinizados, eles podem passar com facilidade através dos nodos de Ranvier. Assim, potenciais de ação *só ocorrem nos nodos de Ranvier*. Os potenciais de ação são então conduzidos de nodo para nodo, como mostra a Figura 5-17; esse tipo de condução é chamado *condução saltatória*. Ou seja, a corrente elétrica flui pelo líquido extracelular que circunda a parte externa da bainha de mielina, assim como pelo axoplasma dentro do axônio, de nodo a nodo, excitando os nodos sucessivos, um após o outro. Desse modo, os impulsos nervosos saltam ao longo da fibra nervosa, o que dá origem ao termo "saltatória".

A condução saltatória é de grande valor por duas razões. Primeira, ao fazer com que o processo de despolarização pule longos trechos ao longo do eixo da fibra nervosa, esse mecanismo aumenta a velocidade da transmissão nervosa nas fibras mielinizadas por cinco a 50 vezes. Segunda, a condução saltatória conserva energia para o axônio porque somente os nodos se despolarizam, permitindo talvez perda apenas de íons até 100 vezes menor da que seria necessária e, por conseguinte, requerendo metabolismo menos intenso para restabelecer as diferenças de concentração de sódio e potássio através da membrana, após série de impulsos nervosos.

Ainda outra característica da condução saltatória nas fibras mielinizadas mais grossas é a seguinte: o excelente isolamento produzido pela membrana de mielina e a redução de 50 vezes da capacitância dessa membrana permitem que a repolarização ocorra com transferência muito pequena de íons.

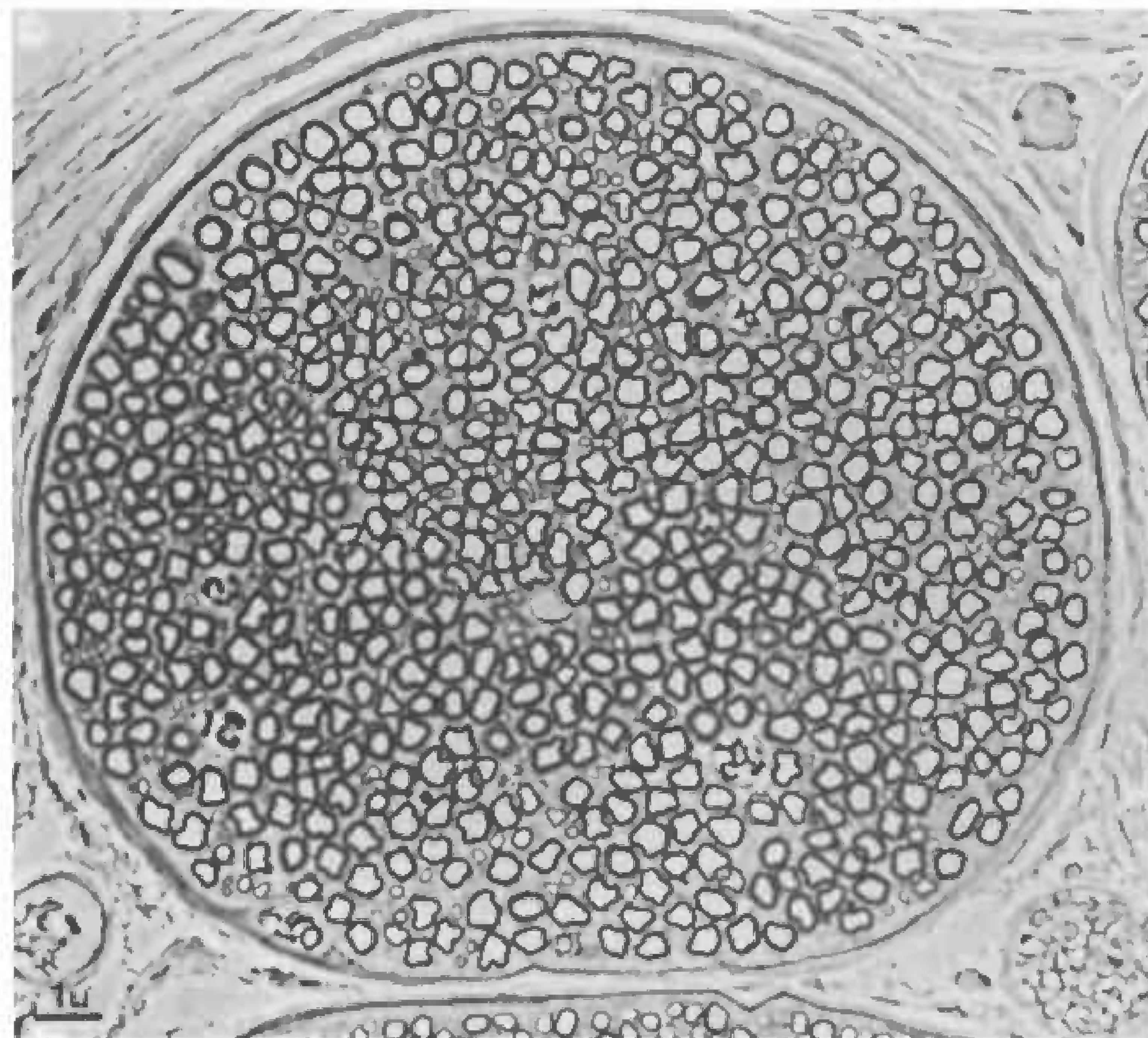


**Figura 5-15** Corte transversal de pequeno tronco nervoso contendo fibras mielinizadas e amielinizadas.

**Velocidade de Condução nas Fibras Nervosas.** A velocidade de condução dos potenciais de ação nas fibras nervosas varia do mínimo de 0,25 m/s nas fibras amielínicas mais delgadas, até o máximo de 100 m/s (o comprimento de um campo de futebol em um segundo) nas fibras mielinizadas mais calibrosas.

## Excitação — O Processo de Geração do Potencial de Ação

Basicamente, qualquer fator que promova a difusão de grande número de íons sódio para o interior da célula pode desencadear a abertura regenerativa automática dos canais de sódio. Isso pode resultar de distúrbio *mecânico* da membrana, de efeitos *químicos* na membrana, ou da passagem de *eletricidade* através da membrana. Todos esses são utilizados, em pontos distintos do corpo, para fazer surgir o potencial de ação muscular ou nervoso: a pressão mecânica para excitar as terminações sensoriais nervosas na pele, os neurotransmissores químicos para transmitir sinais de um neurônio para o próximo no cérebro, e a corrente elétrica para transmitir sinais entre as sucessivas células musculares no coração e no intestino. Para o propósito de compreender o processo da excitação, começaremos discutindo os princípios da estimulação elétrica.

**Excitação da Fibra Nervosa por um Eletrodo Metálico com Carga Negativa.** O meio usual para excitar um nervo ou músculo nos laboratórios experimentais é aplicar eletricidade à superfície do nervo ou do músculo, por meio de dois pequenos eletródios, um dos quais tem carga negativa e o outro carga positiva. Quando isso é feito, a membrana excitável é estimulada no eletródio negativo.

A causa desse efeito é a seguinte: lembre-se de que o potencial de ação é iniciado pela abertura dos canais de sódio regulados pela voltagem. Posteriormente, maior número desses canais é aberto pela redução da voltagem elétrica normal de repouso através da membrana. Isto é, a corrente negativa do eletródio diminui a voltagem do lado de fora da membrana até valor negativo próximo à voltagem do poten-

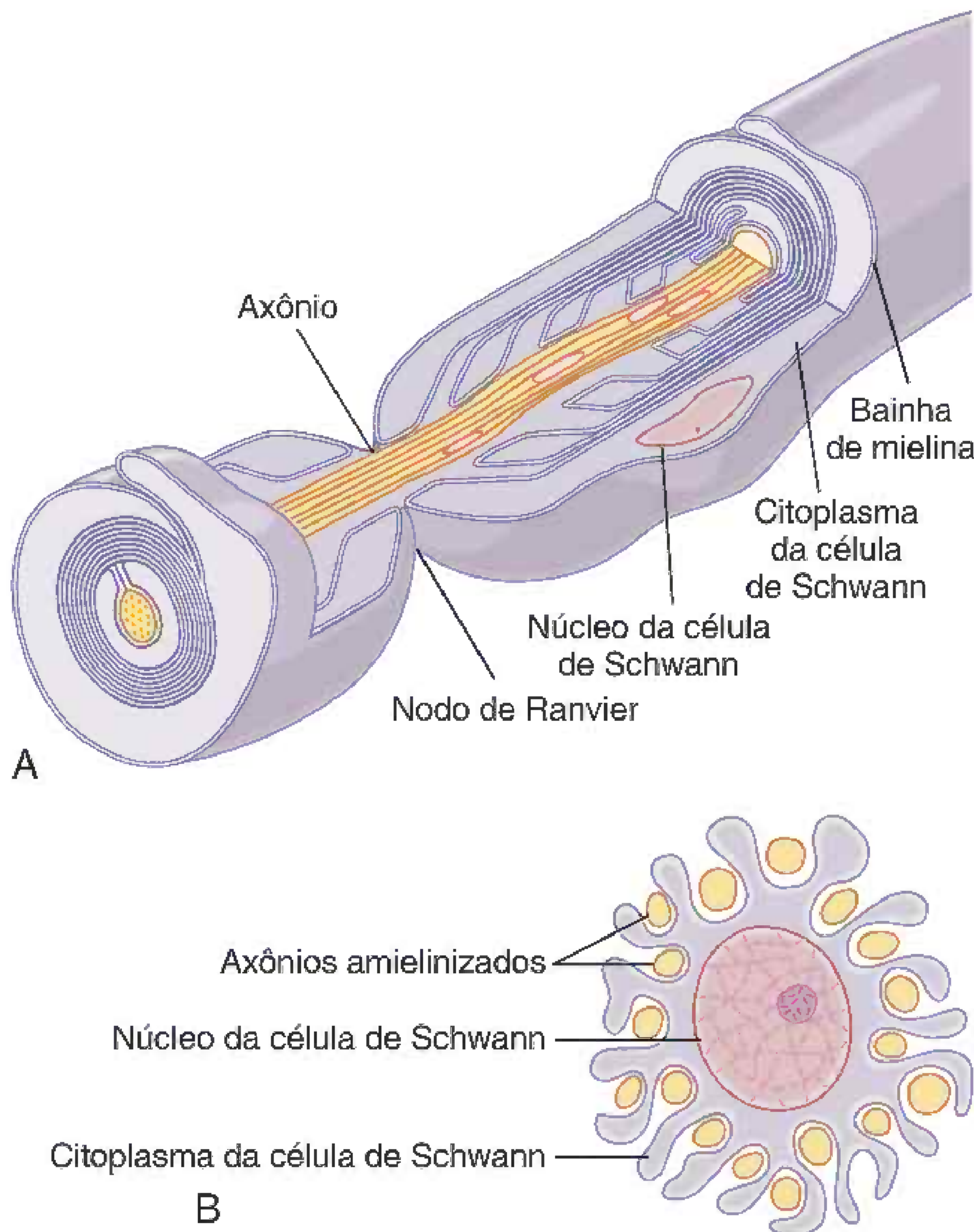



**Figura 5-16** Função da célula de Schwann no isolamento das fibras nervosas. *A*, Revestimento da membrana da célula de Schwann, em torno de um axônio calibroso para formar a bainha de mielina da fibra nervosa mielinizada. *B*, Revestimento parcial da membrana e do citoplasma da célula de Schwann em torno de várias fibras nervosas amielinizadas (mostrado em corte transversal). (*A*, Modificado de Leeson TS, Leeson R: Histology. Philadelphia: WB Saunders,1979.)

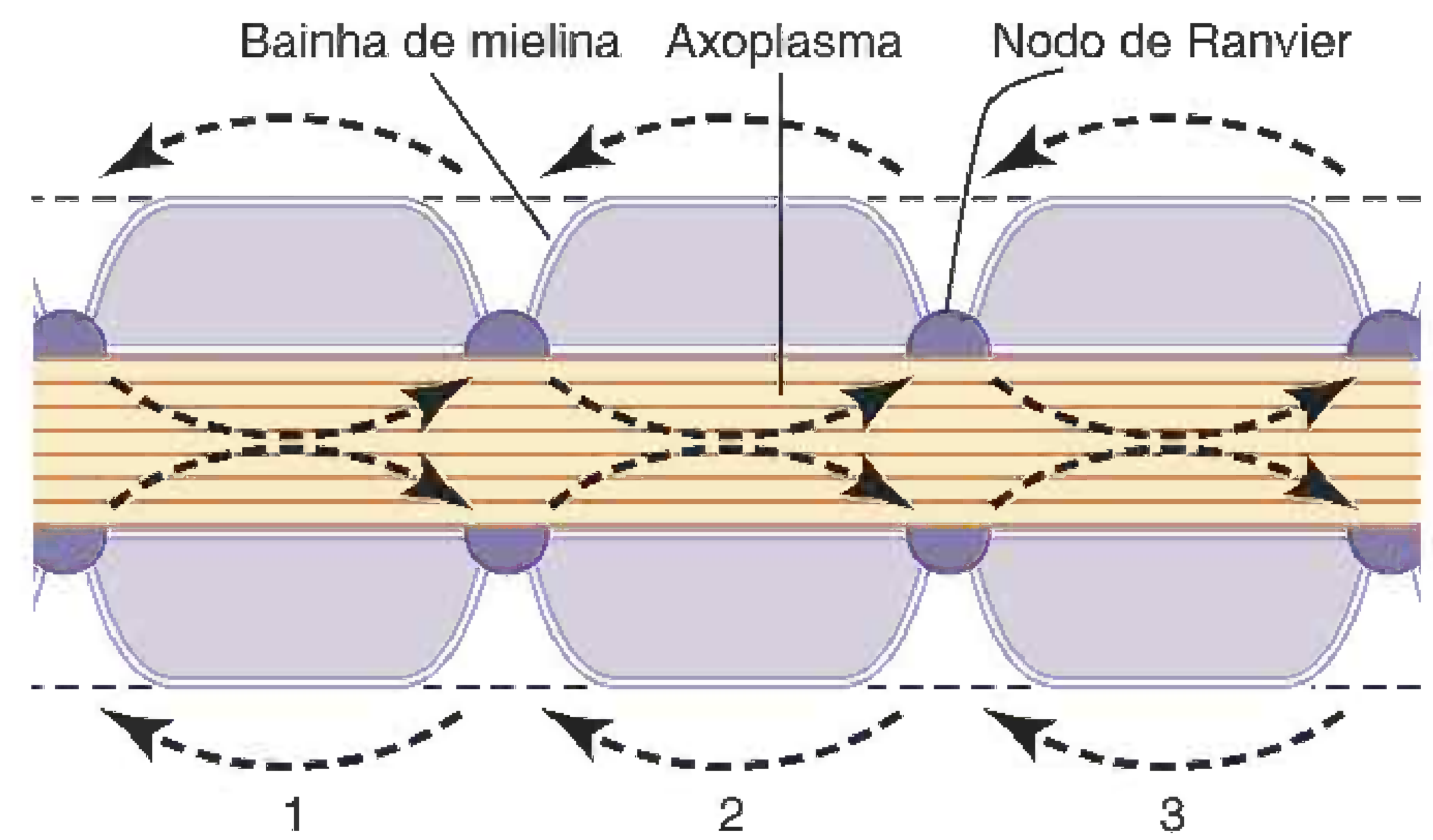



**Figura 5-17** Condução saltatória pelo axônio mielinizado. O fluxo de corrente elétrica de nodo a nodo é indicado pelas setas.

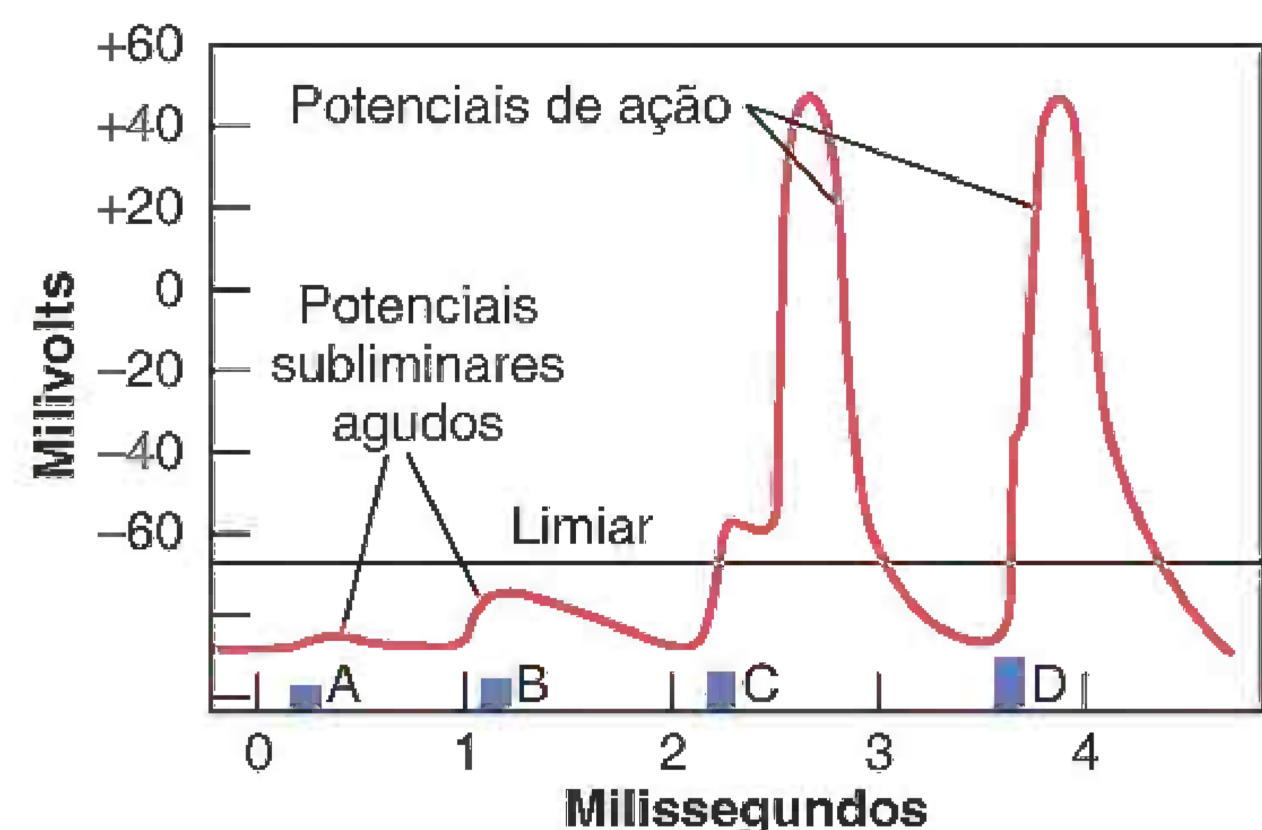



**Figura 5-18** Efeito de voltagens crescentes do estímulo para produzir um potencial de ação. Note o desenvolvimento de "potenciais sublimiares agudos" quando os estímulos estão abaixo do valor limiar necessário para produzir um potencial de ação.

cial negativo dentro da fibra. Isso reduz a voltagem elétrica através da membrana, permitindo que os canais de sódio se abram, resultando no potencial de ação. De modo contrário, no eletródio positivo, a injeção de cargas positivas no lado externo da membrana nervosa aumenta a diferença de voltagem através da membrana em vez de reduzi-la. Isso causa o estado de hiperpolarização que na verdade diminui a excitabilidade da fibra, em vez de causar o potencial de ação.

**O Limiar para a Excitação e o "Potencial Local Agudo".** Estímulo negativo fraco pode não ser suficiente para excitar a fibra. Todavia, quando a voltagem do estímulo é aumentada, atinge-se valor no qual ocorre excitação. A Figura 5-18 mostra o efeito de estímulos aplicados sucessivamente, de intensidade progressivamente crescente. Um estímulo muito fraco no ponto A faz com que o potencial de membrana varie de −90 para −85 milivolts, mas essa não é a alteração suficiente para que o processo regenerativo automático do potencial de ação se desenvolva. No ponto B, o estímulo é maior mas de novo a intensidade ainda não é suficiente. Contudo, esse estímulo modifica o potencial de membrana local, por período de 1 milissegundo ou mais após esses dois estímulos fracos. Essas alterações dos potenciais locais são referidas como *potenciais locais agudos*, e quando deixam de desencadear o potencial de ação, elas são designadas como *potenciais subliminares agudos*.

No ponto C da Figura 5-18, o estímulo é ainda mais intenso. Agora o potencial local atingiu nitidamente o nível necessário para a produção do potencial de ação, conhecido por *nível limiar*, mas o potencial de ação só ocorre após pequeno "período latente". No ponto D, o estímulo é ainda mais forte, o potencial agudo local é também mais intenso, e o potencial de ação ocorre em menos tempo do que o período latente.

Assim, essa figura mostra que até mesmo estímulos muito fracos causam alteração local do potencial da membrana, mas a amplitude do potencial local deve aumentar até o nível limiar para que seja produzido o potencial de ação.

### "Período Refratário" após o Potencial de Ação, durante o Qual um Novo Estímulo não Pode Ser Evocado

Novo potencial de ação não pode ocorrer na fibra excitável enquanto a membrana ainda estiver despolarizada pelo potencial de ação precedente. A razão para isso é que logo após o potencial de ação ser desencadeado, os canais de sódio (ou canais de cálcio, ou ambos) ficam inativos, e qualquer quantidade de sinal excitatório aplicado a esses canais nesse momento não vai abrir as comportas de inativação. A única condição que permitirá sua reabertura é o retorno do potencial de membrana ao valor original, ou próximo disso, do potencial de repouso da membrana. Então, em pequena fração de segundo, as comportas de inativação dos canais se abrem, e novo potencial de ação pode ser iniciado.

O período durante o qual o segundo potencial de ação não pode ser produzido mesmo com estímulo muito intenso é designado como *período refratário absoluto*. Esse período para as fibras nervosas mielinizadas mais calibrosas é de cerca de 1/2.500 segundo. Portanto, pode-se prontamente calcular que esse tipo de fibra pode transmitir cerca de no máximo 2.500 impulsos por segundo.

**Inibição da Excitabilidade — "Estabilizadores" e Anestésicos Locais**

Em contraste com os fatores que aumentam a excitabilidade nervosa, ainda outros, conhecidos como *fatores estabilizadores da membrana, podem diminuir a excitabilidade*. Por exemplo, *alta concentração de íons cálcio no líquido extracelular* diminui a permeabilidade para os íons sódio, ao mesmo tempo reduzindo a excitabilidade. Por essa razão, os íons cálcio são ditos serem "estabilizadores".

**Anestésicos Locais.** Entre os estabilizadores mais importantes estão as muitas substâncias usadas clinicamente como anestésicos locais, incluindo a *procaína* e a *tetracaína*. A maioria desses agentes atua diretamente sobre as comportas de ativação dos canais de sódio, dificultando de forma muito acentuada a abertura dessas comportas, e, desse modo, reduzindo a excitabilidade da membrana. Quando a excitabilidade tiver diminuído de modo que a proporção entre a *intensidade do potencial de ação e o limiar da excitabilidade* (conhecida como o "fator de segurança") fique reduzida para menos de 1,0, os impulsos nervosos deixam de passar pelos nervos anestesiados.

## Registro dos Potenciais de Membrana e dos Potenciais de Ação

**O Osciloscópio de Raios Catódicos.** No começo deste capítulo, destacamos que o potencial de membrana varia de forma extremamente rápida durante o curso do potencial de ação. Na verdade, a maior parte do complexo do potencial de ação, nas fibras nervosas mais grossas, ocorre em menos de 1/1.000 segundo. Em algumas figuras deste capítulo, mostrou-se medidor elétrico registrando essas alterações do potencial. Entretanto, deve ser compreendido que qualquer medidor capaz de registrar a grande maioria dos potenciais de ação deve ser capaz de responder extremamente rápido. Para objetivos práticos, o único tipo comum de medidor capaz de responder corretamente às rápidas variações do potencial de membrana é o osciloscópio de raios catódicos.

A Figura 5-19 mostra os componentes básicos do osciloscópio de raios catódicos. O tubo de raios catódicos é composto basicamente por um *canhão de elétrons* e por *tela fluorescente* contra a qual os elétrons são disparados. Onde os elétrons atingem a superfície da tela, o material fluorescente brilha. Caso o feixe de elétron seja movido pela tela, o local da luz brilhante também se movimenta e traça linha fluorescente na tela.

Além do canhão de elétrons e da superfície fluorescente, o tubo de raios catódicos contém dois conjuntos de placas eletricamente carregadas — um conjunto posicionado nos dois lados do feixe de elétron e o outro conjunto posicionado acima e abaixo desse feixe. Um circuito eletrônico de controle apropriado modifica a voltagem dessas placas, de forma que o feixe de elétron possa ser deslocado para cima e para baixo, em resposta aos sinais elétricos vindos dos eletródios de registro nos nervos. O feixe de elétrons também varre horizontalmente a tela com velocidade constante, determinada por circuito eletrônico interno do osciloscópio. Esse conjunto produz o registro na face do tubo de raios catódicos na figura, fornecendo uma linha de tempo no eixo horizontal e a variação da voltagem dos eletródios dos nervos mostrada no eixo vertical. Note que na extremidade esquerda do registro ocorre o pequeno *artefato do estímulo* causado pelo estímulo elétrico, usado para desencadear o potencial de ação nervoso. Em seguida, para a direita, aparece o registro do potencial de ação propriamente dito.

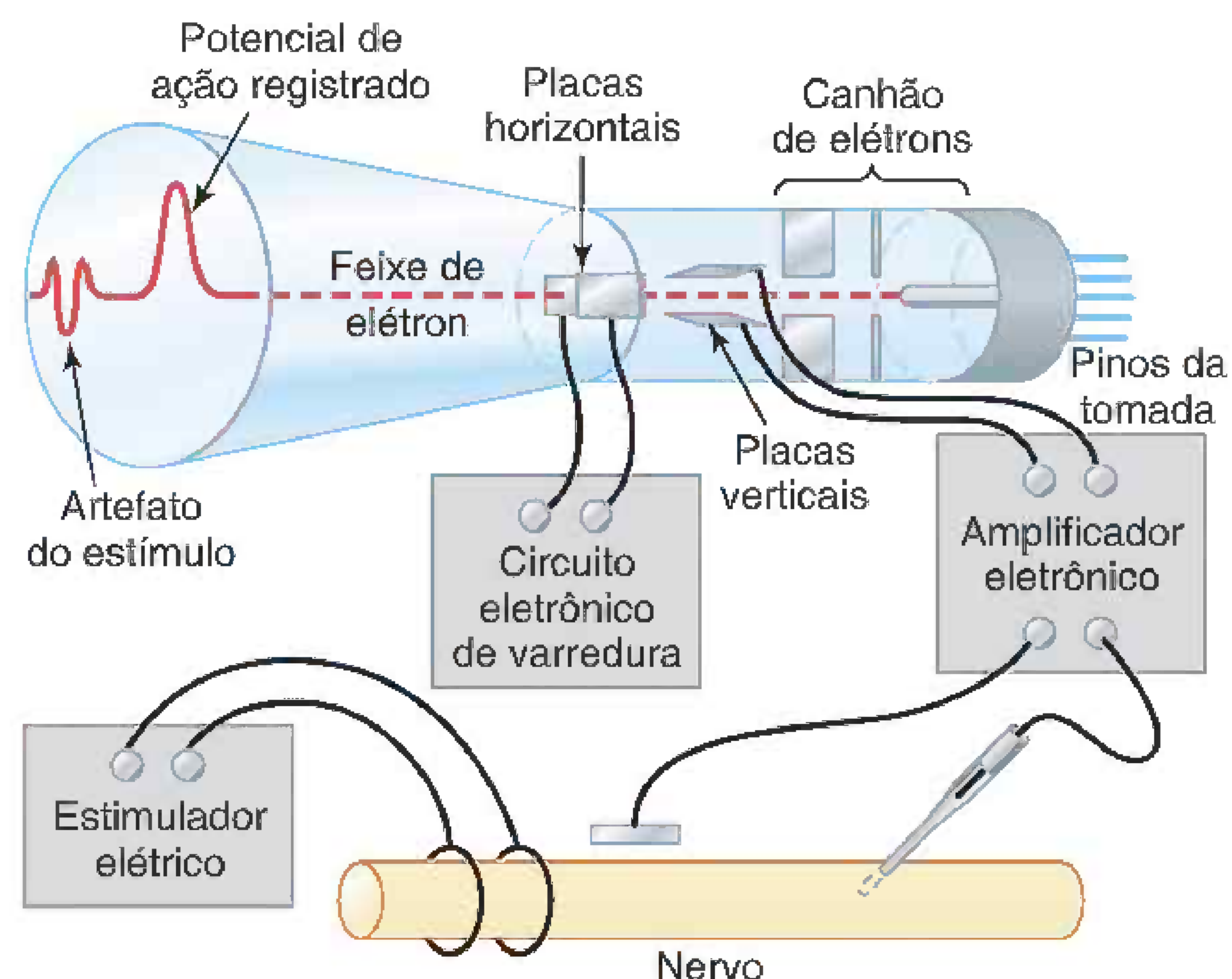



**Figura 5-19** Osciloscópio de raios catódicos para registro de potenciais de ação transitórios.

## Referências

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 3, New York, 2008, Garland Science.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function, *Physiol Rev* 89:847, 2009.

Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: Cation-chloride cotransporters and neuronal function, *Neuron* 61:820, 2009.

Dai S, Hall DD, Hell JW: Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels, *Physiol Rev* 89:411, 2009.

Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J Physiol (Lond)* 117:500, 1952.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, *Physiol Rev* 84:431, 2004.

Luján R, Maylie J, Adelman JP: New sites of action for GIRK and SK channels, *Nat Rev Neurosci* 10:475, 2009.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.

Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels, *Physiol Rev* 83:117, 2003.

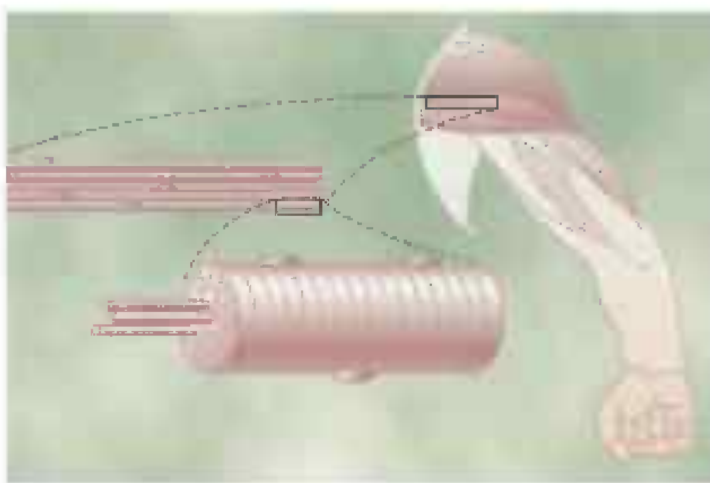
Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier, *Nat Rev Neurosci* 12:968, 2003.

Schafer DP, Rasband MN: Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier, *Curr Opin Neurobiol* 16:508, 2006.

Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons, *Physiol Rev* 88:1407, 2008

CAPÍTULO 6

# Contração do Músculo Esquelético



Cerca de 40% do corpo é composto por músculo esquelético, e talvez outros 10% por músculo liso e cardíaco. Alguns dos princípios básicos da contração se aplicam a todos esses diferentes tipos de músculos. Neste capítulo, a função do músculo esquelético é considerada como tema principal; as funções específicas do músculo liso são discutidas no Capítulo 8, e as do músculo cardíaco, no Capítulo 9.

## Anatomia Fisiológica do Músculo Esquelético

### Fibra do Músculo Esquelético

A Figura 6-1 mostra a organização do músculo esquelético, demonstrando que todos esses músculos são compostos por numerosas fibras, com diâmetro de 10 a 80 micrômetros. Cada uma dessas fibras é formada por subunidades sucessivamente ainda menores, também mostradas na Figura 6-1 e descritas nos parágrafos seguintes.

Na maioria dos músculos esqueléticos, cada fibra se prolonga por todo o comprimento do músculo. Exceto por 2% das fibras, cada uma em geral é inervada por apenas uma terminação nervosa, situada perto do meio da fibra.

**O Sarcolema É a Membrana Delgada que Reveste a Fibra Muscular Esquelética.** O sarcolema é a membrana celular da fibra muscular. O sarcolema consiste de verdadeira membrana celular, chamada *membrana plasmática*, e com revestimento de fina camada de material polissacarídeo contendo muitas fibrilas colágenas delgadas. Em cada extremidade da fibra muscular, essa camada superficial do sarcolema funde-se com uma fibra do tendão. A fibra do tendão, por sua vez, se agrupa em feixes para formar os tendões dos músculos que se inserem nos ossos.

**Miofibrilas São Compostas por Filamentos de Actina e de Miosina.** Cada fibra muscular contém centenas a milhares de *miofibrilas*, demonstradas pelos pequenos pontos abertos no corte transversal da Figura 6-1*C*. Cada miofibrila (Fig. 6-1*D* e *E*) é composta por cerca de 1.500 *filamentos de miosina* adjacentes e por 3.000 *filamentos de actina*, longas moléculas de proteínas polimerizadas responsáveis pelas contrações reais musculares. Isso pode ser visto no corte longitudinal da micrografia eletrônica da Figura 6-2 e representado diagramaticamente na Figura 6-1, partes *E* a *L*. Os filamentos mais espessos nesse diagrama são *miosina*, e os filamentos mais finos são *actina*.

Note na Figura 6-1*E* que os filamentos de miosina e actina estão parcialmente interdigitados, fazendo com que a miofibrila alterne faixas escuras e claras, como ilustrado na Figura 6-2. As faixas claras só contêm filamentos de actina, sendo conhecidas como *faixas I*, por serem *isotrópicas* à luz polarizada. As faixas escuras contêm filamentos de miosina, assim como as extremidades dos filamentos de actina, onde se superpõem aos de miosina, sendo chamadas de *faixas A*, por serem *anisotrópicas* à luz polarizada. Note, também, as pequenas projeções laterais dos filamentos de miosina na Figura 6-1*E* e *L*. Essas projeções são as *pontes cruzadas*. E são as interações entre os filamentos de actina e as pontes cruzadas que causam as contrações.

A Figura 6-1*E* mostra também que as extremidades dos filamentos de actina estão ligadas ao chamado *disco Z*. Desse disco, esses filamentos se estendem em ambas as direções para se interdigitarem com os filamentos de miosina. O disco Z composto por proteína filmentosa diferente dos filamentos de actina e miosina cruza transversalmente toda a miofibrila e igualmente de forma transversa de miofibrila para miofibrila, conectando as miofibrilas umas às outras, por toda fibra muscular. Por essa razão, a fibra muscular, em sua espessura, apresenta faixas claras e escuras, como o fazem as miofibrilas individuais. Essas faixas dão aos músculos esqueléticos e cardíacos sua aparência estriada.

O segmento da miofibrila (ou de toda a fibra muscular) situado entre dois discos Z sucessivos é referido como *sarcômero*. Quando a fibra muscular está contraída, como mostra a parte inferior da Figura 6-5, o comprimento do sarcômero é de cerca de 2 micrômetros. Nesse comprimento, os filamentos de actina se sobrepõem com-

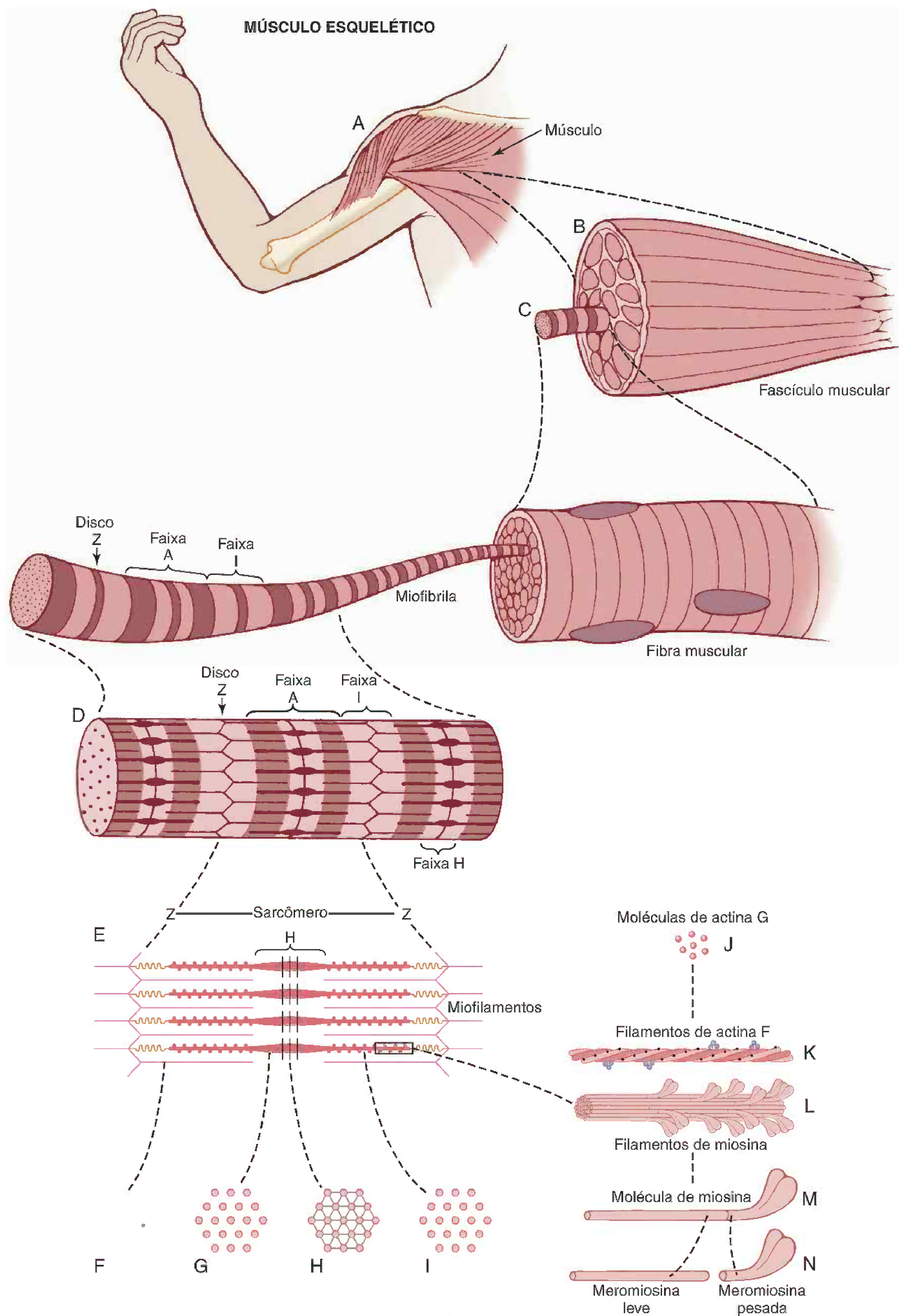



**Figura 6-1** Organização do músculo esquelético do nível macroscópio ao molecular. As letras *F*, *G*, *H* e *I* são cortes transversais nos níveis indicados.

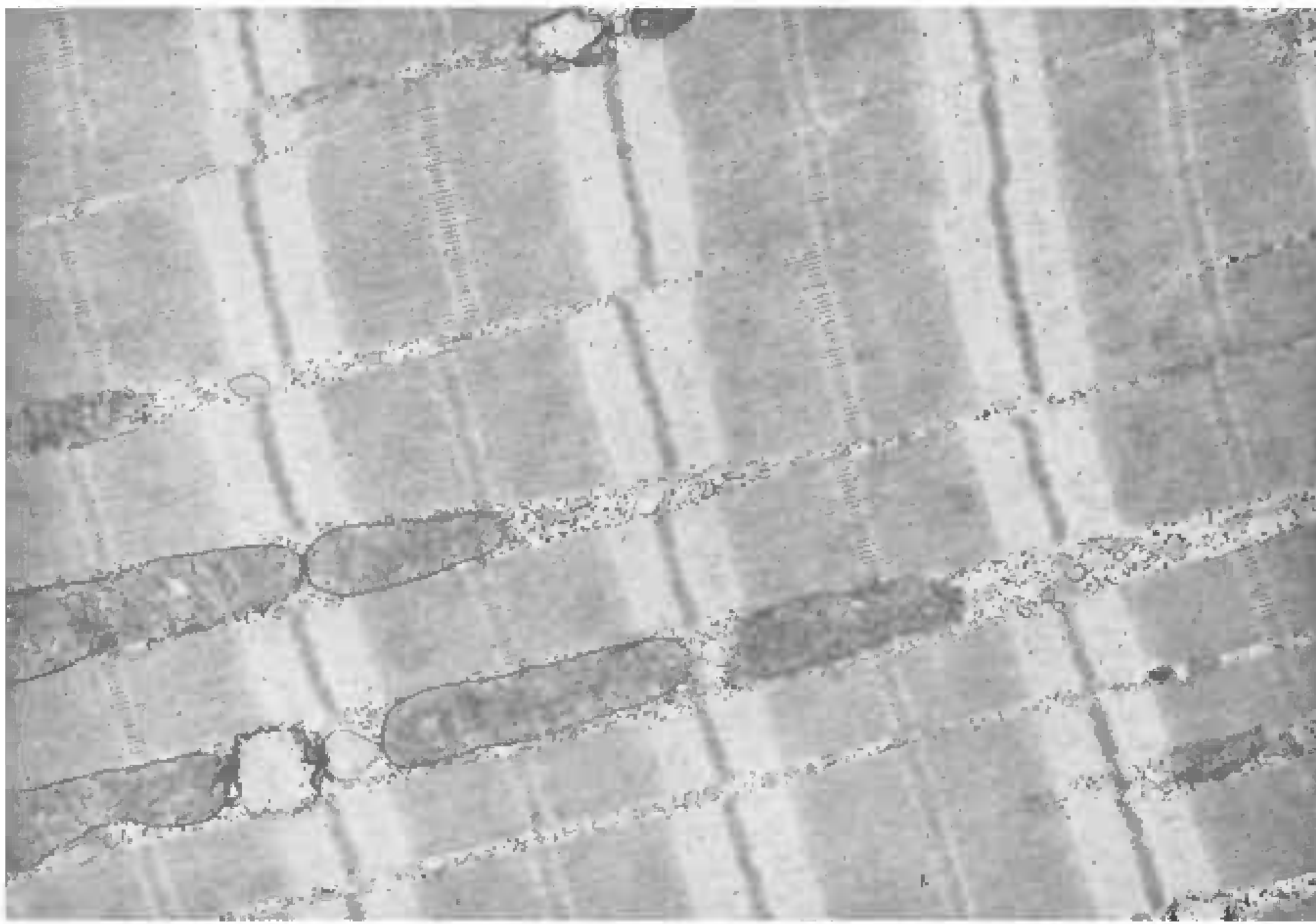


**Figura 6-2** Micrografia eletrônica das miofibrilas musculares mostrando detalhadamente a organização dos filamentos de actina e miosina. Note as mitocôndrias situadas entre as miofibrilas. (De Fawcet DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)

pletamente aos filamentos de miosina, e as pontas dos filamentos de actina estão quase começando a se sobrepor. Será visto adiante que nesse comprimento o músculo é capaz de gerar sua força máxima de contração.

**Moléculas Filamentosas de Titina Mantêm os Filamentos de Miosina em seus Lugares.** O posicionamento lado a lado dos filamentos de miosina e actina é difícil de ser mantido. Essa manutenção é realizada pelo grande número de moléculas filamentares da proteína chamada *titina* (Fig. 6-3). Cada molécula de titina tem peso molecular de cerca de 3 milhões, o que faz dela a maior molécula de proteína no corpo. Também por ser filamentar é *muito flexível*. Essa flexibilidade das moléculas de titina atua como arcabouço que mantém os filamentos de miosina e actina em seus lugares, de modo que a maquinaria contrátil possa entrar em ação. Uma extremidade da molécula de titina é elástica, estando fixada ao disco Z, atuando como mola e variando seu comprimento conforme o sarcômero contrai e relaxa. A outra parte da molécula de titina a ancora nos filamentos grossos de miosina. A própria molécula de titina também parece

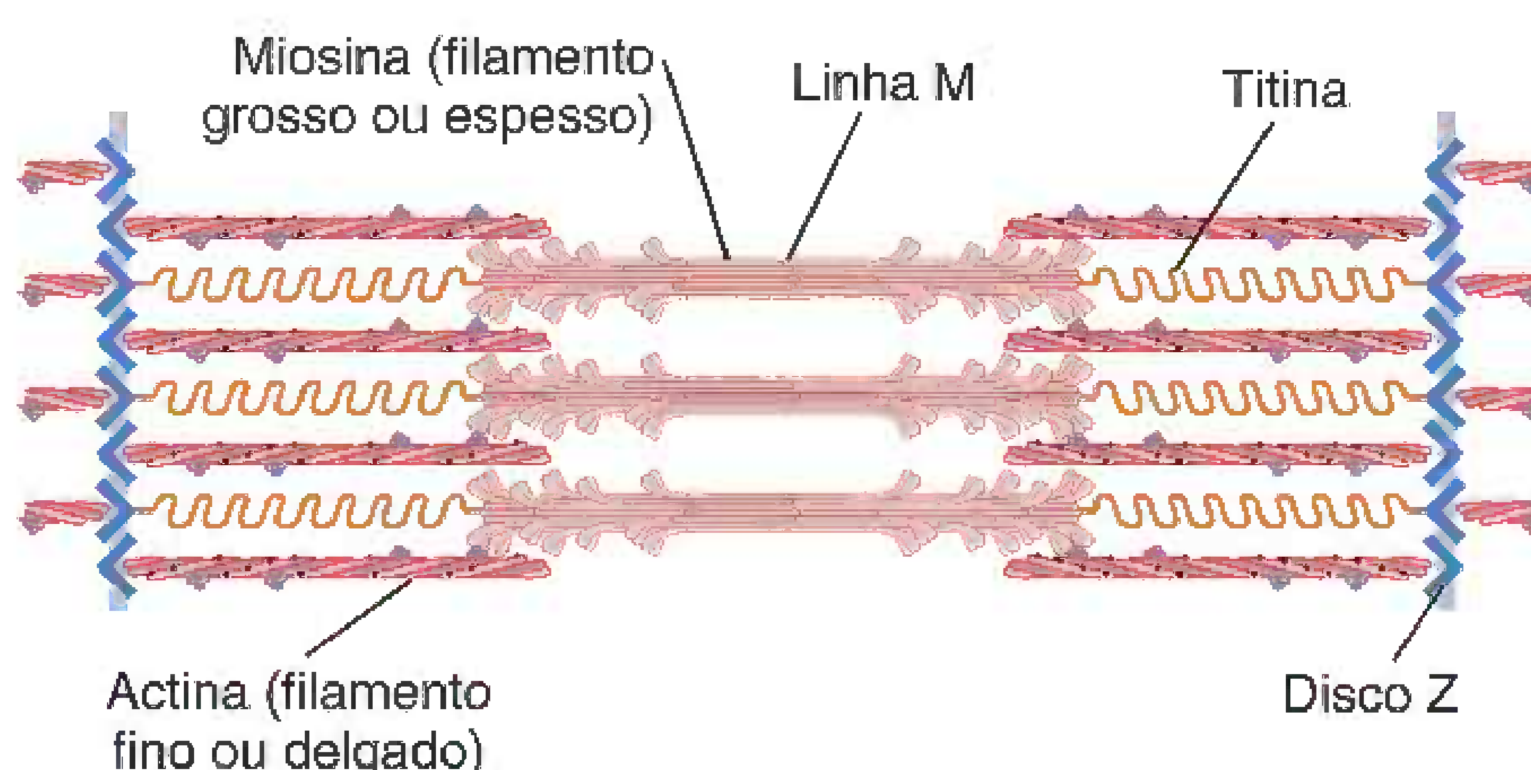



**Figura 6-3** Organização das proteínas no sarcômero. Cada molécula de titina se estende do *disco Z* até a *linha M*. Parte da molécula de titina está intimamente associada ao filamento grosso de miosina, enquanto o resto da molécula é flexível e varia seu comprimento com a contração e o relaxamento do sarcômero.

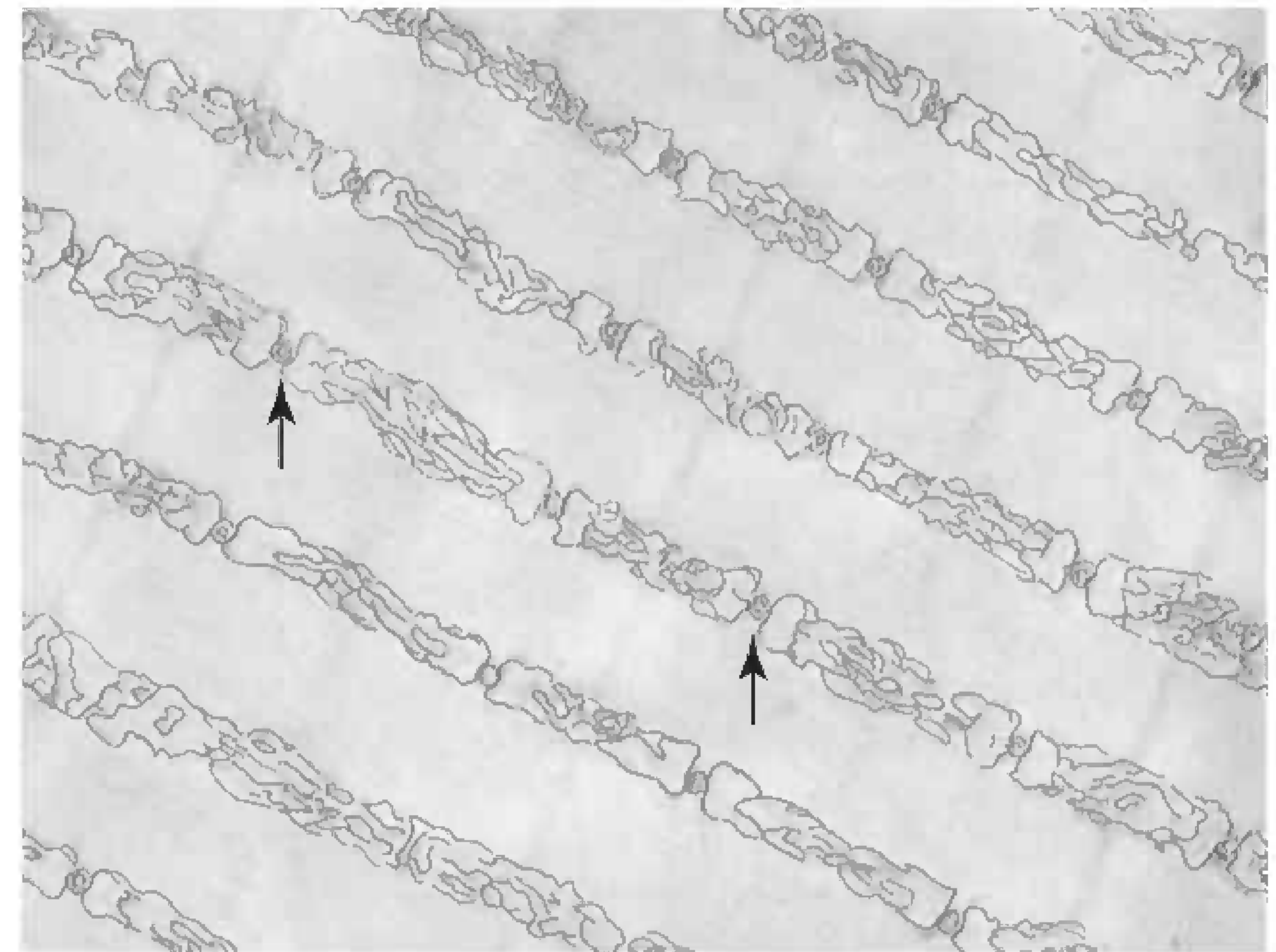


**Figura 6-4** Retículo sarcoplasmático nos espaços extracelulares entre as miofibrilas mostrando o sistema longitudinal, paralelo às miofibrilas. São mostrados também em corte transversal os túbulos T (*setas*) que levam ao exterior da membrana das fibras e que são importantes condutores do sinal elétrico para o interior da fibra muscular. (De Fawcet DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)

servir como molde para a formação inicial de partes dos filamentos contráteis do sarcômero, em especial para os filamentos de miosina.

**O Sarcoplasma É o Líquido Intracelular Entre as Miofibrilas.** As numerosas miofibrilas de cada fibra muscular ficam em suspensão, lado a lado, na fibra muscular. Os espaços entre as miofibrilas são preenchidos pelo líquido intracelular conhecido como *sarcoplasma*, contendo grande quantidade de potássio, magnésio e fosfato, além de múltiplas enzimas proteicas. Também está presente nessa substância número imenso de *mitocôndrias*, situadas paralelas às miofibrilas. Elas fornecem às miofibrilas que se contraem grande quantidade de energia, na forma de trifosfato e adenosina (ATP), formado pelas mitocôndrias.

**O Retículo Sarcoplasmático É o Retículo Endoplasmático Especializado do Músculo Esquelético.** Também no sarcoplasma circundando as miofibrilas de cada fibra muscular existe retículo extenso (Fig. 6-4), referido como *retículo sarcoplasmático*. Esse retículo tem organização especial que é extremamente importante para o controle da contração muscular, como discutido no Capítulo 7. Os tipos de fibras musculares com contração muito rápida apresentam retículos sarcoplasmáticos especialmente muito extensos.

## Mecanismo Geral da Contração Muscular

O início e a execução da contração muscular ocorrem nas seguintes etapas:

1. Os potenciais de ação cursam pelo nervo motor até suas terminações nas fibras musculares.

2. Em cada terminação, o nervo secreta pequena quantidade da substância neurotransmissora *acetilcolina*.
3. A acetilcolina age em área local da membrana da fibra muscular para abrir múltiplos canais de cátion, "regulados pela acetilcolina", por meio de moléculas de proteína que flutuam na membrana.
4. A abertura dos canais regulados pela acetilcolina permite a difusão de grande quantidade de íons sódio para o lado interno da membrana das fibras musculares. Isso causa despolarização local que, por sua vez, produz a abertura de canais de sódio, dependentes da voltagem. Isso desencadeia o potencial de ação na membrana.
5. O potencial de ação se propaga por toda a membrana da fibra muscular do mesmo modo como o potencial de ação cursa pela membrana das fibras nervosas.
6. O potencial de ação despolariza a membrana muscular, e grande parte da eletricidade do potencial de ação flui pelo centro da fibra muscular. Aí, ela faz com que o retículo sarcoplasmático libere grande quantidade de íons cálcio armazenados nesse retículo.
7. Os íons cálcio ativam as forças atrativas entre os filamentos de miosina e actina, fazendo com que deslizem ao lado um do outro, que é o processo contrátil.
8. Após fração de segundo, os íons cálcio são bombeados de volta para o retículo sarcoplasmático pela bomba de $Ca^{++}$ da membrana, onde permanecem armazenados até que novo potencial de ação muscular se inicie; essa remoção dos íons cálcio das miofibrilas faz com que a contração muscular cesse.

Agora será descrito o mecanismo molecular do processo de contração muscular.

## Mecanismo Molecular da Contração Muscular

**Mecanismo de Deslizamento dos Filamentos da Contração Muscular.** A Figura 6-5 demonstra o mecanismo básico da contração muscular. Ela mostra o estado relaxado de um sarcômero (na parte superior) e o estado contraído (na parte inferior). No estado relaxado, as extremidades dos filamentos de actina que se estendem de dois discos Z sucessivos mal se sobrepõem. Inversamente, no estado contraído, esses filamentos de actina são tracionados por entre os filamentos de miosina, de forma que suas extremidades se sobrepõem, umas às outras, em sua extensão máxima. Também os discos Z foram tracionados pelos filamentos de actina até as extremidades dos filamentos de miosina. Desse modo, a contração muscular ocorre por *mecanismo de deslizamento dos filamentos.*

Mas, o que faz com que os filamentos de actina deslizem por entre os filamentos de miosina? Isso resulta da força gerada pela interação das pontes cruzadas dos filamentos de miosina com os filamentos de actina. Em condições de repouso, essas forças estão inativas. Mas quando um potencial de ação passa pela fibra muscular ele faz com que o retículo sarcoplasmático libere grande quantidade de íons cálcio, que rapidamente circulam pelas miofibrilas. Os íons cálcio, por sua vez, ativam as forças entre os filamentos de miosina e de actina, e a contração se inicia. Mas, energia é necessária para que o processo de contração continue. Essa energia deriva das ligações de alta energia da molécula de ATP que é degradada ao difosfato de adenosina (ADP) para liberar energia. Nas próximas seções, descrevemos o que é conhecido sobre os detalhes desse processo molecular de contração.

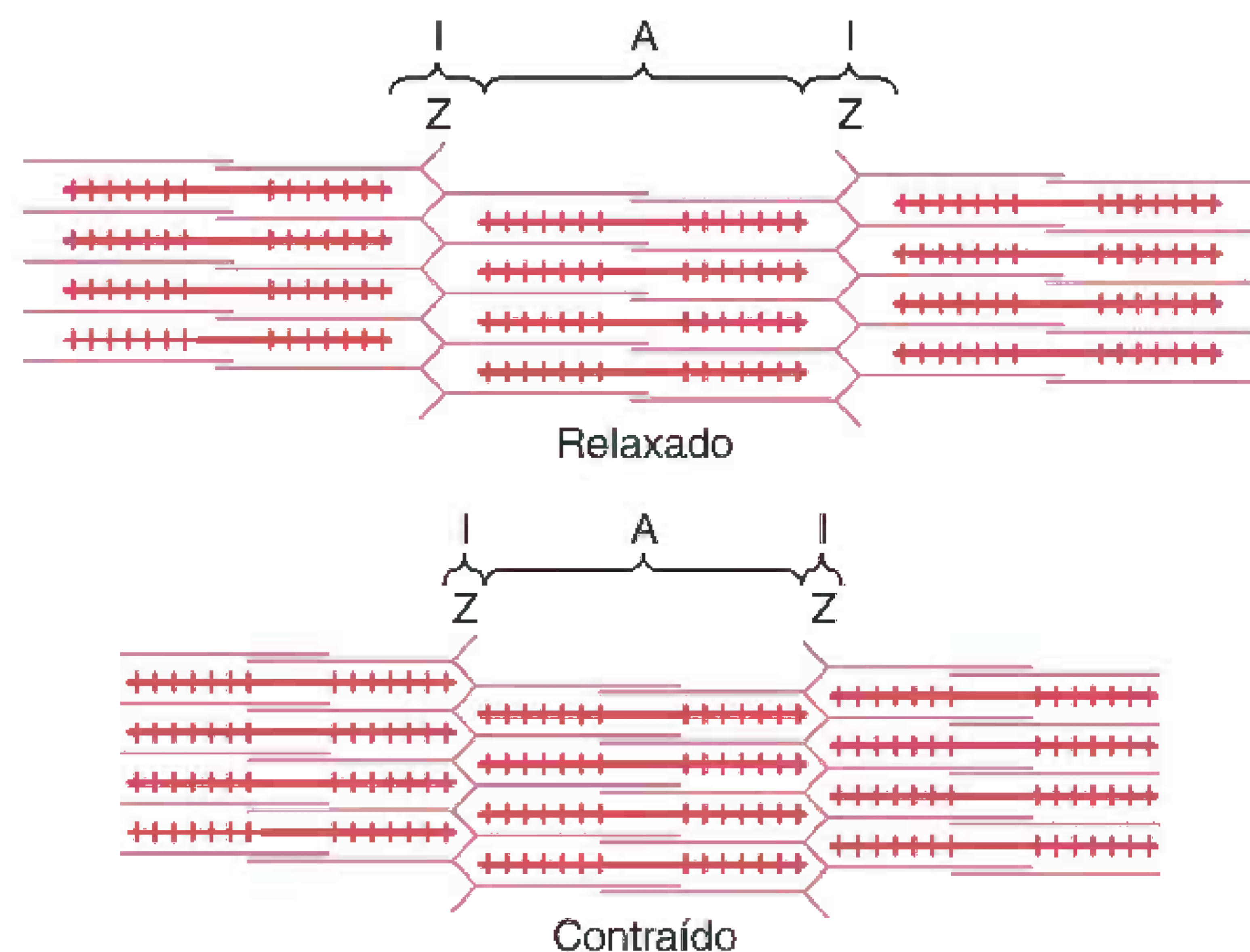


**Figura 6-5** Estados contraídos e relaxados da miofibrila mostrando (*acima*) o deslizamento dos filamentos de actina (*rosa*), pelos espaços entre os filamentos de miosina (*vermelho*) e (*abaixo*) puxando as membranas Z umas contra as outras.

### Características Moleculares dos Filamentos Contráteis

**Os Filamentos de Miosina São Compostos por Múltiplas Moléculas de Miosina.** Cada uma das moléculas de miosina, mostradas na Figura 6-6*A*, tem peso molecular em torno de 480.000. A Figura 6-6*B* mostra uma molécula isolada; a Figura 6-6*B* mostra a disposição de muitas moléculas para formar os filamentos de miosina, bem como a interação desses filamentos com um dos lados das extremidades de dois filamentos de actina.

A *molécula de miosina* (Fig. 6-6*A*) é composta por seis cadeias polipeptídicas — duas *cadeias pesadas*, cada uma com peso molecular em torno de 200.000, e quatro *cadeias leves*, com peso molecular em torno de 20.000 cada. As duas cadeias pesadas se espiralam uma com a outra, para formar dupla hélice, chamada *cauda* ou *haste* da molécula de miosina. Uma ponta de cada uma dessas cadeias é dobrada para um dos lados, formando a estrutura polipeptídica globular chamada *cabeça* da miosina. Assim, existem duas cabeças livres na extremidade livre da molécula de miosina de dupla hélice. As quatro cadeias leves também fazem parte da cabeça da miosina, duas para cada cabeça. Essas cadeias leves ajudam a regular o funcionamento da cabeça durante a contração muscular.

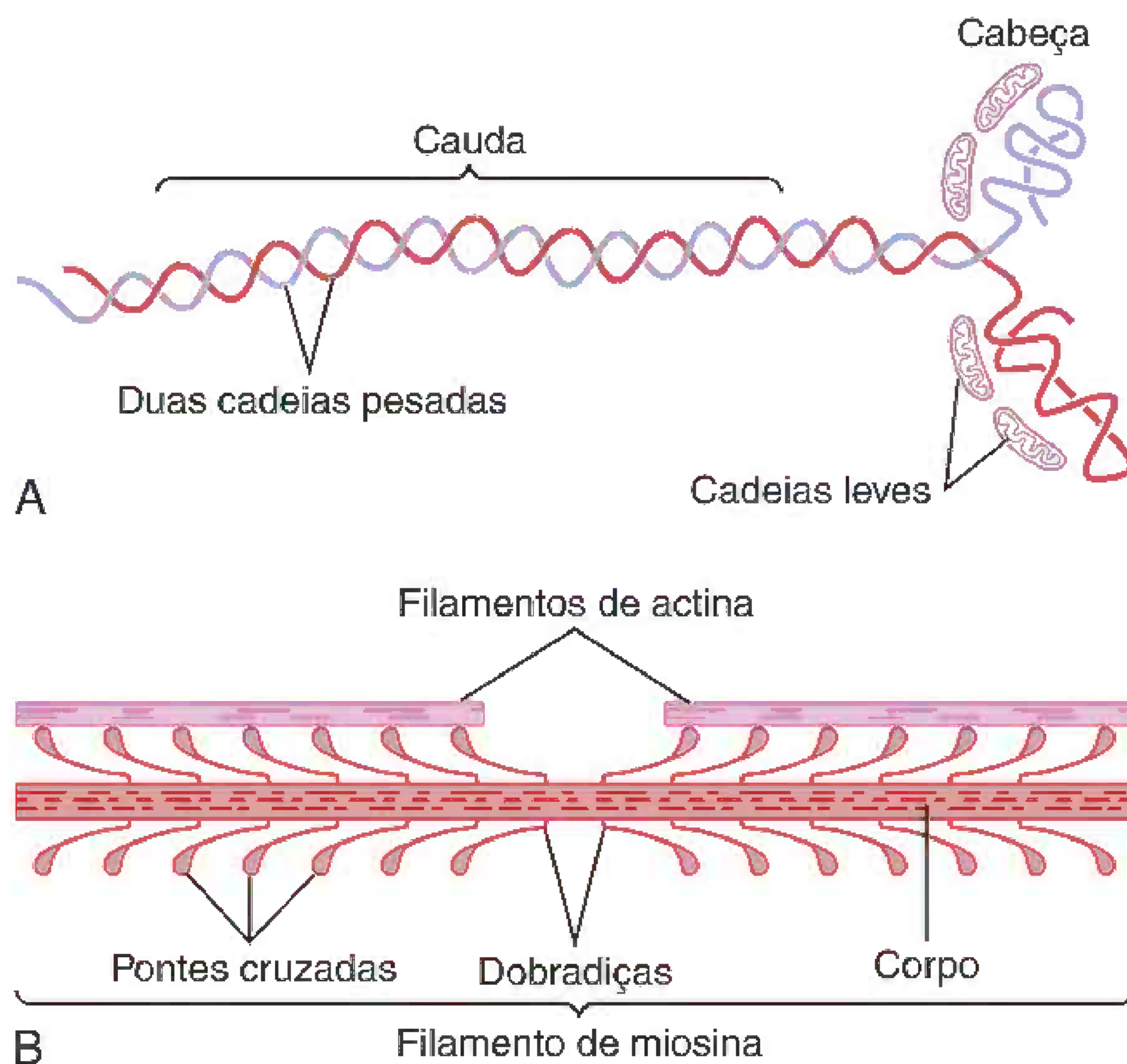



**Figura 6-6** *A*, Molécula de miosina. *B*, Combinação de muitas moléculas de miosina para formar o filamento de miosina. São mostrados também milhares de ***pontes cruzadas*** de miosina e interações entre as ***cabeças*** das pontes com os filamentos adjacentes de actina.

O *filamento de miosina* é formado por 200 ou mais moléculas individuais de miosina. A região central de um desses filamentos é mostrada na Figura 6-6*B*, exibindo as caudas das moléculas de miosina se agrupando em feixes para formar o *corpo* do filamento, enquanto muitas cabeças das moléculas se projetam para fora nos lados do corpo. Também partes do corpo de cada molécula de miosina estão penduradas nas partes laterais, junto com as cabeças, formando assim um *braço* que estende a cabeça para fora do corpo, como mostra a figura. As projeções dos braços e das cabeças formam as *pontes cruzadas*. Cada ponte cruzada é flexível em dois locais, designados como *dobradiças* — um na junção entre o braço e o corpo do filamento de miosina, e o outro no ponto de ligação da cabeça ao braço. Os braços móveis permitem que as cabeças sejam estendidas, afastando-se do corpo do filamento de miosina, ou seja, aproximadas do corpo. Já as cabeças móveis participam sucessivamente do processo real da contração, discutido nas seções seguintes.

O comprimento total de cada filamento de miosina é uniforme, quase que exato 1,6 micrômetro. Note, entretanto, que não existem cabeças com pontes cruzadas bem no centro do filamento de miosina, por distância de cerca de 0,2 micrômetro, porque os braços móveis se estendem para longe do centro.

Agora, para completar o quadro, o próprio filamento de miosina é retorcido de forma que cada par sucessivo de pontes cruzadas é axialmente deslocado do par anterior por 120 graus. Isso assegura a extensão das pontes cruzadas em todas as direções em torno de um filamento.

**Atividade da ATPase da Cabeça de Miosina.** Outra característica da cabeça da miosina, fundamental para contração muscular, é sua função como *enzima ATPase*. Como explicado adiante, essa propriedade permite que a cabeça clive o ATP e utilize a energia derivada das ligações de alta energia do fosfato do ATP para energizar o processo de contração.

**Os Filamentos de Actina São Compostos por Actina, Tropomiosina e Troponina.** A viga mestra do filamento de actina é o filamento duplo e de duas moléculas de *proteína F actina*, representadas pelos dois filamentos de cor mais clara na Figura 6-7. Esses dois filamentos se enroscam, em forma de hélice, de modo semelhante ao que ocorre com as moléculas de miosina.

Cada filamento em dupla hélice da actina F é composto por *moléculas de actina G* polimerizadas, cada uma com peso molecular em torno de 42.000. Ligada a cada molécula de actina G existe uma molécula de ADP. Acredita-se que essas moléculas de ADP sejam os locais ativos, nos filamentos de actina com as quais interagem as pontes cruzadas dos filamentos de miosina para produzir a contração muscular. Os locais ativos nos dois filamentos na dupla hélice de actina F são alternados, fazendo com que por todo o filamento de actina exista um local ativo a cada 2,7 nanômetros.

Cada filamento de actina tem comprimento em torno de 1 micrômetro. A base dos filamentos de actina está fortemente inserida nos discos Z; as extremidades dos filamentos projetam-se em ambas as direções para ficarem nos espaços entre as moléculas de miosina, como mostrado na Figura 6-5.

**As Moléculas de Tropomiosina.** Os filamentos de actina contêm também outra proteína, a *tropomiosina*. Cada molécula de tropomiosina tem peso molecular de 70.000 e comprimento de 40 nanômetros. Essas moléculas estão espiraladas nos sulcos da dupla hélice da actina F. Durante o período de repouso, as moléculas de tropomiosina recobrem os locais ativos de filamento de actina, de forma a impedir que ocorra atração entre os filamentos de actina e de miosina para produzir contração.

**A Troponina e Seu Papel na Contração Muscular.** Ligado intermitentemente aos lados das moléculas de tropomiosina existe ainda outro tipo de molécula de proteína, referida como *troponina*. Ela é na realidade complexo de três subunidades proteicas frouxamente ligadas,

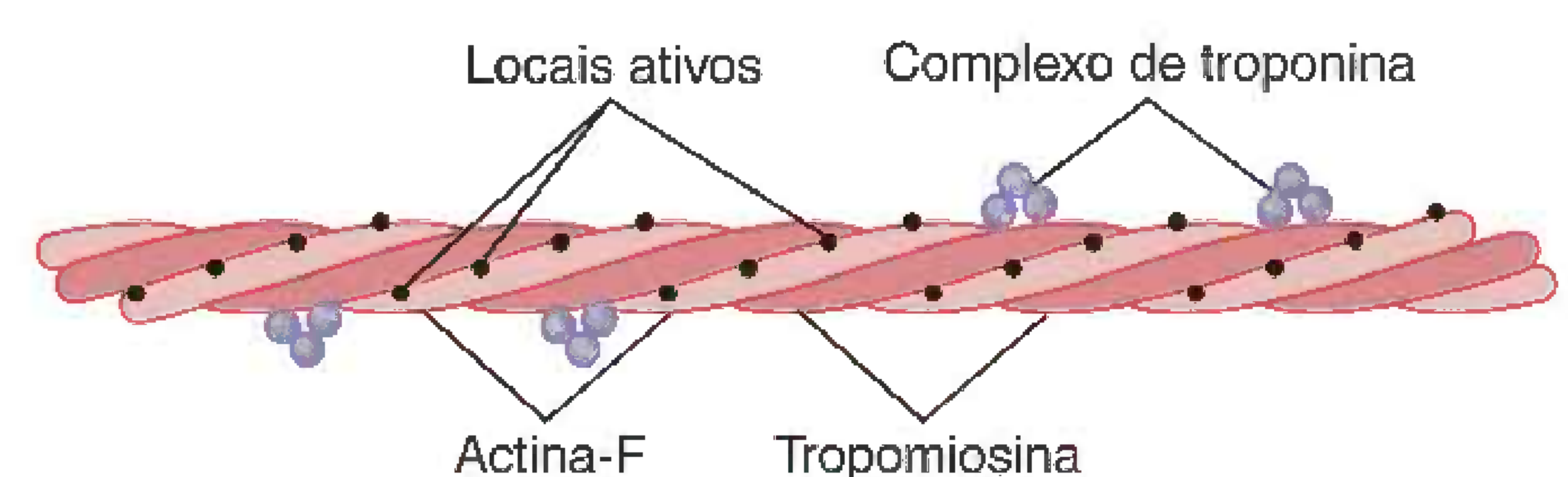



**Figura 6-7** Filamento de actina, composto por dois filamentos helicoidais de moléculas de ***actina-F*** e dois filamentos de moléculas de ***tropomiosina*** que se encaixam nos sulcos entre os filamentos de actina. Ligado a uma extremidade de cada molécula de tropomiosina está o complexo de ***troponina*** que inicia a contração.

cada uma com participação específica na regulação da contração muscular. Uma das subunidades (troponina I) tem forte afinidade com a actina, outra (troponina T) com a tropomiosina e a terceira (troponina C) com os íons cálcio. Admite-se que esse complexo seja responsável pela ligação da tropomiosina com a actina. Acredita-se que a forte afinidade da troponina pelos íons cálcio seja o evento que desencadeia o processo da contração, como explicado na próxima seção.

### A Interação de um Filamento de Miosina com Dois Filamentos de Actina e com os Íons Cálcio para Causar a Contração

**Inibição do Filamento de Actina pelo Complexo Troponina-Tropomiosina; Ativação pelos Íons Cálcio.** O filamento puro de actina, na falta do complexo troponina-tropomiosina (mas em presença de íons magnésio e de ATP), se liga instantânea e fortemente às cabeças das moléculas de miosina. Então, se o complexo troponina-tropomiosina for adicionado ao filamento de actina, a união entre a miosina e a actina não ocorre. Por isso, acredita-se que os locais ativos do filamento normal de actina no músculo em repouso sejam inibidos ou fisicamente recobertos pelo complexo troponina-tropomiosina. Assim, esses locais não podem se ligar às cabeças dos filamentos de miosina para produzir a contração. Antes que a contração possa ocorrer, os efeitos inibidores do complexo troponina-tropomiosina devem ser inibidos.

Essa situação nos leva ao papel dos íons cálcio. Em presença de grande quantidade de íons cálcio, os efeitos inibidores do complexo troponina-tropomiosina são por sua vez inibidos. O mecanismo dessa inibição não é conhecido, mas uma das sugestões é a seguinte: quando os íons cálcio se ligam à troponina C, cada uma dessas moléculas pode se ligar fortemente a até quatro íons cálcio, o complexo de troponina supostamente passa por alteração conformacional que de algum modo traciona, com grande intensidade, a molécula de tropomiosina, deslocando-a para o fundo do sulco entre os dois filamentos de actina. Isto "descobre" os locais ativos da actina, permitindo desse modo que atraiam as pontes cruzadas das cabeças da miosina, fazendo com que a contração prossiga. Mesmo sendo mecanismo hipotético, ele enfatiza que a relação normal entre o complexo troponina-tropomiosina com a actina é alterada pelos íons cálcio, criando nova condição que leva à contração.

**A Interação Entre o Filamento de Actina "Ativado" e as Pontes Cruzadas de Miosina — A Teoria de "Ir para Diante" (*Walk-Along*) da Contração.** Tão logo os filamentos de actina são ativados pelos íons cálcio, as pontes cruzadas das cabeças dos filamentos de miosina são atraídas pelos locais ativos do filamento de actina, o que de alguma maneira produz a contração. Embora o modo preciso como essa interação entre as pontes cruzadas e a actina produz contração ainda seja em parte teórico, hipótese para a qual existem consideráveis evidências é a teoria do "ir para diante" (*walk-along*) (ou *teoria* da "*catraca*" [*ratchet*]) da contração.

A Figura 6-8 demonstra esse mecanismo postulado de ir para diante para a contração. A figura mostra as cabeças de duas pontes cruzadas se ligando e se desligando dos locais ativos de filamento de actina. Postula-se que quando a cabeça se liga ao local ativo, essa ligação provoca ao mesmo tempo profundas alterações nas forças intramoleculares entre a cabeça e o braço dessas pontes cruzadas. O novo alinhamento de forças faz com que a cabeça se incline em direção ao braço e leve com ela o filamento de actina. Essa inclinação da cabeça é chamada de *força de deslocamento* ou movimento de força (*power stroke*). Então, imediatamente após a inclinação, a cabeça de forma automática se separa do local ativo. Em seguida, retorna para sua direção estendida. Nessa posição, ela se combina com novo local ativo, situado mais adiante no filamento de actina; então a cabeça volta a se inclinar para efetuar novo movimento de força, e o filamento de actina move outro passo. Desse modo, as pontes cruzadas das cabeças se inclinam para a frente e para trás, passo a passo, ao longo do filamento de actina, puxando as extremidades livres de dois filamentos sucessivos de actina em direção ao centro do filamento de miosina.

Acredita-se que cada uma das pontes cruzadas atue de forma independente das demais, cada uma se ligando e puxando em ciclo contínuo e repetitivo. Assim, quanto maior o número de pontes cruzadas ligadas ao filamento de actina a qualquer tempo, maior será teoricamente a força da contração.

**ATP como Fonte de Energia para a Contração — Eventos Químicos na Movimentação das Cabeças de Miosina.** Quando um músculo se contrai, é realizado trabalho com necessidade de energia. Grandes quantidades de ATP são degradadas, formando ADP durante o processo da contração; quanto maior a quantidade de trabalho realizada pelo músculo, maior a quantidade de ATP degradada, o que é referido como *efeito Fenn*. Acredita-se que esse efeito ocorra na seguinte sequência:

1. Antes do início da contração, as pontes cruzadas das cabeças se ligam ao ATP. A atividade da ATPase das cabeças de miosina imediatamente cliva o ATP, mas deixa o ADP e o íon fosfato como produtos dessa clivagem ainda ligados à cabeça. Nessa etapa, a conformação da cabeça é tal que se estende perpendicularmente

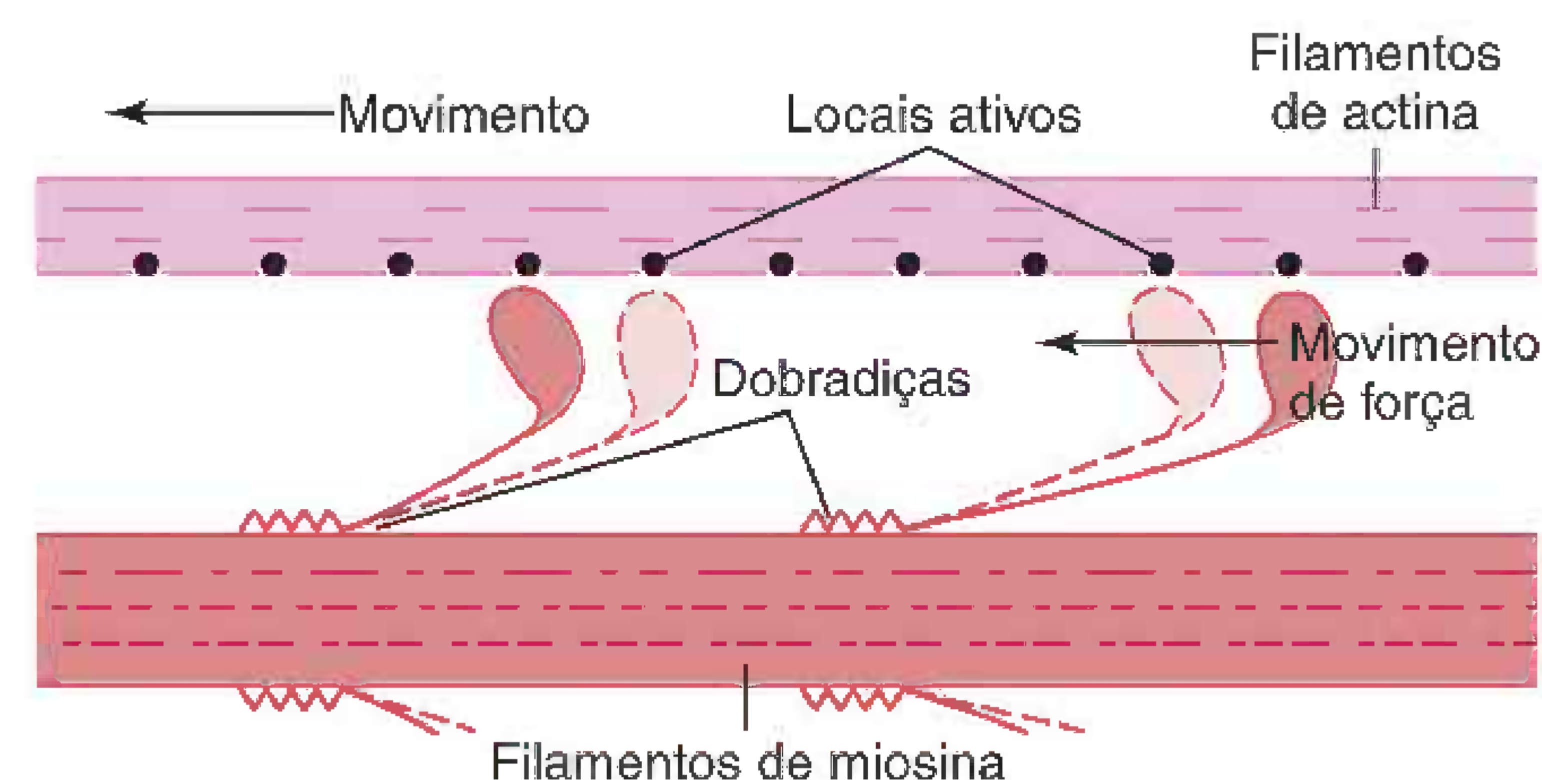



**Figura 6-8** Mecanismo de "ir para diante" para contração dos músculos.

em direção ao filamento de actina, só que ainda não está ligada à actina.

2. Quando o complexo troponina-tropomiosina se liga aos íons cálcio, os locais ativos no filamento de actina são descobertos, e as cabeças de miosina então se ligam a eles, como mostra a Figura 6-8.
3. A ligação entre a ponte cruzada da cabeça e o local ativo no filamento de actina causa alteração conformacional da cabeça, fazendo com que se incline em direção ao braço da ponte cruzada. Essa alteração gera um *movimento de força* para puxar o filamento de actina. A energia que ativa o movimento de força é a energia já armazenada, como uma mola "engatilhada", pela alteração conformacional que ocorreu na cabeça quando as moléculas de ATP foram clivadas.
4. Uma vez em que a cabeça da ponte cruzada esteja inclinada, isso permite a liberação do ADP e do íon fosfato que estavam ligados à cabeça. No local onde foi liberado o ADP, nova molécula de ATP se liga. A ligação desse novo ATP causa o desligamento da cabeça pela actina.
5. Após a cabeça ter sido desligada da actina, a nova molécula de ATP é clivada para que seja iniciado novo ciclo, levando a novo movimento de força. Ou seja, a energia volta a "engatilhar" a cabeça em sua posição perpendicular, pronta para começar o novo ciclo do movimento de força.
6. Quando a cabeça engatilhada (com a energia armazenada derivada da clivagem do ATP) se liga a novo local ativo no filamento de actina, ela descarrega e de novo fornece outro movimento de força.

Desse modo, o processo ocorre sucessivamente até que os filamentos de actina puxem a membrana Z contra as extremidades dos filamentos de miosina, ou até que a carga sobre os músculos fique demasiadamente forte para que ocorra mais tração.

## O Grau de Superposição dos Filamentos de Actina e de Miosina Determina a Tensão que É Desenvolvida pelo Músculo que se Contrai

A Figura 6-9 mostra o efeito do comprimento do sarcômero e do grau de sobreposição dos filamentos de miosina-actina sobre a tensão ativa desenvolvida pela fibra muscular em contração. À direita, em preto, são mostrados diferentes graus de sobreposição dos filamentos de miosina e actina em diversos comprimentos do sarcômero. No ponto D do diagrama, os filamentos de actina foram puxados por toda sua extensão até a extremidade do filamento de miosina, sem nenhuma sobreposição de actina-miosina. Nesse ponto, a tensão desenvolvida pelo músculo ativado é zero. Então, à medida que o sarcômero encurta e os filamentos de actina começam a se sobrepor aos filamentos de miosina, a tensão aumenta progressivamente até o comprimento de sarcômero diminuir para cerca de 2,2 micrômetros. Nesse ponto, os filamentos de actina já estão sobrepostos a todas as pontes cruzadas dos

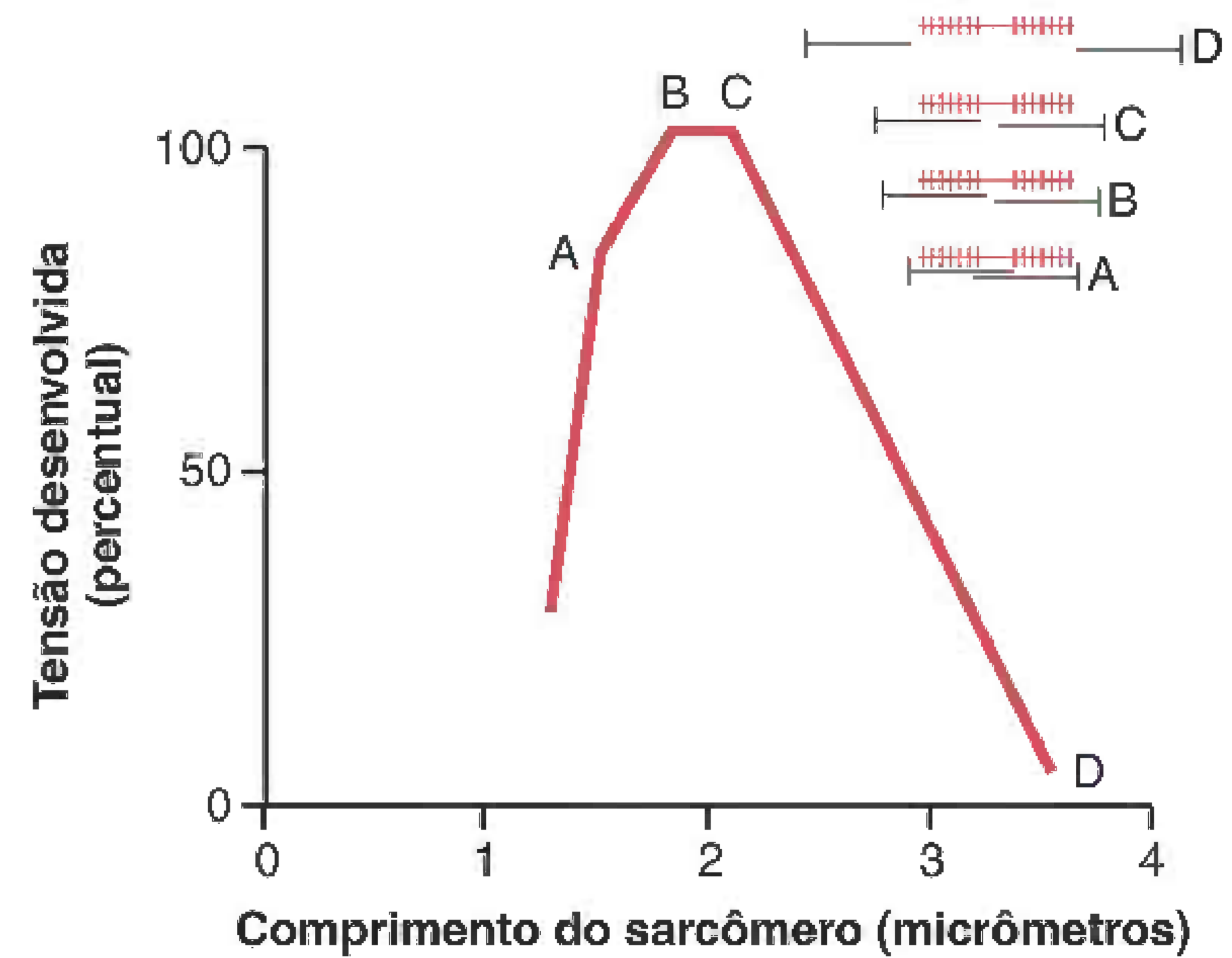



**Figura 6-9** Diagrama do comprimento-tensão para sarcômero único totalmente contraído, mostrando a força máxima de contração quando o sarcômero tem 2,0 a 2,2 micrômetros de comprimento. No lado superior direito estão as posições relativas dos filamentos de actina e miosina em diferentes comprimentos do sarcômero do *ponto A* ao *ponto D*. (Modificada de Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ: The length-tension diagram of single striated muscle fibers. J Physiol 171:28P, 1964.)

filamentos de miosina, mas ainda não atingiram o centro do filamento de miosina. Mesmo com encurtamento adicional, o sarcômero mantém tensão máxima até que o ponto B seja atingido, o que ocorre quando o sarcômero encurta até 2 micrômetros. Nesse ponto, as extremidades dos dois filamentos de actina começam a se sobrepor além da sobreposição dos filamentos de miosina. Como o comprimento do sarcômero cai de 2 micrômetros para 1,65 micrômetro no ponto A, a força da contração é reduzida rapidamente. Nesse ponto, os dois discos Z do sarcômero entram em contato com as extremidades dos filamentos de miosina. Então, como as contrações prosseguem com comprimentos do sarcômero cada vez menores, as extremidades dos filamentos de miosina são enrugadas e, como mostra a figura, a força da contração se aproxima do zero, mas todo o sarcômero está agora contraído até seu menor comprimento.

**Efeito do Comprimento Muscular sobre a Força de Contração do Músculo Intacto Total.** A curva superior da Figura 6-10 é semelhante à curva da Figura 6-9, mas a curva na Figura 6-10 retrata a tensão do músculo intacto total, e não de apenas a da fibra muscular única. O músculo em sua totalidade contém grande quantidade de tecido conjuntivo; também os sarcômeros, em partes diferentes do músculo, nem sempre se contraem do mesmo grau. Por essa razão, a curva tem dimensões algo diferentes das curvas mostradas para a fibra muscular individual, mas exibe a mesma forma geral para a inclinação, na *faixa normal de contração*, como se observa na Figura 6-10.

Note, na Figura 6-10, que quando o músculo está no seu comprimento normal de *repouso*, que corresponde ao comprimento do sarcômero de cerca de 2 micrômetros, o músculo se contrai quando ativado com sua força máxima de contração. Todavia, o *aumento* da tensão que ocorre

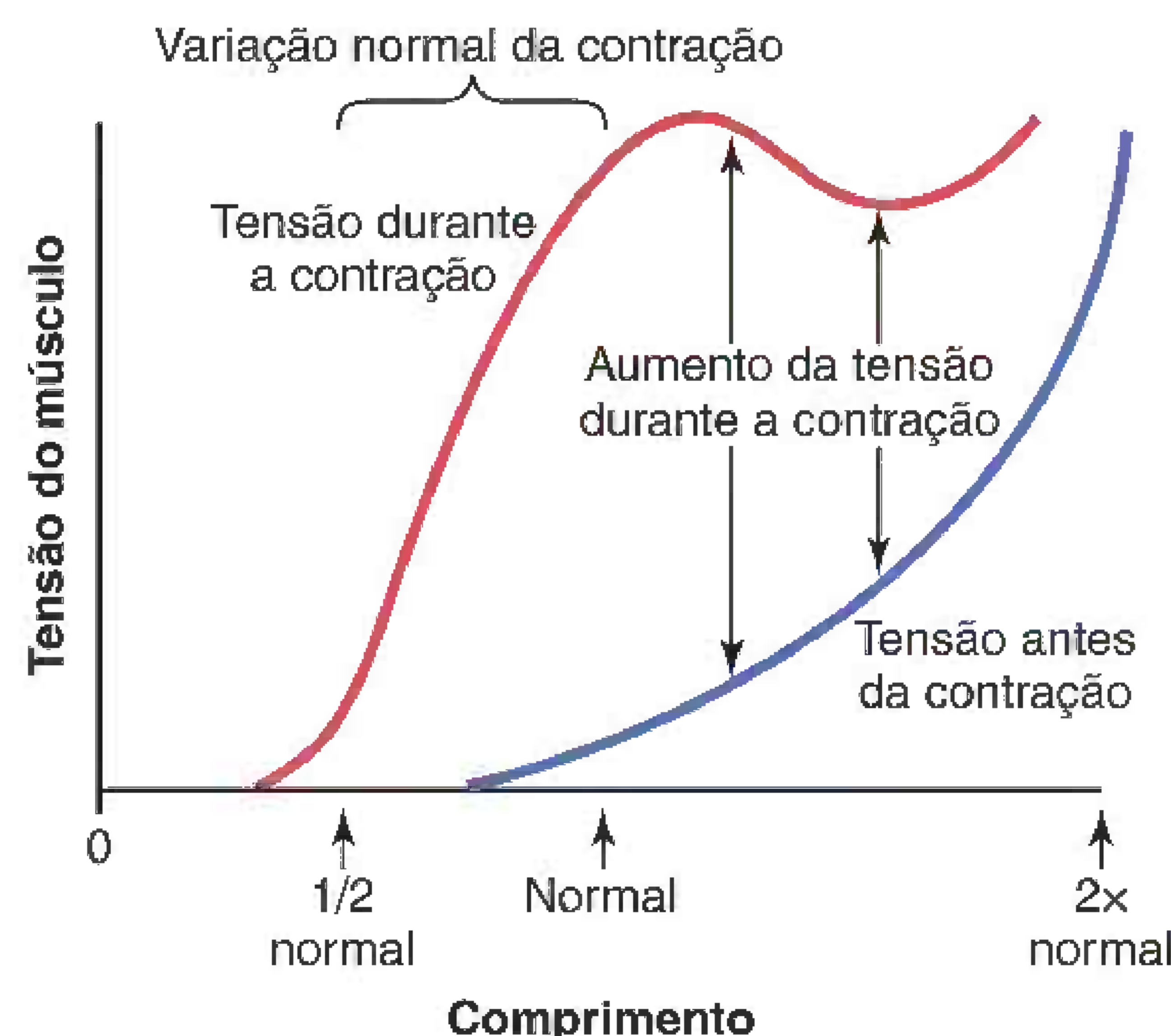



**Figura 6-10** Relação do comprimento muscular com a tensão, tanto antes quanto durante a contração muscular.

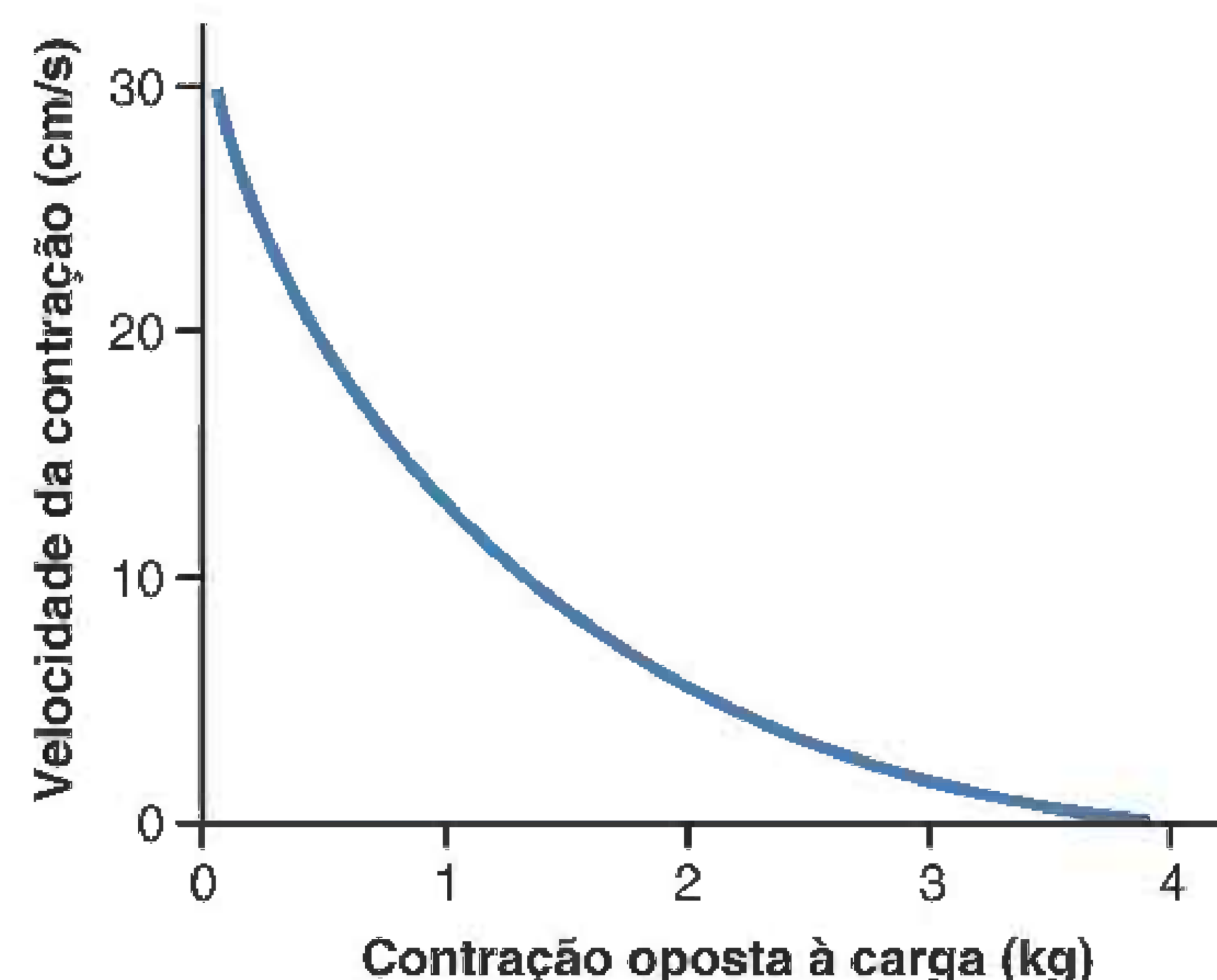



**Figura 6-11** Relação entre a carga e a velocidade da contração do músculo esquelético com secção transversa de 1 centímetro quadrado e comprimento de 8 centímetros.

durante essa contração, chamada *tensão ativa*, diminui com o estiramento do músculo além de seu comprimento normal — ou seja, até comprimentos do sarcômero maiores do que 2,2 micrômetros. Isso é demonstrado pela diminuição do tamanho da seta na figura, nos tamanhos maiores que o normal do músculo.

**Relação entre a Velocidade de Contração e a Carga**

O músculo esquelético se contrai extremamente rápido quando está contraído sem qualquer carga — para estado de contração total em torno de 0,1 segundo para o músculo médio. Quando é aplicada carga, a velocidade de contração fica progressivamente menor à medida que a carga aumenta, como mostra a Figura 6-11. Ou seja, quando a carga é aumentada até valor igual à força máxima que o músculo pode exercer, a velocidade de contração é zero, não ocorrendo alguma contração, apesar da fibra muscular ter sido ativada.

Essa velocidade decrescente da contração com carga é causada pelo fato de a carga, na contração do músculo, ser uma força inversa que se opõe à força contrátil, causada pela contração do músculo. Portanto, a força efetiva, disponível para causar a velocidade de encurtamento, é de modo correspondente reduzida.

## Energética da Contração Muscular

### Rendimento do Trabalho durante a Contração Muscular

Quando o músculo se contrai contra uma carga, ele realiza *trabalho*. Isso significa que a *energia* é transferida do músculo para a carga externa, para levantar um objeto até a maior altura ou para superar a resistência ao movimento.

Em termos matemáticos, o trabalho é definido pela seguinte equação:

$$T = C \times D$$

na qual T é o rendimento do trabalho, C é a carga, e D é a distância do movimento contra a carga. A energia necessária para se realizar trabalho é derivada de reações químicas nas células musculares durante a contração, conforme descrito nas próximas seções.

### Fontes de Energia para a Contração Muscular

Já foi visto que a contração muscular depende da energia fornecida pelo ATP. A maior parte dessa energia é necessária para ativar o mecanismo de ir para diante (*walk-along*), pelo qual as pontes cruzadas puxam os filamentos de actina, mas pequenas quantidades são necessárias para (1) o bombeamento dos íons cálcio do sarcoplasma para o retículo sarcoplasmático quando cessa a contração, e (2) o bombeamento dos íons sódio e potássio, através da membrana da fibra muscular, para manter o ambiente iônico apropriado para a propagação do potencial de ação das fibras musculares.

A concentração de ATP na fibra muscular em torno de 4 milimolar é suficiente para manter a contração total por, no máximo, 1 a 2 segundos. O ATP é clivado para formar ADP, o que transfere a energia das moléculas de ATP para o mecanismo da contração da fibra muscular. Então, como descrito no Capítulo 2, o ADP é refosforilado para formar novo ATP, em outra fração de segundo, o que permite que o músculo continue sua contração. Existem muitas fontes de energia para essa refosforilação.

A primeira fonte de energia que é utilizada para reconstituir o ATP é a substância *fosfocreatina*, que transporta uma ligação fosfato de alta energia similar às ligações do ATP. As ligações fosfato de alta energia da fosfocreatina têm teor de energia livre pouco maior que cada ligação do ATP, o que é discutido com mais detalhes nos Capítulos 67 e 72. Assim, a fosfocreatina é clivada instantaneamente, e sua energia liberada causa a ligação de novo íon fosfato ao ADP, para reconstituir o ATP. Entretanto, a quantidade total de fosfocreatina na fibra muscular é também muito pequena — apenas cerca de cinco vezes maior que a quantidade de ATP. Por isso, a energia combinada do ATP armazenado e da fosfocreatina, no músculo, é capaz de manter a contração muscular máxima por apenas 5 a 8 segundos.

A segunda fonte importante de energia, que é utilizada para reconstituir o ATP e a fosfocreatina, é a "glicólise" do *glicogênio* previamente armazenado nas células musculares. O rápido desdobramento enzimático do glicogênio a ácidos pirúvico e lático libera energia que é utilizada para converter o ADP em ATP; o ATP pode então ser utilizado diretamente para energizar contrações musculares adicionais e também para reconstituir as reservas de fosfocreatina.

A importância desse mecanismo de glicólise é dupla. Primeiro, as reações glicolíticas podem ocorrer mesmo na ausência de oxigênio, de forma que a contração muscular pode ser mantida por muitos segundos e muitas vezes por mais do que 1 minuto, mesmo quando o oxigênio liberado pelo sangue não estiver disponível. Segundo, a velocidade de formação do ATP pelo processo glicolítico é cerca de 2,5 vezes mais rápida do que a formação do ATP, em resposta à reação dos nutrientes celulares com o oxigênio. Entretanto, como muitos produtos finais da glicólise se acumulam nas células musculares, a glicólise perde também sua capacidade de sustentar a contração muscular máxima após 1 minuto.

A terceira e última fonte de energia é o *metabolismo oxidativo*. Isso significa combinar o oxigênio com os produtos finais da glicólise e com vários outros nutrientes celulares, para liberar ATP. Mais de 95% de toda a energia usada pelos músculos para a contração mantida por longo tempo são derivados dessa fonte. Os nutrientes alimentares consumidos são carboidratos, gorduras e proteínas. Para a atividade muscular máxima extremamente longa — por período de várias horas —, a maior proporção de energia, de longe, vem da gordura, mas, por período de 2 a 4 horas, a metade da energia vem dos carboidratos armazenados.

Os mecanismos detalhados desse processo energético são discutidos nos Capítulos 67 a 72. Além disso, a importância dos diferentes mecanismos de liberação de energia, durante o desempenho de diferentes esportes, é discutida no Capítulo 84, sobre a fisiologia esportiva.

**Eficiência da Contração Muscular.** A eficiência de uma máquina ou de um motor é calculada conforme o percentual de energia fornecida que é convertida em trabalho, em vez de calor. O percentual da quantidade de energia fornecida ao músculo (a energia química dos nutrientes) que pode ser convertida em trabalho, mesmo sob as melhores condições, é menor que 25%, com o restante se transformando em calor. A razão para essa baixa eficiência é que cerca da metade da energia dos nutrientes é perdida durante a formação do ATP, e mesmo assim somente 40% a 45% da energia do ATP pode ser posteriormente convertida em trabalho.

A eficiência máxima só pode ser conseguida quando a contração muscular ocorre com velocidade moderada. Se o músculo se contrair lentamente ou sem qualquer movimento, pequenas quantidades do *calor de manutenção* são liberadas durante a contração, mesmo que pouco ou nenhum trabalho seja realizado, fazendo com que a eficiência da conversão diminua a zero. De modo inverso, se a contração for muito rápida, grande quantidade de energia é usada para superar a fricção viscosa no próprio músculo, o que também reduz a eficiência da contração. Geralmente ocorre eficiência máxima quando a velocidade da contração fica em torno de 30% da máxima.

## Características da Contração do Músculo Como um Todo

Muitas características da contração muscular podem ser demonstradas pela produção de um *abalo muscular* (*muscle twitch*). Este pode ser produzido por meio da excitação elétrica instantânea do nervo muscular ou por breve estímulo elétrico, originando contração breve e abrupta que dura fração de segundo.

**Contração Isométrica *versus* Isotônica.** A contração muscular é dita *isométrica* quando o músculo não encurta durante contração, e *isotônica* quando encurta, mas sua tensão permanece constante por toda a contração. Sistemas para registrar os dois tipos de contração muscular são mostrados na Figura 6-12.

No sistema isométrico, o músculo se contrai contra um transdutor de força sem que ocorra encurtamento do músculo, como mostrado no lado direito da Figura 6-12. No sistema isotônico, o músculo se encurta contra carga fixa; esse sistema está ilustrado no lado esquerdo da figura, onde se pode observar o músculo levantando peso. As características das contrações isotônicas dependem da carga contra a qual o músculo se contrai, além da inércia da carga. Entretanto, o sistema isométrico em termos estritos só registra a variação da força da própria contração muscular. Por isso, o sistema isométrico é comumente mais utilizado quando se comparam as características funcionais dos diferentes tipos de músculo.

**Características dos Abalos Isométricos Registrados em Diferentes Músculos.** O corpo humano contém músculos esqueléticos com dimensões muito diferentes — desde o músculo estapédio muito pequeno no ouvido médio, medindo somente uns poucos milímetros de comprimento e um milímetro ou mais de diâmetro, até o grande músculo quadríceps, meio milhão de vezes maior que o estapédio. Além disso, as fibras podem ser tão delgadas quanto 10 micrômetros de diâmetro, ou tão grossas quanto 80 micrômetros. Por fim, a energética da contração muscular varia consideravelmente entre os diferentes músculos. Por isso, não é sur-

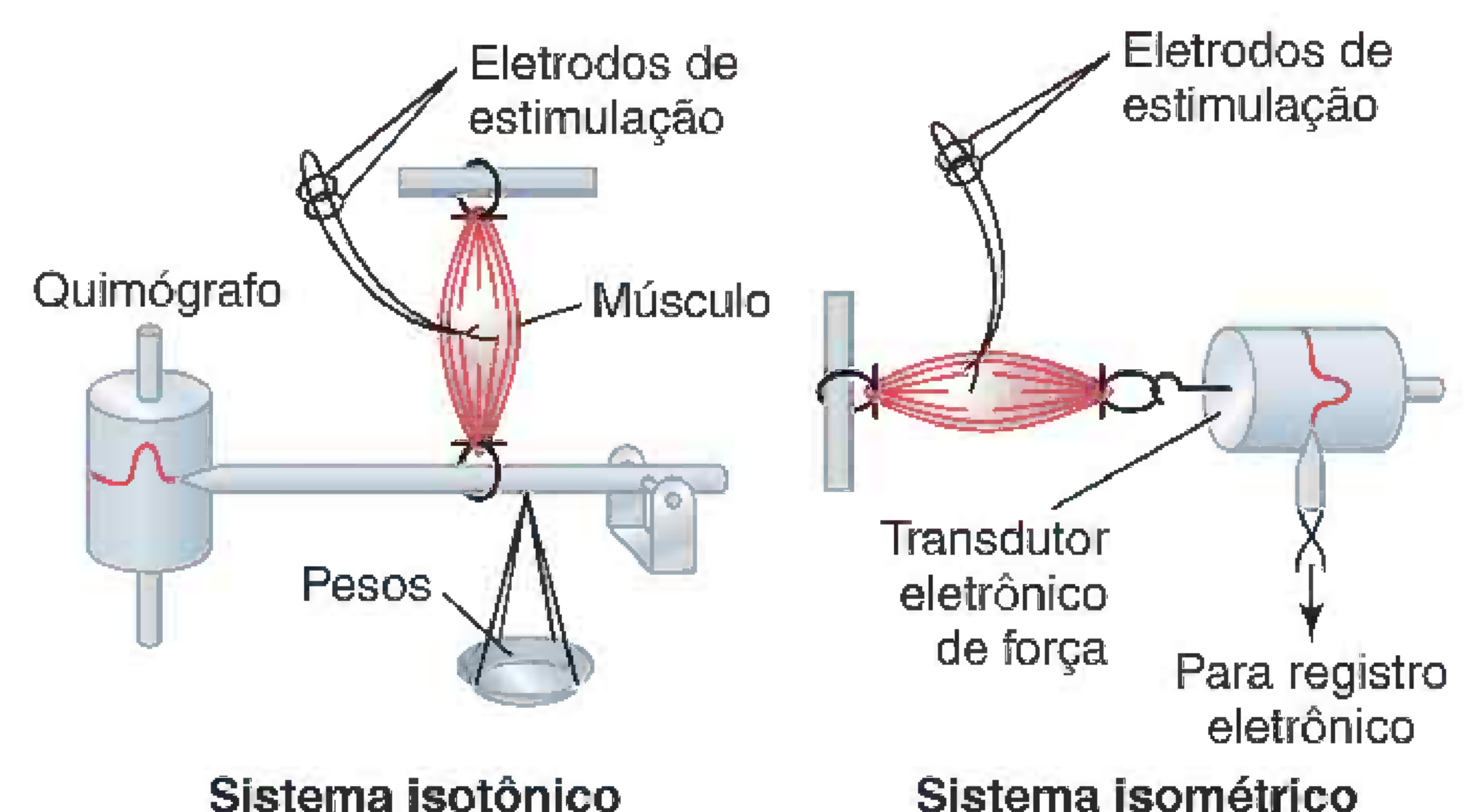



**Figura 6-12** Sistemas isotônico e isométrico para registro das contrações musculares.

preendente que as características mecânicas da contração muscular sejam diferentes entre os diversos músculos.

A Figura 6-13 mostra o registro das contrações isométricas de três tipos de músculo esquelético: um músculo ocular, com contração *isométrica* de menos do que 1/50 segundo; o músculo gastrocnêmio, com duração da contração de cerca de 1/15 segundo; e o músculo sóleo, com duração da contração de cerca de 1/5 segundo. É interessante que essas durações da contração sejam adaptadas para as funções dos respectivos músculos. Os movimentos oculares devem ser extremamente rápidos para que possa ser mantida a fixação dos olhos nos objetos específicos para garantir a acuidade visual. O músculo gastrocnêmio deve se contrair com velocidade moderadamente alta, para permitir o movimento dos membros com velocidade suficiente para a corrida e para o salto, e o músculo sóleo tem como função principal a contração lenta para o suporte contínuo e por longo período do corpo contra a gravidade.

**Fibras Musculares Rápidas *versus* Fibras Lentas.** Como discutido mais detalhadamente no Capítulo 84, sobre a fisiologia dos esportes, cada músculo do corpo é composto por mistura das chamadas fibras musculares *rápidas* e *lentas*, além das fibras com diferentes gradações entre estes dois extremos. Os músculos que reagem rapidamente, como o tibial anterior, são compostos em sua maior parte por fibras "rápidas" com apenas pequeno número da variedade lenta. Inversamente, músculos que respondem lentamente, mas com contração prolongada, como o sóleo, são compostos na maior parte por fibras "lentas". As diferenças entre esses dois tipos de fibras são descritas a seguir.

Fibras Lentas (Tipo 1, Músculo Vermelho). (1) Fibras menores. (2) Também inervados por fibras nervosas pequenas. (3) Sistema dos vasos sanguíneos e dos capilares mais extensos, para suprir quantidades extras de oxigênio. (4) Número de mitocôndrias muito elevado também para dar suporte aos altos níveis de metabolismo oxidativo. (5) As fibras contêm grande quantidade de mioglobina, proteína que contém ferro, semelhante à hemoglobina nas hemácias. A mioglobina se combina com o oxigênio e o armazena até que ele seja necessário; isso faz também com que o transporte de oxigênio para as mitocôndrias seja acelerado. A mioglobina dá ao músculo lento sua aparência avermelhada e o nome de *músculo vermelho*.

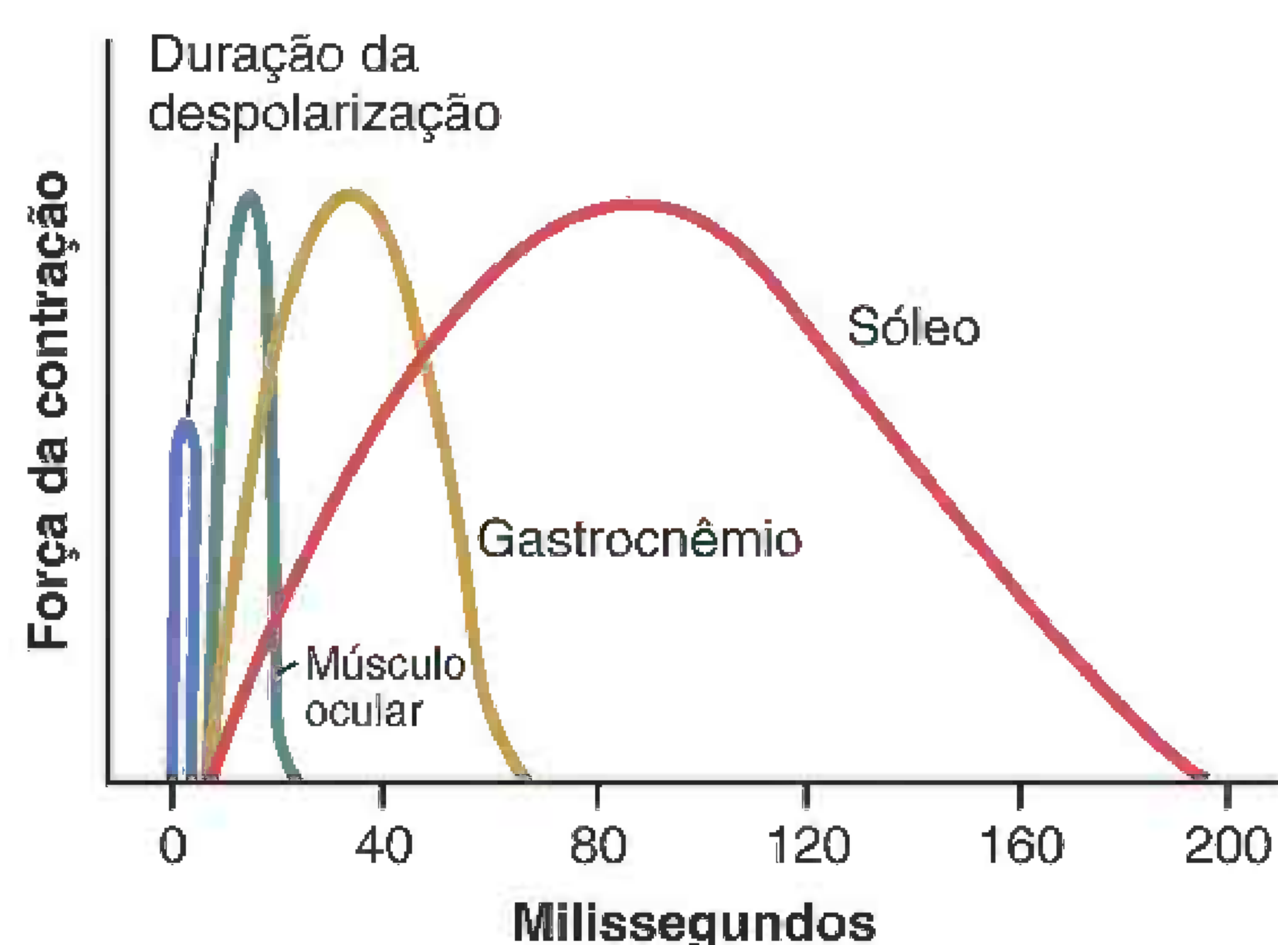



**Figura 6-13** Duração das contrações isométricas para diferentes tipos de músculo esquelético de mamíferos, mostrando o período latente entre o potencial de ação (despolarização) e a contração muscular.

Fibras Rápidas (Tipo 2, Músculo Branco). (1) Fibras grandes para grande força de contração. (2) Retículo sarcoplasmático muito extenso, para a rápida liberação dos íons cálcio para desencadear a contração. (3) Grande quantidade de enzimas glicolíticas, para a rápida liberação de energia pelo processo glicolítico. (4) Suprimento de sangue menos extenso devido ao metabolismo oxidativo ter importância secundária. (5) Menor número de mitocôndrias também porque o metabolismo oxidativo é secundário. Ao déficit de mioglobina vermelha no músculo rápido damos o nome de *músculo branco*.

## Mecânica da Contração do Músculo Esquelético

**Unidade Motora – Todas as Fibras Musculares São Inervadas por uma Só Fibra Nervosa.** Cada motoneurônio que sai da medula espinhal inerva múltiplas fibras musculares, e essa quantidade depende do tipo de músculo. Todas as fibras musculares inervadas por uma só fibra nervosa formam uma *unidade motora*. Em geral, pequenos músculos que devem reagir rapidamente e nos quais o controle deve ser preciso têm mais fibras nervosas e menos fibras musculares (p. ex., apenas duas ou três fibras musculares por unidade motora, em alguns dos músculos da laringe). Inversamente, grandes músculos que não necessitam de controle fino, como o músculo sóleo, podem ter muitas fibras musculares em uma unidade motora. O número médio para todos os músculos do corpo é questionável, mas boa suposição seria em torno de 80 a 100 fibras musculares por unidade motora.

As fibras musculares de cada unidade motora não estão agrupadas no músculo, mas se misturam com outras unidades motoras como microgrupos de três a 15 fibras. Essa interpenetração permite que unidades motores distintas se contraiam em suporte às outras, e não como segmentos individuais.

**Contrações Musculares com Forças Diferentes — Somação das Forças.** *Somação* significa a soma de abalos individuais, para aumentar a intensidade da contração total. A somação ocorre por dois meios: (1) pelo aumento do número de unidades motoras que se contraem ao mesmo tempo, referido como *somação* por *fibras múltiplas*, e (2) pelo aumento da frequência de contração, que é referido como *somação por frequência* e pode levar à *tetanização*.

**Somação por Fibras Múltiplas.** Quando o sistema nervoso central envia um sinal fraco para que o músculo se contraia, as menores unidades motoras do músculo podem ser estimuladas em preferência às unidades motoras maiores. Então, à medida que a força do sinal aumenta, unidades motoras cada vez maiores começam a ser também excitadas, com as maiores unidades motoras apresentando 50 vezes mais força contrátil que as unidades menores. Isso é conhecido como o *princípio do tamanho*. Esse fenômeno é importante, pois permite a gradação da força muscular durante contração fraca que ocorre em pequenas etapas, uma vez que essas etapas ficam progressivamente maiores quando grande quantidade de força é necessária. A razão para esse princípio do tamanho é que as pequenas unidades motoras são inervadas por pequenas fibras nervosas motoras, e os pequenos motoneurônios na medula espinhal são mais excitáveis que os maiores, sendo naturalmente excitados primeiro.

Outra importante característica da somação por múltiplas fibras é que as diferentes unidades motoras são ativa-

das de forma assincrônica pela medula espinhal, de forma que a contração ocorre alternadamente entre as diferentes unidades motoras, uma após a outra, e desse modo produz contração suave e regular até mesmo sob baixas frequências dos sinais nervosos.

**Somação por Frequência e Tetanização.** A Figura 6-14 mostra os princípios da somação por frequência e da tetanização. O lado esquerdo mostra contrações musculares individuais sucedendo-se uma após a outra, com baixa frequência de estimulação. Em seguida, à medida que essa frequência vai aumentando, alcança-se um ponto onde cada nova contração ocorre antes que a anterior termine. Como resultado, a segunda contração é parcialmente somada à anterior, de forma que a força total da contração aumenta progressivamente com o aumento da frequência. Quando a frequência atinge um nível crítico, as contrações sucessivas eventualmente ficam tão rápidas que se fundem, e a contração total do músculo aparenta ser completamente uniforme e contínua, como mostra a figura. Isso é referido como *tetanização*. Com frequência pouco maior, a força da contração atinge sua capacidade máxima, de modo que qualquer aumento adicional da frequência além desse ponto não exerce novos efeitos para aumentar a força contrátil. Isso ocorre porque quantidades suficientes de íons cálcio são mantidas no sarcoplasma muscular mesmo entre os potenciais de ação, de modo que o estado contrátil total é mantido, sem que seja permitido nenhum grau de relaxamento entre os potenciais de ação.

**Força Máxima da Contração.** A força máxima da contração tetânica de músculo em atividade em seu comprimento muscular normal é em torno do valor médio de 3 a 4 kg por centímetro quadrado ($cm^2$) de músculo. Dado que o músculo quadríceps pode ter até 40 $cm^2$ em seu ventre, até cerca de 363 kg de tensão podem ser aplicados ao tendão patelar. Assim, pode-se facilmente entender como é possível para o músculo arrancar seus tendões de suas inserções ósseas.

**Alterações da Força dos Músculos no Início da Contração — O Efeito da Escada (*Treppe*).** Quando um músculo começa a se contrair, após longo período de repouso, sua força inicial de contração pode ser tão pequena quanto a metade de sua força após 10 a 50 contrações musculares seguintes. Isso quer dizer que a força da contração aumenta até atingir um platô, fenômeno conhecido por *efeito da escada* ou *treppe*.

Ainda que todas as possibilidades da causa do efeito da escada não sejam conhecidas, acredita-se que ele seja causado primariamente pelo aumento dos íons cálcio no citosol, devido à liberação contínua de mais e mais íons cálcio pelo retículo sarcoplasmático a cada potencial de ação do músculo e à falha do sarcoplasma de recaptar imediatamente esses íons.

**Tônus do Músculo Esquelético.** Mesmo quando os músculos estão em repouso, em geral eles ainda apresentam certa tensão. Essa tensão é conhecida como *tônus muscular*. Como normalmente a fibra muscular esquelética não se contrai sem que ocorra um potencial de ação para estimulá-la, o tônus do músculo esquelético resulta inteiramente de baixa frequência de impulsos nervosos vindos da medula espinhal. Esses impulsos, por sua vez, são controlados em parte por sinais transmitidos pelo cérebro para o motoneurônio anterior da medula espinhal, e em parte por sinais originados nos *fusos musculares*, localizados no próprio músculo. A discussão sobre as relações dos fusos musculares e o funcionamento da medula espinhal é encontrada no Capítulo 54.

**Fadiga Muscular.** Contrações musculares fortes, perdurando por período prolongado, levam ao bem conhecido estado de fadiga muscular. Estudos em atletas mostraram que a fadiga muscular aumenta em proporção quase direta com a intensidade da depleção do glicogênio muscular. Assim, os efeitos da fadiga surgem em grande parte da incapacidade contrátil e do processo metabólico das fibras musculares de continuar a manter a mesma quantidade de trabalho. Entretanto, experimentos mostraram que também a transmissão dos sinais nervosos pela junção neuromuscular, discutida no Capítulo 7, pode diminuir pelo menos por pequena quantidade, após intensa e prolongada atividade muscular, e desse modo diminuir a contração muscular. A interrupção do fluxo sanguíneo durante a contração do músculo leva à fadiga muscular quase total em 1 a 2 minutos, devido à perda do suprimento de nutrientes, especialmente de oxigênio.

**Sistemas de Alavancas do Corpo.** Os músculos atuam pela aplicação de tensão em seus pontos de inserção nos ossos, e os ossos por sua vez formam vários tipos de sistemas de alavancas. A Figura 6-15 mostra o sistema de alavanca que é ativado pelo músculo bíceps para levantar o antebraço. Se

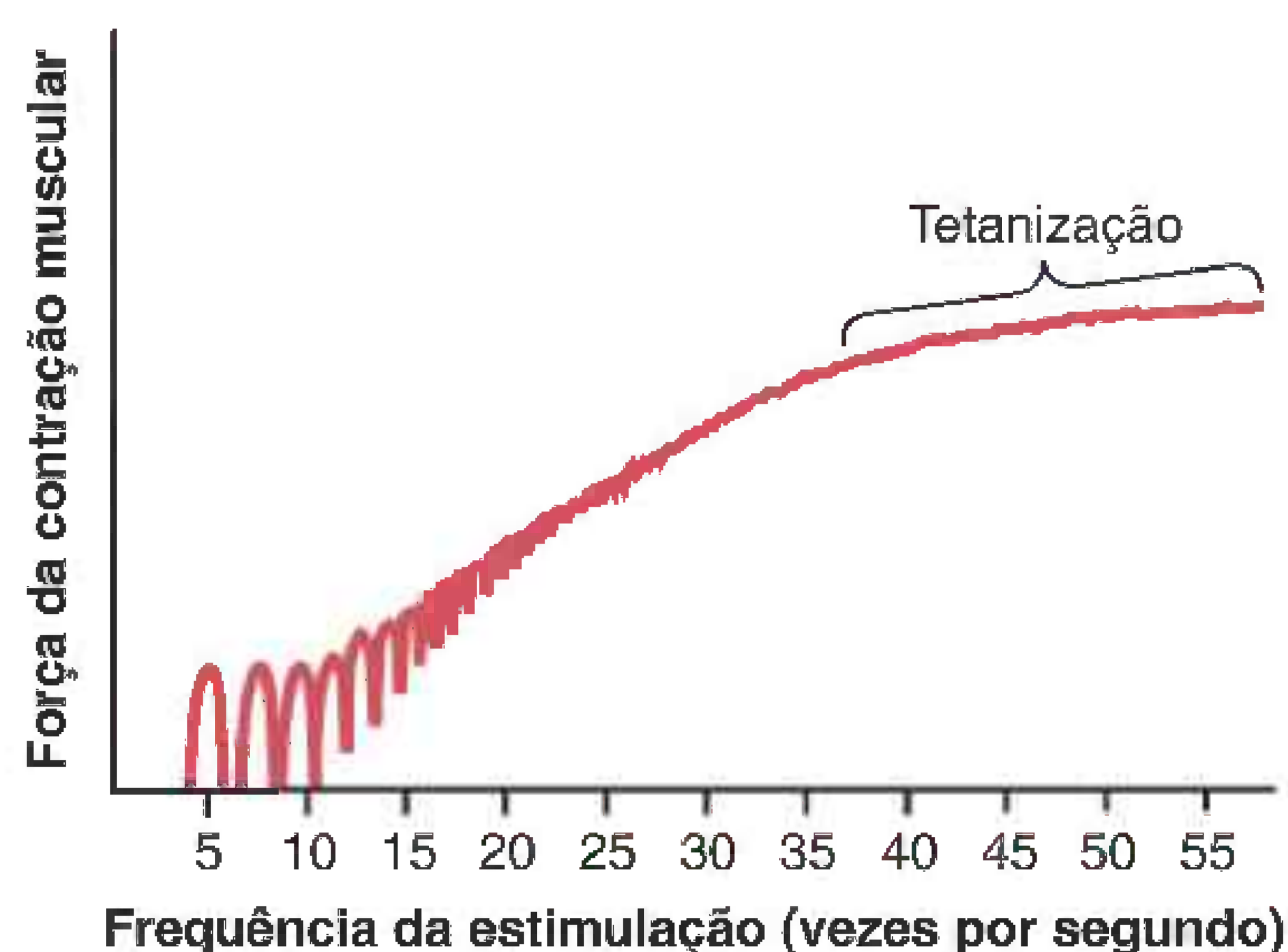



**Figura 6-14** Frequência da somação e tetanização.

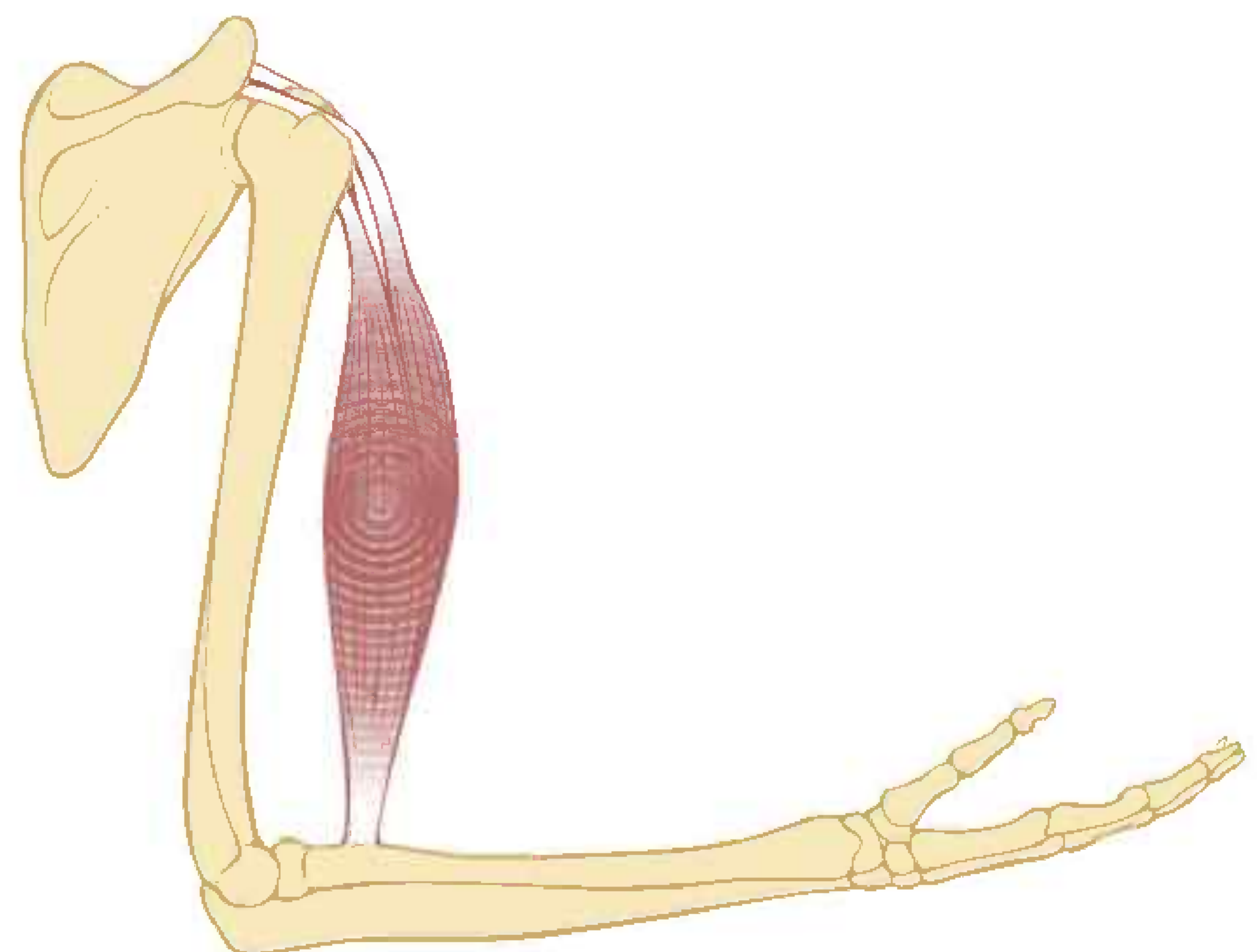


**Figura 6-15** Sistema de alavanca ativado pelo músculo bíceps.

assumirmos que um músculo bíceps grande tenha área de secção transversa de 15 $cm^2$, a força máxima de sua contração seria de cerca de 136 kg. Quando o antebraço está em ângulo reto com o braço, o tendão do bíceps está inserido cerca de 5 cm à frente do fulcro no cotovelo, e o comprimento total da alavanca do antebraço é de cerca de 35 cm. Nesse caso, a quantidade de potência de levantamento pelo bíceps na mão seria somente um sétimo da força muscular de 136 kg ou mais precisamente de cerca de 19,5 kg. Quando o braço é totalmente estendido, o tendão do bíceps fica a muito menos que os 5 cm à frente do fulcro, e a força para o movimento da mão para diante é muito menor que 19,5 kg.

Em resumo, a análise dos sistemas de alavancas do corpo depende do conhecimento (1) do ponto da inserção muscular, (2) da distância do fulcro da alavanca, (3) do comprimento do braço da alavanca, e (4) da posição da alavanca. Muitos tipos de movimento são requeridos no corpo, alguns deles exigindo grande força, e outros exigindo grandes extensões de movimento. Por essa razão, existem muitos tipos diferentes de músculo; alguns longos e que se contraem por longa distância; alguns curtos, mas com grandes áreas de secção transversa, e capazes de fornecer força extrema de contração por curtas distâncias. O estudo dos diferentes tipos de músculos dos sistemas de alavanca e de seus movimentos é conhecido por *cinesiologia*, sendo um importante componente científico da fisioanatomia humana.

**"Posicionamento" das Partes do Corpo para a Contração dos Músculos Agonistas e Antagonistas em Lados Opostos de uma Articulação — "Coativação" dos Músculos Antagonistas.** Praticamente, todos os movimentos do corpo são causados por contrações simultâneas dos músculos agonistas e antagonistas nos lados opostos da articulação. Isso é referido como coativação dos músculos agonistas e antagonistas, sendo regulado pelos centros de controle motor do cérebro e da medula espinhal.

A posição de cada parte separada do corpo, como um braço ou uma perna, é determinada pelos graus relativos de contração dos grupos musculares agonistas e antagonistas. Por exemplo, vamos assumir que um braço ou perna deve ser colocado em posição média de seu alcance. Para isso, os músculos agonistas e antagonistas recebem praticamente a mesma intensidade de excitação. Lembre-se de que o músculo estirado se contrai com mais força que um músculo não estirado, como demonstrado na Figura 6-10, mostrando força máxima para a contração no comprimento funcional total do músculo e quase nenhuma força de contração na metade do comprimento normal. Desse modo, o músculo estirado em um dos lados da articulação pode se contrair com muito mais força que o músculo não estirado do lado oposto. À medida que o braço ou a perna se move para a posição média, a força dos músculos mais longos diminui, enquanto nos músculos mais curtos aumenta até que as duas forças fiquem iguais. Nesse momento, o movimento do braço ou da perna cessa. Assim, pela variação da relação entre os diferentes graus de ativação dos músculos agonistas e antagonistas, o sistema nervoso determina o posicionamento do braço ou da perna.

Vamos aprender, no Capítulo 54, que o sistema nervoso motor tem mecanismos adicionais importantes para compensar as diferentes cargas musculares quando dirige esse processo de posicionamento.

## Remodelação do Músculo para se Ajustar à sua Função

Todos os músculos do corpo são continuamente remodelados para se ajustar às funções que são requeridas deles. Seus diâmetros podem ser alterados, seus comprimentos podem ser alterados, suas forças podem ser alteradas, seus suprimentos vasculares podem ser alterados e até mesmo suas fibras musculares, mesmo que discretamente, podem ser alteradas. Esse processo de remodelação é em geral bastante rápido, durando no máximo poucas semanas. Na verdade, experimentos em animais mostraram que as proteínas contráteis, em alguns dos menores e mais ativos músculos, podem ser substituídas no curto período de 2 semanas.

**Hipertofria e Atrofia Musculares.** Quando a massa muscular total aumenta, isso é referido como *hipertrofia muscular*. Quando a massa muscular diminui, o processo é referido como *atrofia muscular*.

Virtualmente, toda hipertrofia muscular resulta do aumento do número dos filamentos de actina e de miosina em cada fibra muscular, produzindo aumento dessa fibra; isso é designado simplesmente por *fibra hipertrofiada*. Hipertrofia em grau muito maior ocorre quando o músculo trabalha contra a carga durante o processo contrátil. Apenas poucas e fortes contrações a cada dia são necessárias para causar hipertrofia significativa, dentro de 6 a 10 semanas.

A maneira pela qual as contrações vigorosas levam à hipertrofia não é conhecida. O que é sabido, entretanto, é que a intensidade da síntese das proteínas contráteis no músculo é bem maior quando a hipertrofia está se desenvolvendo, gerando também aumento progressivo dos filamentos de actina e de miosina nas miofibrilas com frequência aumentando por até 50%. Por sua vez, observou-se que algumas miofibrilas de forma independente se dividem nos músculos hipertrofiados para formar novas miofibrilas, mas o quanto isso é importante para a hipertrofia muscular usual ainda não é conhecido.

Junto com o aumento crescente do tamanho das miofibrilas, o sistema enzimático que fornece energia também aumenta. Isso é especialmente válido para as enzimas para a glicólise, possibilitando o rápido suprimento de energia durante as curtas e vigorosas contrações musculares.

Quando um músculo fica sem uso por muitas semanas, a intensidade de degradação das proteínas contráteis é muito mais rápida do que a intensidade de sua reposição. Disso resulta a atrofia muscular. A via parece ser responsável pela parte da degradação, ocorrendo em músculo em atrofia é a via *ubiquitina-proteasoma, dependente de ATP*. Proteasomas são grandes complexos de proteínas que degradam outras proteínas, danificadas ou desnecessárias por proteólise, a reação química que desfaz as ligações peptídicas. A ubiquitina é proteína respiratória que basicamente marca as células que serão destinadas à destruição pelos proteasomas.

**Ajuste do Comprimento dos Músculos.** Outro tipo de hipertrofia ocorre em geral quando os músculos estão mais estirados além do comprimento normal. Esse estiramento excessivo faz com que novos sarcômeros sejam adicionados às extremidades das fibras musculares por onde são ligadas aos tendões. De fato, novos sarcômeros podem ser adicionados tão rapidamente quanto vários a cada minuto nos músculos novos em desenvolvimento, ilustrando assim a rapidez desse tipo de hipertrofia.

Inversamente, quando o músculo permanece continuamente mais curto do que seu tamanho normal, os sarcômeros das extremidades das fibras musculares podem desaparecer. É por esse processo que os músculos são continuamente remodelados para que possam ter o tamanho apropriado para a contração muscular adequada.

**Hiperplasia das Fibras Musculares.** Sob raras circunstâncias de geração de força muscular extrema, observou-se que o número real de fibras musculares aumentou (mas apenas por alguns pontos percentuais), independentemente do processo de hipertrofia. Esse aumento do número de fibras musculares é referido como *hiperplasia da fibra*. Quando ocorre, o mecanismo é a divisão linear das fibras previamente aumentadas.

**Efeitos da Desnervação Muscular.** Quando um músculo é privado de seu suprimento nervoso, deixa de receber os sinais contráteis necessários para manter as dimensões normais do músculo. Como resultado, o processo de atrofia começa imediatamente. Após 2 meses, mudanças degenerativas começam também a aparecer nas próprias fibras musculares. Caso o suprimento nervoso para o músculo seja restabelecido rapidamente, a recuperação total do músculo pode ocorrer em 3 meses, mas depois desse tempo a capacidade de restabelecimento funcional do músculo até o normal começa a diminuir com o passar do tempo, desaparecendo definitivamente após decorridos 1 a 2 anos.

No estágio final da atrofia de desnervação, a maioria das fibras musculares é destruída e substituída por tecido fibroso e gorduroso. As fibras que ainda persistem são compostas por longas membranas celulares com alinhamento de pequenos núcleos, mas com pouca ou nenhuma propriedade contrátil ou capacidade regenerativa das miofibrilas caso o nervo cresça novamente.

O tecido fibroso que substitui as fibras musculares durante a atrofia causada pela desnervacão tem também a tendência de continuar a se encurtar por vários meses, o que é conhecido por *contratura*. Assim, um dos problemas mais importantes da fisioterapia consiste em evitar que os músculos em atrofia venham a desenvolver contraturas debilitantes ou deformantes. Isso é conseguido por meio de exercícios diários de alongamento dos músculos ou pelo uso de aparelhos que mantenham os músculos estirados durante o processo de atrofia.

**Recuperação da Contração Muscular na Poliomielite: Desenvolvimento de Unidades Macromotoras.** Quando algumas, porém não todas fibras nervosas do músculo são destruídas, como ocorre usualmente nos casos de poliomielite, as fibras nervosas remanescentes se ramificam para formar novos axônios, que então vão inervar muitas das fibras musculares paralisadas. Esse tipo de reação forma grandes unidades motoras, referidas como *unidades macromotoras*, podendo ter até cinco vezes o número normal de fibras musculares para cada motoneurônio da medula espinhal. Isso reduz a eficiência e a finura do controle que a pessoa tem sobre seus músculos, mas permite que os músculos voltem a ter a possibilidade de variar sua força.

**Rigidez Cadavérica (*Rigor Mortis*)**

Algumas horas após a morte, todos os músculos do corpo entram no estado de *contratura*, conhecido como "rigidez cadavérica" (ou *rigor mortis*); ou seja, os músculos se contraem e ficam rígidos mesmo sem potenciais de ação. Essa rigidez resulta da perda de todo ATP que é necessário para a separação das pontes cruzadas dos filamentos de actina durante o processo de relaxamento. Os músculos permanecem rígidos até que as proteínas musculares degenerem em torno de 15 a 25 horas, o que provavelmente resulta da autólise causada pelas enzimas liberadas pelos lisossomas. Todos esses eventos ocorrem mais rapidamente nas temperaturas mais altas.

## Referências


Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms, *Physiol Rev* 88:287, 2008.

Berchtold MW, Brinkmeier H, Muntener M: Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease, *Physiol Rev* 80:1215, 2000.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Clanton TL, Levine S: Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J Appl Physiol* 107:324, 2009.

Clausen T: $Na^+$-$K^+$ pump regulation and skeletal muscle contractility, *Physiol Rev* 83:1269, 2003.

Dirksen RT: Checking your SOCCs and feet: the molecular mechanisms of $Ca^{2+}$ entry in skeletal muscle, *J Physiol* 587:3139, 2009.

Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue, *J Appl Physiol* 104:551, 2008.

Glass DJ: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy, *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.

Gordon AM, Regnier M, Homsher E: Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls", *News Physiol Sci* 16:49, 2001.

Gunning P, O'Neill G, Hardeman E: Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space, *Physiol Rev* 88:1, 2008.

Huxley AF, Gordon AM: Striation patterns in active and passive shortening of muscle, Nature (*Lond*) 193:280, 1962.

Kjær M: Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading, *Physiol Rev* 84:649, 2004.

Lynch GS, Ryall JG: Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease, *Physiol Rev* 88:729, 2008.

MacIntosh BR: Role of calcium sensitivity modulation in skeletal muscle performance, *News Physiol Sci* 18:222, 2003.

Phillips SM, Glover EI, Rennie MJ: Alterations of protein turnover underlying disuse atrophy in human skeletal muscle, *J Appl Physiol* 107:645, 2009.

Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production, *Physiol Rev* 88:1243, 2008.

Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy, *Physiology* (*Bethesda*) 160, 2008.

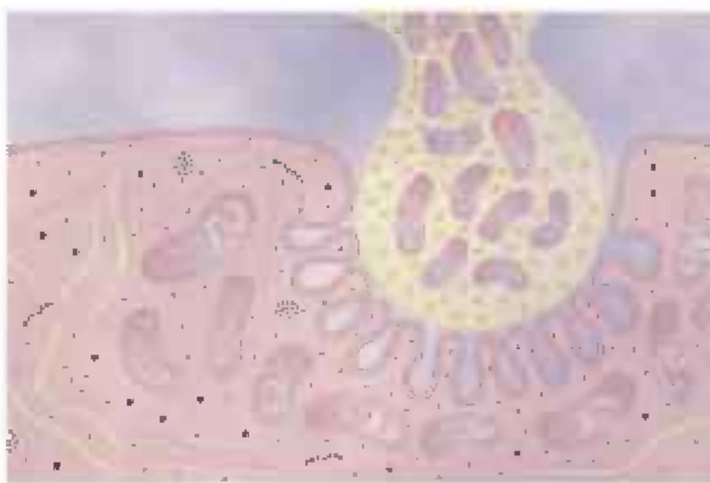
Sieck GC, Regnier M: Plasticity and energetic demands of contraction in skeletal and cardiac muscle, *J Appl Physiol* 90:1158, 2001.

Treves S, Vukcevic M, Maj M, et al: Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles, *J Physiol* 587:3071, 2009.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 7

# Excitação do Músculo Esquelético: Transmissão Neuromuscular e Acoplamento Excitação-Contração



## Transmissão dos Impulsos das Terminações Nervosas para as Fibras Musculares Esqueléticas: A Junção Neuromuscular

As fibras musculares esqueléticas são inervadas por grandes fibras nervosas mielinizadas que se originam nos grandes neurônios motores nos cornos anteriores da medula espinhal. Como destacado no Capítulo 6, cada fibra nervosa, depois de penetrar no feixe muscular, normalmente se ramifica e estimula de três a várias centenas de fibras musculares esqueléticas. Cada terminação nervosa faz uma junção, chamada *junção neuromuscular*, com a fibra muscular próxima de sua porção média. O potencial de ação, iniciado na fibra muscular pelo sinal nervoso, viaja em ambas as direções até as extremidades da fibra muscular. Com exceção de cerca de 2% das fibras musculares, existe apenas uma dessas junções por fibra muscular.

**Anatomia Fisiológica da Junção Neuromuscular — A Placa Motora.** A Figura 7-1*A* e *B* mostra a junção neuromuscular de grande fibra nervosa mielinizada com uma fibra muscular esquelética. A fibra nervosa forma complexo de *terminais nervosos ramificados* que se invaginam na superfície extracelular da fibra muscular. Toda a estrutura é chamada de *placa motora*. Ela é recoberta por uma ou mais células de Schwann que a isolam dos líquidos circunjacentes.

A Figura 7-1*C* mostra um esquema de micrografia eletrônica da junção entre um terminal de um axônio e a membrana da fibra muscular. A membrana invaginada é chamada de *goteira sináptica* ou *canaleta sináptica*, e o espaço entre o terminal e a membrana da fibra é chamado de *espaço sináptico* ou *fenda sináptica*. Este espaço tem de 20 a 30 nanômetros de largura. No fundo da goteira encontram-se numerosas pequenas *dobras* da membrana muscular, chamadas de *fendas subneurais*, que aumentam em muito a área de superfície na qual o transmissor sináptico pode agir.

No terminal axonal há muitas mitocôndrias que fornecem trifosfato de adenosina (ATP), a fonte de energia que é usada para a síntese de um transmissor excitatório, a *acetilcolina*. A acetilcolina, por sua vez, excita a membrana da fibra muscular. A acetilcolina é sintetizada no citoplasma do terminal, mas é absorvida rapidamente por muitas pequenas *vesículas sinápticas*, cerca de 300.000, as quais se encontram normalmente nos terminais de uma única placa motora. No espaço sináptico há grandes quantidades da enzima *acetilcolinesterase*, que destrói a aceticolina alguns milissegundos depois que ela foi liberada das vesículas sinápticas.

### Secreção de Acetilcolina pelos Terminais Nervosos

Quando um impulso nervoso atinge a junção neuromuscular, cerca de 125 vesículas de acetilcolina são liberadas dos terminais no espaço sináptico. Alguns dos detalhes deste mecanismo podem ser vistos na Figura 7-2, que mostra uma imagem expandida de um espaço sináptico, com a membrana neural acima e a membrana muscular e suas fendas subneurais abaixo.

Na superfície interna da membrana neural estão as *barras densas* lineares, mostradas em corte transversal na Figura 7-2. Nos dois lados de cada barra densa estão partículas proteicas que penetram na membrana neural; são os *canais de cálcio controlados por voltagem*. Quando o potencial de ação se propaga para o terminal, esses canais se abrem e permitem que os íons cálcio se difundam do espaço sináptico para o interior do terminal nervoso. Considera-se que os íons cálcio, por sua vez, exerçam atração sobre as vesículas de acetilcolina, puxando-as para a membrana neural adjacente às barras densas. As vesículas se fundem então com a membrana neural e lançam a acetilcolina no espaço sináptico, pelo processo da *exocitose*.

Embora alguns dos detalhes previamente mencionados sejam especulativos, sabe-se que o estímulo efetivo que causa a liberação da acetilcolina das vesículas é a entrada dos íons cálcio e que a acetilcolina das vesículas é esvaziada através da membrana neural adjacente às barras densas.

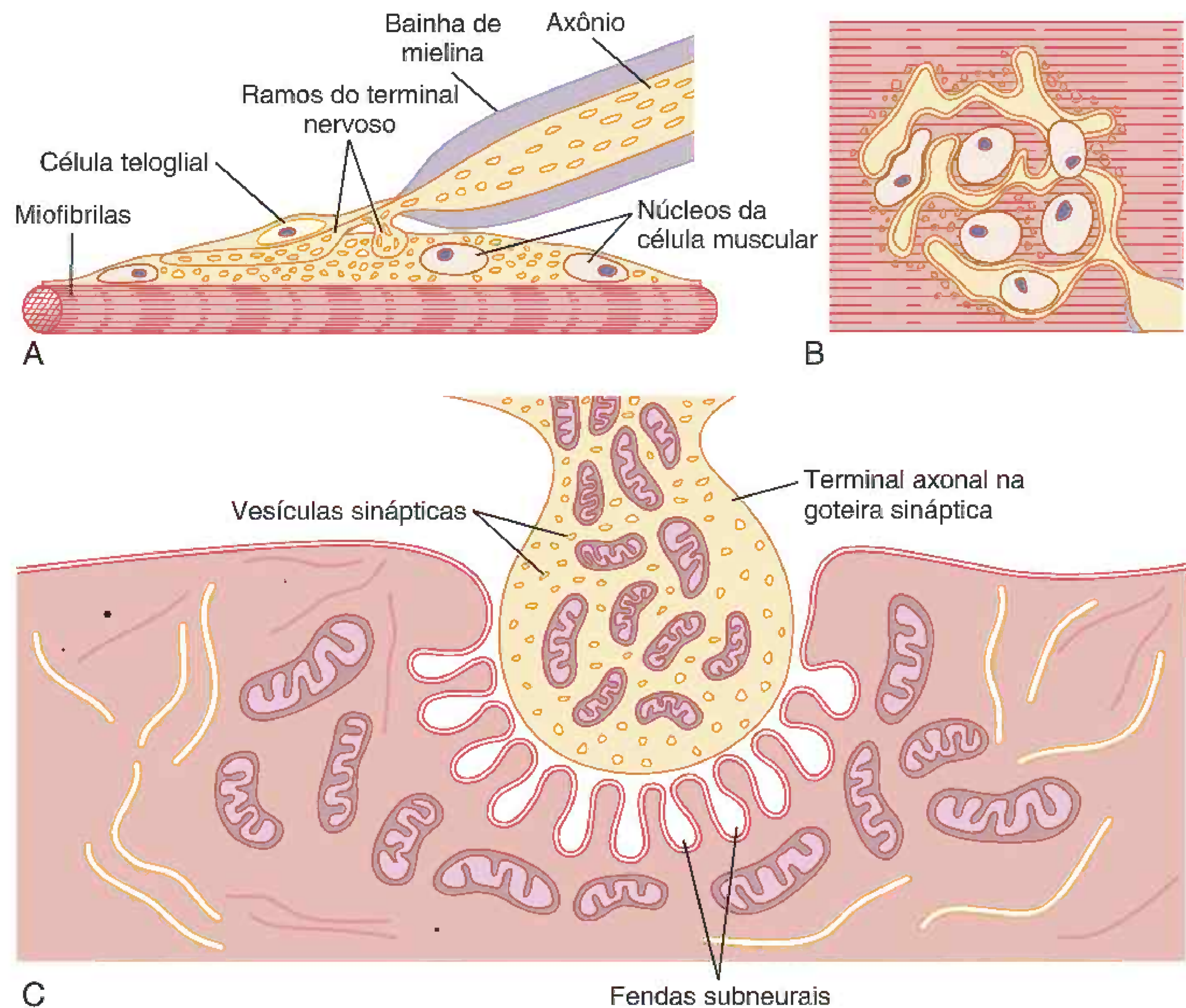



**Figura 7-1** Diferentes perspectivas da placa motora. *A*, Corte longitudinal através da placa motora. *B*, Visão da superfície da placa motora. *C*, Aspecto na micrografia eletrônica do ponto de contato entre um terminal isolado de um axônio e a membrana da fibra muscular. (Redesenhada de Fawcett DW, conforme modificação de Couteaux R, in Bloom W, Fawcett DW: A Textbook ot Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1986.)

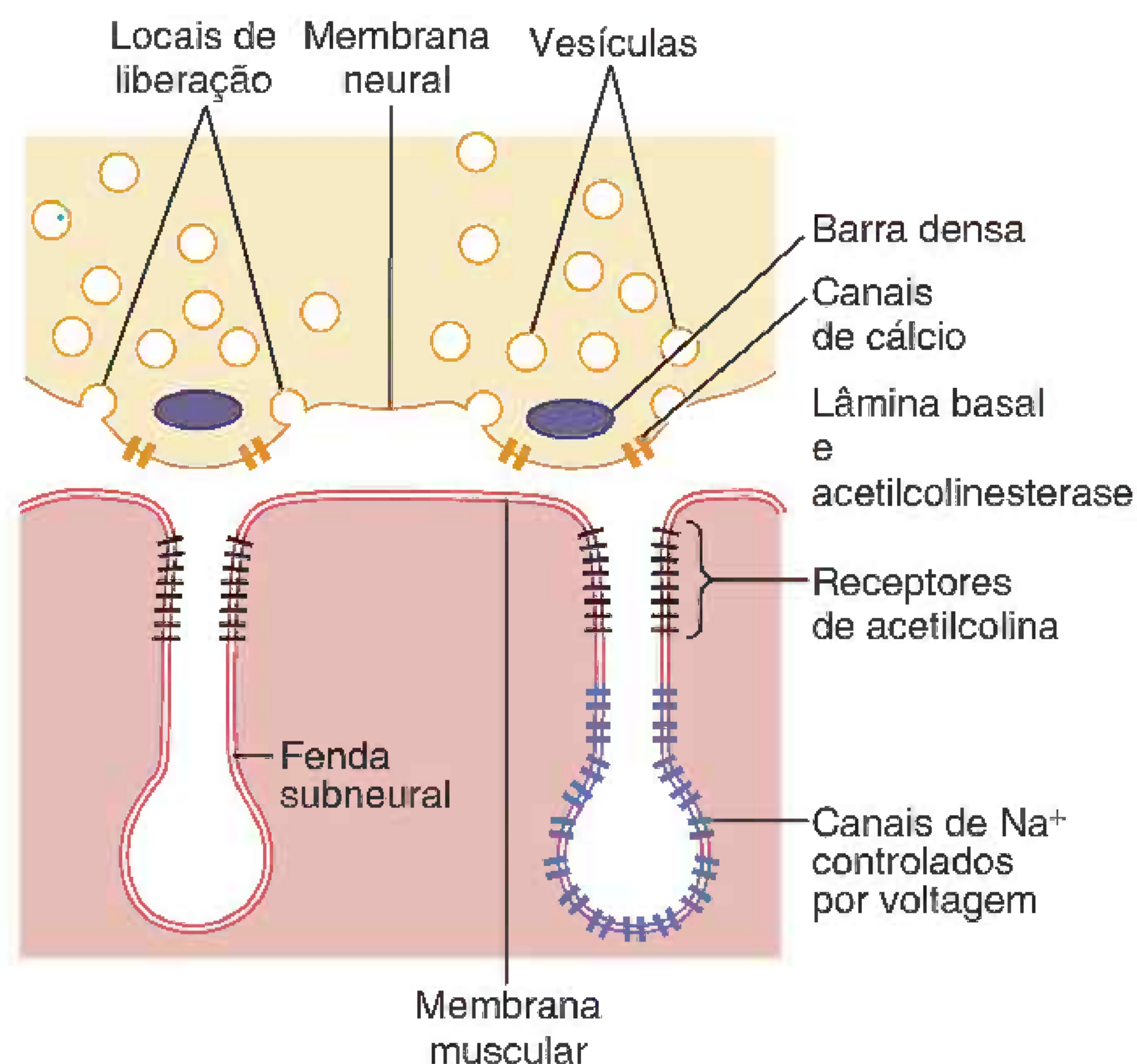



**Figura 7-2** Liberação de acetilcolina das vesículas sinápticas na membrana neural da junção neuromuscular. Observe a proximidade entre os locais de liberação na membrana neural para os receptores de acetilcolina na membrana muscular, nas aberturas das fendas subneurais.

**Efeito da Acetilcolina na Membrana Pós-sináptica da Fibra Muscular para Abrir os Canais Iônicos.** A Figura 7-2 mostra também muitos *receptores de acetilcolina* na membrana da fibra muscular; são os *canais iônicos controlados pela acetilcolina*, e se localizam quase inteiramente próximos às aberturas das fendas subneurais, situadas imediatamente abaixo das áreas de barras densas, onde a acetilcolina é lançada no espaço sináptico.

Cada receptor é complexo proteico com peso molecular total de 275.000. O complexo é composto por cinco subunidades proteicas, duas proteínas *alfa* e uma de cada uma das proteínas *beta, delta* e *gama*. Essas moléculas proteicas penetram por toda a extensão da membrana, situando-se lado a lado em círculo para formar o canal tubular, ilustrado na Figura 7-3. O canal mantém-se fechado, como mostrado na parte A da figura, até que duas moléculas de acetilcolina se liguem às duas subunidades proteicas *alfa*. Isso provoca alteração conformacional que abre o canal, como mostrado na parte B da figura.

O canal regulado pela acetilcolina tem diâmetro de cerca de 0,65 nanômetro, grande o suficiente para permitir que íons positivos importantes — sódio ($Na^+$), potássio ($K^+$) e cálcio ($Ca^{++}$) — se movimentem facilmente pela abertura. Porém, íons negativos, tais como os íons cloreto, não passam pelo canal devido às fortes cargas negativas na abertura do canal que repelem esses íons negativos.

Na prática, muitos mais íons sódio fluem pelos canais regulados pela acetilcolina do que quaisquer outros íons, por duas razões. Primeira, existem apenas dois íons positivos em alta concentração: os íons sódio, no líquido extracelular e os íons potássio, no líquido intracelular. Segunda, o potencial muito negativo do lado de dentro da membrana muscular, –80 a –90 milivolts, puxa os íons

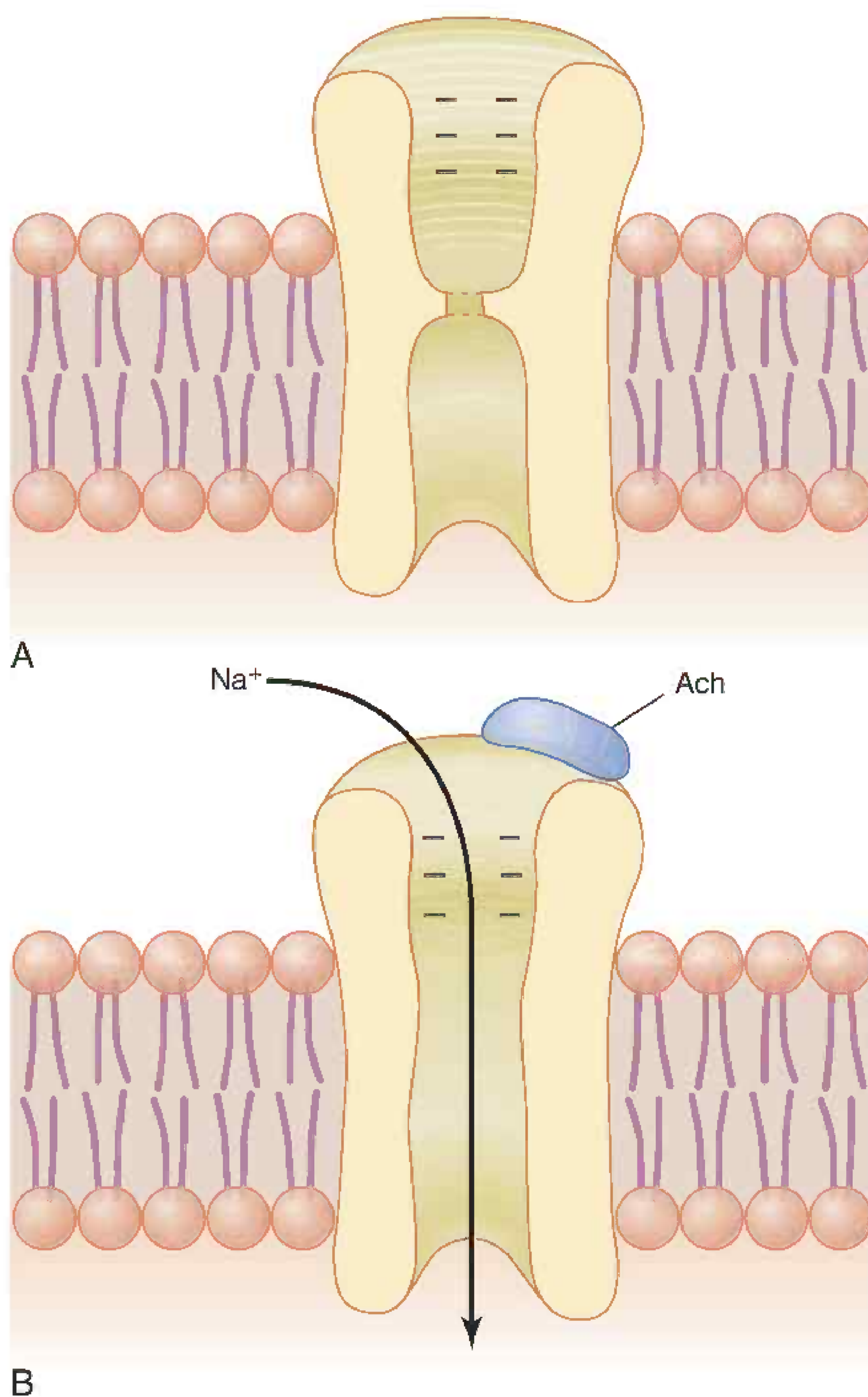



**Figura 7-3** Canal colinérgico. *A*, Estado fechado. *B*, Depois que a acetilcolina (Ach) se ligou e uma alteração de conformação abriu o canal, permitindo que íons sódio penetrassem na fibra muscular e estimulassem a contração. Observe as cargas negativas na abertura do canal que impedem a passagem de íons negativos como o cloreto.

sódio com carga positiva para o interior da fibra e simultaneamente se opõe ao efluxo dos íons potássio com carga positiva.

Como mostrado na Figura 7-3*B*, o principal efeito da abertura dos canais controlados pela acetilcolina é permitir que grande número de íons sódio entre na fibra, levando com eles grande número de cargas positivas. Isso provoca alteração potencial local positiva, no lado interno da membrana da fibra muscular, chamado *potencial da placa motora*. Por sua vez, esse potencial da placa motora inicia um potencial de ação que se propaga ao longo da membrana muscular, causando a contração muscular.

**Destruição da Acetilcolina Liberada pela Acetilcolinesterase.** A acetilcolina, uma vez liberada no espaço sináptico, continua a ativar os receptores de acetilcolina enquanto esta persistir nesse espaço. Entretanto, ela é removida rapidamente por dois modos: (1) A maior parte da acetilcolina é destruída pela enzima *aceticolinesterase*

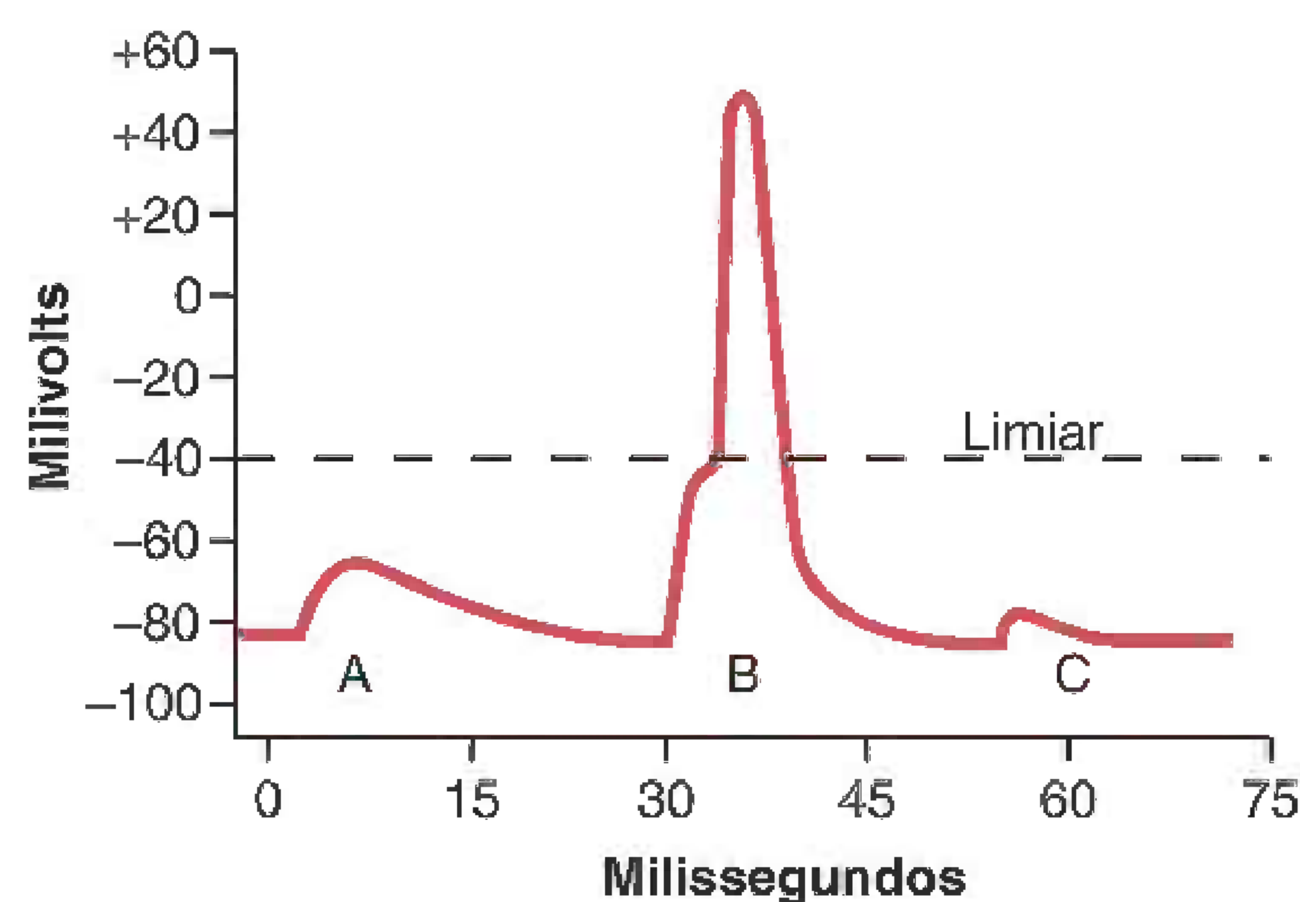



**Figura 7-4** Potenciais de placa motora (em milivolts). *A*, Potencial de placa motora de pequena amplitude, registrado em um músculo curarizado, insuficiente para desencadear um potencial de ação. *B*, Potencial de placa motora normal, desencadeando um potencial de ação muscular. *C*, Potencial de placa motora reduzido em amplitude pela toxina botulínica, que diminui a liberação de acetilcolina na placa motora; o potencial é insuficiente para desencadear um potencial de ação muscular.

que está ligada principalmente à camada esponjosa do tecido conjuntivo fino que preenche o espaço sináptico, entre o terminal nervoso pré-sináptico e a membrana muscular pós-sináptica. (2) Pequena quantidade de acetilcolina se difunde para fora do espaço sináptico, e assim deixa de estar disponível para agir sobre a membrana da fibra muscular.

O tempo reduzido em que a acetilcolina se mantém no espaço sináptico — alguns milissegundos, se tanto — é normalmente suficiente para excitar a fibra muscular. A rápida remoção da acetilcolina evita a reexcitação continuada do músculo, depois que a fibra muscular se recuperou de seu potencial de ação inicial.

**Potencial da Placa Motora e Excitação da Fibra Muscular Esquelética.** O influxo de íons sódio para a fibra muscular quando os canais colinérgicos se abrem causa variação do potencial elétrico no interior da fibra, no *local da placa motora*, para aumentar na direção positiva, por 50 a 75 milivolts, criando um *potencial local* chamado *potencial da placa motora*. Relembre, do Capítulo 5, que aumento súbito no potencial da membrana nervosa de mais de 20 a 30 milivolts é normalmente suficiente para iniciar a abertura de mais e mais canais de sódio, iniciando assim um potencial de ação na membrana da fibra muscular.

A Figura 7-4 mostra o princípio pelo qual um potencial da placa motora inicia o potencial de ação. Essa figura mostra três potenciais da placa motora. Os potenciais da placa motora A e C são muito fracos para desencadear um potencial de ação; porém, produzem fracas alterações locais de voltagem na placa motora, como registrados na figura. Em contraste, o potencial da placa motora B é de amplitude maior e faz com que número suficiente de canais de sódio se abra, de forma que o efeito autorregenerativo de mais e mais íons sódio fluindo para o interior da fibra inicie um potencial de ação. A baixa amplitude

do potencial da placa motora no ponto A foi causada por envenenamento da fibra muscular com *curare,* fármaco que bloqueia o efeito controlador da acetilcolina sobre os canais colinérgicos competindo pelos receptores da acetilcolina. A baixa amplitude do potencial da placa motora no ponto C resultou do efeito da *toxina botulínica,* veneno bacteriano que diminui a quantidade de acetilcolina liberada pelos terminais nervosos.

**Fator de Segurança para a Transmissão na Junção Neuromuscular; Fadiga da Junção.** Ordinariamente, cada impulso que chega à junção neuromuscular provoca potencial da placa motora de amplitude três vezes maior que o necessário para estimular a fibra muscular. Portanto, a junção neuromuscular normal tem alto *fator de segurança.* No entanto, a estimulação da fibra nervosa com frequências maiores que 100 vezes por segundo, por vários minutos, com frequência diminui tanto o número de vesículas de acetilcolina que os impulsos não são mais transmitidos à fibra muscular. Isso é chamado de *fadiga* da junção neuromuscular, e é o mesmo efeito que causa a fadiga no sistema nervoso central quando as sinapses são superexcitadas. Em condições normais de funcionamento, raramente ocorre fadiga mensurável da junção neuromuscular e mesmo assim apenas nos níveis mais exaustivos de atividade muscular.

### Biologia Molecular da Formação e da Liberação de Acetilcolina

Como a junção neuromuscular é grande o suficiente para ser estudada com facilidade, ela é uma das poucas sinapses do sistema nervoso cujos detalhes da transmissão química foram bem estudados. A formação e a liberação da acetilcolina nessa junção ocorrem nos seguintes estágios:

1. Pequenas vesículas, com tamanho de cerca de 40 nanômetros, são formadas pelo aparelho de Golgi no corpo celular do neurônio motor, na medula espinhal. Essas vesículas são então transportadas pelo axoplasma, que "flui" pelo interior do axônio, desde o corpo celular, na medula espinhal, até a junção neuromuscular, nas terminações das fibras nervosas periféricas. Cerca de 300.000 dessas pequenas vesículas se acumulam nos terminais nervosos da única placa motora do músculo esquelético.
2. A acetilcolina é sintetizada no citosol do terminal da fibra nervosa e é imediatamente transportada através das membranas das vesículas para seu interior, onde é armazenada em forma altamente concentrada, com cerca de 10.000 moléculas de acetilcolina em cada vesícula.
3. Quando um potencial de ação chega ao terminal nervoso, ele abre muitos canais de cálcio na membrana do terminal nervoso, uma vez que esse terminal tem canais de cálcio controlados por voltagem. Como resultado, a concentração do íon cálcio, no interior do terminal, aumenta por cerca de 100 vezes, o que por sua vez aumenta a velocidade de fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana do terminal por cerca de 10.000 vezes. Essa fusão faz com que muitas das vesículas se rompam, permitindo a *exocitose* da acetilcolina para espaço sináptico. Cerca de 125 vesículas são submetidas à exocitose a cada potencial de ação. Depois de alguns milissegundos, a acetilcolina é clivada pela acetilcolinesterase em íon acetato e em colina, e a colina é reabsorvida ativamente pelo terminal neural e usada para formar nova acetilcolina. Essa sequência de eventos ocorre em período de 5 a 10 milissegundos.
4. O número de vesículas disponíveis na terminação nervosa é suficiente para permitir a transmissão de apenas algumas centenas de impulsos do nervo para o músculo. Portanto, para a função contínua da junção neuromuscular, novas vesículas precisam ser reformadas rapidamente. Em alguns segundos após cada potencial de ação ter terminado, "pequenas invaginações" aparecem na membrana do terminal nervoso, causadas por proteínas contráteis na terminação nervosa, especialmente a proteína *clatrina;* essa proteína está associada à membrana nas áreas de fusão das vesículas originais. Em cerca de 20 segundos, as proteínas se contraem e formam as invaginações, que se separam para o lado interior da membrana, e se transformam então em novas vesículas. Dentro de poucos segundos mais, a acetilcolina é transportada para o interior dessas vesículas e elas estão prontas para um novo ciclo de liberação de acetilcolina.

## Fármacos que Reforçam ou Bloqueiam a Transmissão na Junção Neuromuscular

**Fármacos que Estimulam a Fibra Muscular por Ação Semelhante à da Acetilcolina.** Muitas substâncias, incluindo a *metacolina*, o *carbacol* e a *nicotina*, têm o mesmo efeito que a acetilcolina sobre o músculo. A diferença entre esses fármacos e a acetilcolina é que elas não são destruídas pela colinesterase ou são destruídas tão lentamente que sua ação frequentemente persiste por muitos minutos ou várias horas. Os fármacos atuam provocando áreas localizadas de despolarização da membrana da fibra muscular na placa motora, onde estão localizados os receptores de acetilcolina. Assim, a cada vez que a fibra muscular se recupera de uma contração, essas áreas despolarizadas em virtude do vazamento de íons iniciam novo potencial de ação, levando dessa forma a estado de espasmo muscular.

**Fármacos que Estimulam a Junção Neuromuscular, Inativando a Acetilcolinesterase.** Três fármacos, particularmente bem conhecidos, *neostigmina, fisostigmina* e *fluorofosfato de di-isopropil,* inativam a acetilcolinesterase nas sinapses, de forma que ela não mais hidrolisa a acetilcolina. Dessa maneira, a cada impulso nervoso sucessivo, mais acetilcolina se acumula e estimula repetidamente a fibra muscular. Isso provoca *espasmo muscular*, mesmo quando poucos impulsos nervosos alcançam o músculo. Infelizmente, isto também pode causar morte por espasmo da laringe que sufoca o indivíduo.

A neoestigmina e a fisoestigmina se combinam com a acetilcolinesterase para inativá-la por até várias horas, depois do que elas se deslocam para que a esterase recupere sua atividade. De forma inversa, o fluorofostato de di-isopropil, que funciona como potente gás venenoso para os "nervos", inativa a acetilcolinesterase por semanas, o que o torna veneno particularmente letal.

**Fármacos que Bloqueiam a Transmissão na Junção Neuromuscular.** O grupo de fármacos conhecidos como *fármacos curariformes* pode impedir a passagem dos impul-

sos da terminação nervosa para o músculo. Por exemplo, a D-tubocurarina bloqueia a ação da acetilcolina nos receptores de acetilcolina da fibra muscular, evitando assim o aumento da permeabilidade dos canais de membrana muscular, suficiente para iniciar o potencial de ação.

### Miastenia Grave Causa Paralisia Muscular

A *miastenia grave*, que ocorre em cerca de uma em cada 20.000 pessoas, causa paralisia muscular devido à incapacidade das junções neuromusculares transmitirem sinais suficientes das fibras nervosas para as fibras musculares. Patologicamente, anticorpos que atacam receptores de acetilcolina foram demonstrados no sangue da maioria dos pacientes com *miastenia grave*. Assim, acredita-se que a *miastenia grave* seja doença autoimune na qual os pacientes desenvolveram anticorpos que bloqueiam ou destroem seus próprios receptores para acetilcolina, na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular.

Qualquer que seja a causa, os potenciais da placa motora que ocorrem nas fibras musculares são na maior parte muito fracos para iniciar a abertura dos canais de sódio regulados pela voltagem, de modo que a despolarização da fibra muscular não ocorre. Se a doença for intensa o suficiente, o paciente morre de paralisia — em particular, paralisia dos músculos respiratórios. Os efeitos da doença podem ser melhorados por várias horas com administração de *neostigmina* ou de algum outro fármaco anticolinesterásico, que provoque o acúmulo de quantidades maiores de acetilcolina que a normal no espaço sináptico. Em alguns minutos, algumas das pessoas paralisadas podem recobrar a atividade motora quase normal, até que nova dose de neostigmina seja requerida poucas horas depois.

## Potencial de Ação Muscular

Quase tudo o que foi discutido no Capítulo 5, com relação à iniciação e à condução dos potenciais de ação nas fibras nervosas, se aplica igualmente às fibras musculares esqueléticas, exceto por diferenças quantitativas. Alguns dos aspectos quantitativos dos potenciais musculares são os seguintes:

1. Potencial de repouso da membrana: cerca de −80 a −90 milivolts nas fibras musculares esqueléticas — o mesmo das grandes fibras nervosas mielinizadas.
2. Duração do potencial de ação: 1 a 5 milissegundos no músculo esquelético — cerca de cinco vezes mais prolongado que nos grandes nervos mielinizados.
3. Velocidade de condução: 3 a 5 m/s — cerca de 1/13 da velocidade de condução nas grandes fibras nervosas mielinizadas que excitam o músculo esquelético.

### Propagação do Potencial de Ação para o Interior da Fibra Muscular por Meio dos "Túbulos Transversos"

A fibra muscular esquelética é tão grande que o potencial de ação na superfície quase não provoca fluxo de corrente no interior da fibra. Contudo, para causar o máximo de contração muscular, a corrente tem de penetrar profundamente na fibra muscular até as proximidades das miofibrilas. Isso se dá pela propagação dos potenciais de ação pelos *túbulos transversos* (túbulos T), que penetram a fibra muscular, de um lado a outro, como ilustrado na Figura 7-5. Os potenciais de ação no túbulo T provocam liberação de íons cálcio no interior da fibra muscular, na vizinhança imediata das miofibrilas, e esses íons cálcio causam então a contração. Este processo é chamado de acoplamento *excitação-contração.*

## Acoplamento Excitação-Contração

### Túbulo Transverso — Sistema Retículo Sarcoplasmático

A Figura 7-5 mostra miofibrilas circundadas pelo sistema túbulos T-retículo sarcoplasmático. Os túbulos T são muito pequenos e cursam transversalmente às miofibrilas. Eles começam na membrana celular e penetram por toda a fibra muscular. Não está demonstrado na figura o fato de que esses túbulos se ramificam e formam *planos* inteiros de túbulos T se entrelaçando entre as miofibrilas. Além disso, *os túbulos T se abrem para o exterior, no ponto de origem, como uma invaginação da membrana celular.* Dessa forma, eles se comunicam com o líquido extracelular circundante da fibra muscular, tendo eles próprios líquido extracelular em seu lúmen. Em outras palavras, os túbulos T são de fato extensões internas da membrana celular. Assim, quando um potencial de ação se propaga pela membrana da fibra muscular, a alteração do potencial também se propaga ao longo dos túbulos T para o interior da fibra muscular. As correntes elétricas que circundam esses túbulos T então provocam a contração muscular.

A Figura 7-5 também mostra o *retículo sarcoplasmático* em amarelo. Ele é composto por duas partes principais: (1) grandes câmaras, denominadas *cisternas terminais*, que fazem contato com os túbulos T, e (2) longos túbulos longitudinais que circundam todas as superfícies das miofibrilas que realmente se contraem.

### Liberação dos Íons Cálcio pelo Retículo Sarcoplasmático

Uma das características especiais do retículo sarcoplasmático é que no interior de seus túbulos vesiculares existe excesso de íons cálcio em alta concentração, e muitos desses íons são liberados de cada vesícula quando um potencial de ação ocorre em túbulo T adjacente.

As Figuras 7-6 e 7-7 mostram que o potencial de ação do túbulo T provoca fluxo de corrente para as cisternas do retículo sarcoplasmático no ponto em que tocam o túbulo T. À medida que o potencial de ação progride pelo túbulo T, a variação da voltagem é detectada pelos *receptores de di-idropiridina*, ligados aos *canais de liberação de cálcio* — também chamados *receptores de canal de rianodina* —nas cisternas adjacentes do retículo sar-

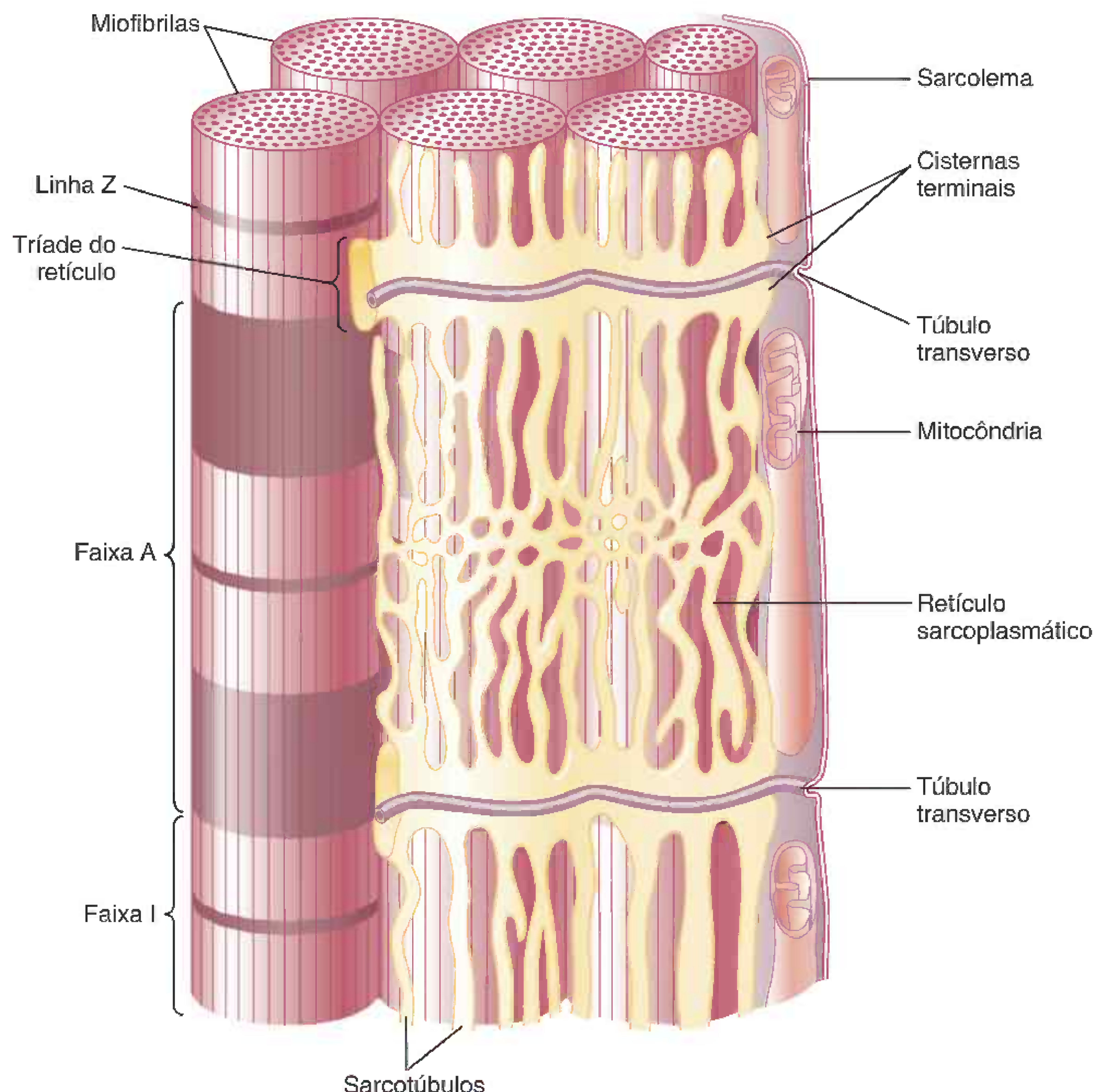
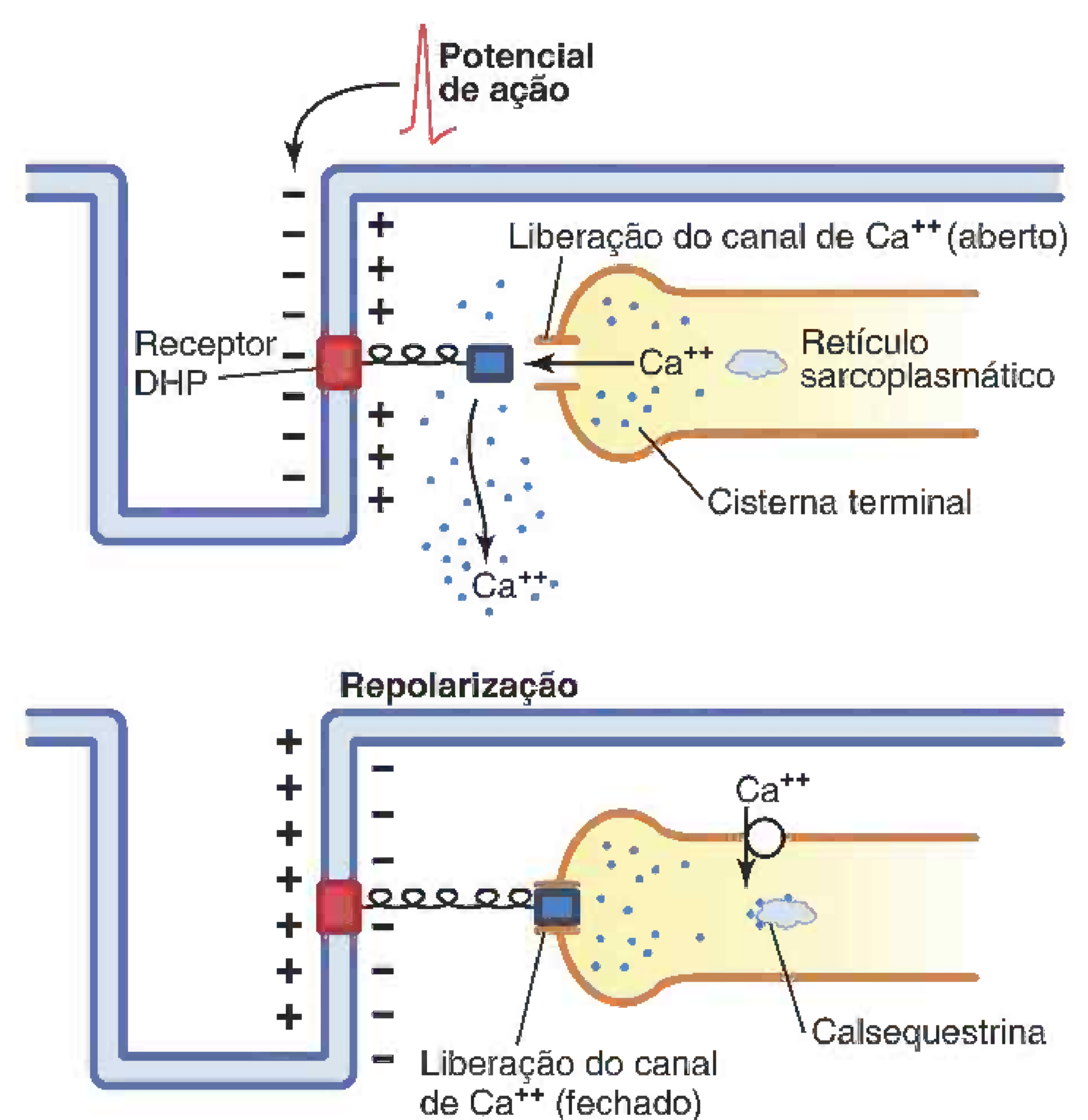



**Figura 7-5** Sistema túbulo transverso (T)-retículo sarcoplasmático. Observe que os túbulos T se comunicam com a parte externa da membrana celular e, profundamente na fibra muscular, cada túbulo T se situa adjacente às extremidades dos túbulos longitudinais do retículo sarcoplasmático que circundam as miofibrilas que de fato contraem. Esta ilustração foi desenhada do músculo de sapo que tem um túbulo T por sarcômero localizado na linha Z. Um arranjo similar é encontrado no músculo cardíaco dos mamíferos; porém, o músculo esquelético dos mamíferos tem dois túbulos T por sarcômero localizados nas junções das bandas A-I.

**Figura 7-6** Acoplamento excitação-contração no músculo esquelético. O *painel superior* mostra um potencial de ação no túbulo T, que causa alteração conformacional no receptor sensor de voltagem da di-idropiridina (DHP), abrindo os canais de liberação de $Ca^{++}$ nas cisternas terminais do retículo sarcoplasmático, permitindo a rápida difusão do $Ca^{++}$ para o sarcoplasma e iniciando a contração. Durante a repolarização (*painel inferior*) a alteração conformacional do receptor DHP fecha os canais de liberação de $Ca^{++}$ e o $Ca^{++}$ é transportado do sarcoplasma para o retículo sarcoplasmático, por bomba de cálcio dependente de ATP.



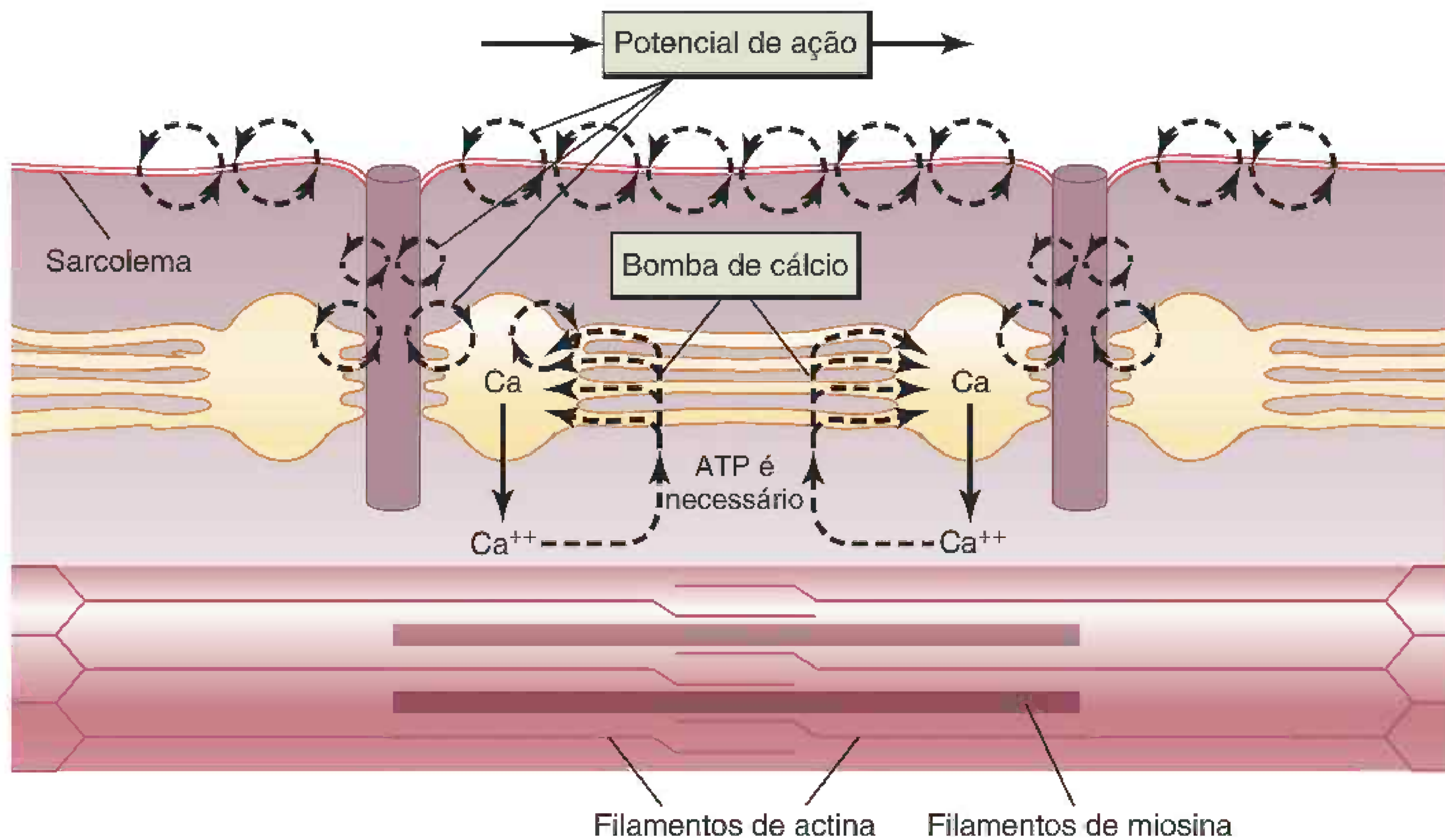



**Figura 7-7** Acoplamento excitação-contração no músculo, mostrando (1) um potencial de ação que causa a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático e, em seguida, (2) recaptação dos íons cálcio por uma bomba de cálcio.

coplasmático (Fig. 7-6). A ativação dos receptores de di-idropiridina desencadeia a abertura dos canais de liberação de cálcio das cisternas e em seus túbulos longitudinais associados. Esses canais permanecem abertos por poucos milissegundos, liberando cálcio para o sarcoplasma que banha as miofibrilas e causando a contração, como discutido no Capítulo 6.

**A Bomba de Cálcio Remove os Íons Cálcio do Líquido Miofibrilar, depois da Contração.** Uma vez liberados dos túbulos sarcoplasmáticos, os íons cálcio se difundem nos espaços entre as miofibrilas, provocando a contração muscular que permanece enquanto a concentração do íon continua elevada. Porém, uma bomba de cálcio continuamente ativada, localizada nas paredes do retículo sarcoplasmático, bombeia os íons cálcio para longe das miofibrilas, de volta para os túbulos sarcoplasmáticos (Fig. 7-6). Essa bomba pode concentrar os íons cálcio por cerca de 10.000 vezes dentro dos túbulos. Além disso, dentro do retículo existe proteína, chamada *calsequestrina*, que pode quelar o cálcio, possibilitando o acúmulo do íon em quantidade até 40 vezes maior que a quantidade correspondente ao cálcio livre.

**"Pulso" Excitatório de Íons Cálcio.** A concentração normal de íons cálcio, no estado de repouso ($< 10^{-7}$ molar), no citosol que banha as miofibrilas é muito baixa para provocar contração. Portanto, o complexo troponina-tropomiosina mantém os filamentos actínicos inibidos e o músculo no estado relaxado.

Inversamente, a excitação do túbulo T e do sistema retículo sarcoplasmático provoca liberação de íons cálcio suficiente para aumentar a concentração no líquido miofibrilar para até $2 \times 10^{-4}$ molar, aumento de 500 vezes, que é cerca de 10 vezes o nível necessário para provocar a contração muscular máxima. Em seguida, a bomba de cálcio reduz outra vez a concentração dos íons cálcio. A duração total desse "pulso" de cálcio, na fibra *muscular esquelética*, é de cerca de 1/20 de segundo, embora possa ser muito maior em algumas fibras e muito menor em outras. (No músculo cardíaco, o pulso de cálcio dura um terço de segundo, por causa da longa duração do potencial de ação cardíaco.)

Durante esse pulso de cálcio, ocorre a contração muscular. Para a contração persistir sem interrupção por longos intervalos, uma série de pulsos de cálcio tem de ser iniciada por série contínua de potenciais de ação repetitivos, como discutido no Capítulo 6.

## Referências


Veja também as referências dos Capítulos 5 e 6.

Brown RH Jr: Dystrophin-associated proteins and the muscular dystrophies, *Annu Rev Med* 48:457, 1997.

Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue in neurological disorders, *Lancet* 363:978, 2004.

Cheng H, Lederer WJ: *Calcium sparks, Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Engel AG, Ohno K, Shen XM, Sine SM: Congenital myasthenic syndromes: multiple molecular targets at the neuromuscular junction, *Ann N Y Acad Sci* 998:138, 2003.

Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission, *Br J Anaesth* 103:108, 2009.

Haouzi P, Chenuel B, Huszczuk A: Sensing vascular distension in skeletal muscle by slow conducting afferent fibers: neurophysiological basis and implication for respiratory control, *J Appl Physiol* 96:407, 2004.

Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease, *Br J Anaesth* 99:132, 2007.

Keesey JC: Clinical evaluation and management of myasthenia gravis, *Muscle Nerve* 29:484, 2004.

Korkut C, Budnik V: WNTs tune up the neuromuscular junction, *Nat Rev Neurosci* 10:627, 2009.

Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA: Insights into channel function via channel dysfunction, *J Clin Invest* 111:436, 2003.

Meriggioli MN, Sanders DB: Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity, *Lancet Neurol* 8:475, 2009.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability, *Physiol Rev* 80:767, 2000.

Rosenberg PB: Calcium entry in skeletal muscle, *J Physiol* 587:3149, 2009.

Toyoshima C, Nomura H, Sugita Y: Structural basis of ion pumping by $Ca^{2+}$-ATPase of sarcoplasmic reticulum, *FEBS Lett* 555:106, 2003.

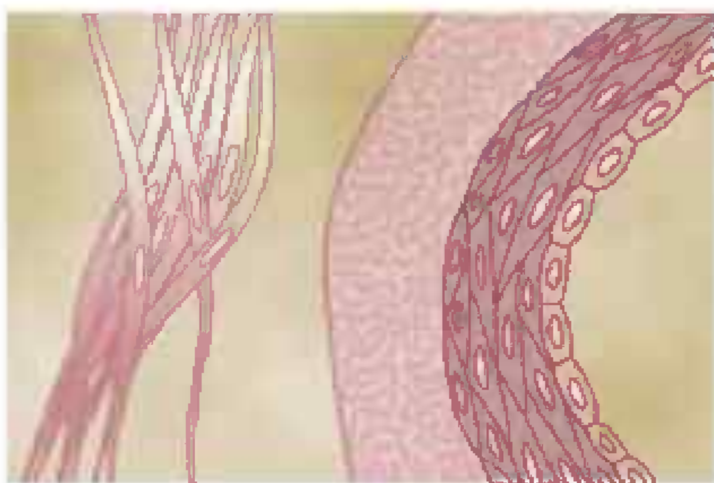
Van der Kloot W, Molgo J: Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction, *Physiol Rev* 74:899, 1994.

Vincent A: Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis, *Nat Rev Immunol* 10:797, 2002.

Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al: Antibodies in myasthenia gravis and related disorders, *Ann N Y Acad Sci* 998:324, 2003.

CAPÍTULO 8

# Excitação e Contração do Músculo Liso



## Contração do Músculo Liso

Nos Capítulos 6 e 7, discutiu-se o músculo esquelético. Discutiremos agora o músculo liso, que é composto por fibras bem menores — usualmente com diâmetros de 1 a 5 micrômetros e comprimentos de apenas 20 a 500 micrômetros. As fibras musculares esqueléticas são até 30 vezes maiores no diâmetro e centenas de vezes mais longas. Muitos dos mesmos princípios de contração se aplicam tanto ao músculo liso quanto ao músculo esquelético. O mais importante é que essencialmente as mesmas forças de atração entre os filamentos de miosina e de actina causam a contração tanto no músculo liso quanto no músculo esquelético; porém, o arranjo físico interno das fibras musculares lisas é diferente.

### Tipos de Músculos Lisos

O músculo liso de cada órgão se distingue dos da maioria dos outros órgãos por vários aspectos: (1) dimensões físicas, (2) organização em feixes ou folhetos, (3) resposta a diferentes tipos de estímulos, (4) características da inervação e (5) função. Porém, com o propósito de simplificação, o músculo liso pode ser dividido em dois grandes tipos, que são mostrados na Figura 8-1: *músculo liso multiunitário* e *músculo liso unitário* (ou de *unidade única*).

**Músculo Liso Multiunitário.** Este tipo de músculo liso é composto por fibras musculares separadas e discretas. Cada fibra opera independentemente das outras e, com frequência, é inervada por uma só terminação nervosa, como ocorre com as fibras musculares esqueléticas. Além disso, as superfícies externas dessas fibras, como as das fibras musculares esqueléticas, são recobertas por fina camada de substância semelhante à da membrana basal, uma mistura de colágeno e glicoproteínas que isola as fibras umas das outras.

A característica mais importante das fibras musculares lisas multiunitárias é que cada fibra se contrai independentemente das outras, e o controle é exercido principalmente por sinais nervosos. Em contraste, a maior parte do controle do músculo liso unitário é exercida por estímulos não nervosos. Alguns exemplos de músculo liso multiunitário são o músculo ciliar do olho, o músculo da íris do olho e os músculos piloeretores que causam a ereção dos pelos quando estimulados pelo sistema nervoso simpático.

**Músculo Liso Unitário.** Este tipo é também chamado de *músculo liso sincicial* ou *músculo liso visceral*. O termo "unitário" provoca confusão porque não significa fibras musculares isoladas. Ao contrário, significa massa de centenas a milhares de fibras musculares lisas que se contraem ao mesmo tempo, como uma só unidade. As fibras estão em geral dispostas em folhetos ou feixes, e suas membranas celulares são aderidas entre si, em múltiplos pontos, de forma que a força gerada em uma fibra muscular pode ser transmitida à seguinte. Além disso, as membranas celulares são ligadas por muitas *junções comunicantes*, pelas quais os íons podem fluir livremente de uma célula para a seguinte, de forma que os potenciais de ação ou o simples fluxo de íons, sem potenciais de ação, podem passar de uma fibra para a seguinte e fazer com que se contraiam em conjunto. Esse tipo de músculo

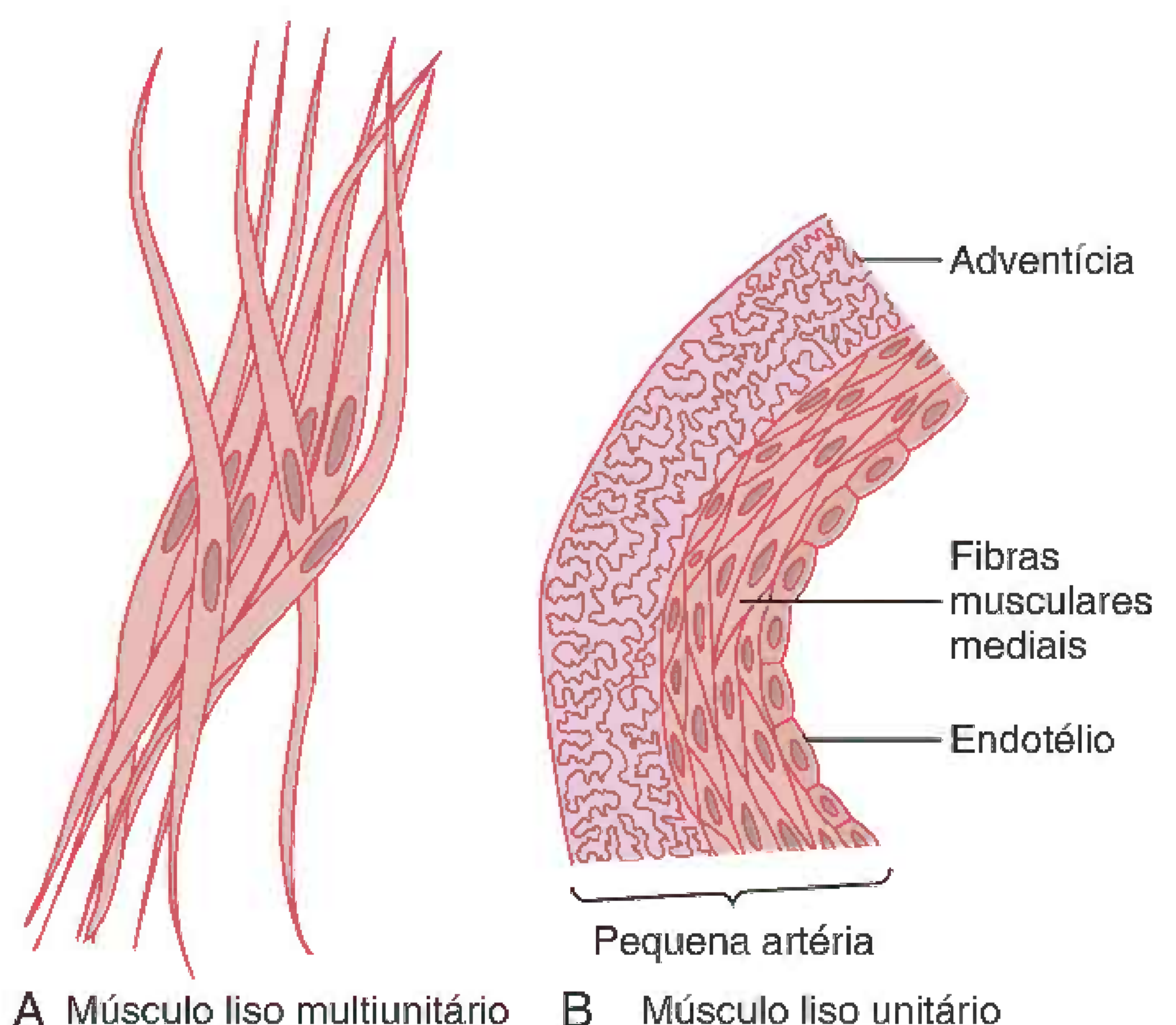



**Figura 8-1** Músculo liso multiunitário (*A*) e unitário (*B*).

liso é também conhecido como *músculo liso sincicial*, por causa das interconexões entre as fibras. Ele é também chamado de *músculo liso visceral* porque é encontrado nas paredes da maioria das vísceras do corpo, incluindo o trato gastrointestinal, os ductos biliares, os ureteres, o útero e muitos vasos sanguíneos.

## Mecanismo Contrátil no Músculo Liso

### Base Química para a Contração do Músculo Liso

O músculo liso contém *filamentos* de *actina* e de *miosina*, com características químicas semelhantes às dos filamentos de actina e miosina do músculo esquelético, mas não contém o complexo de troponina normal que é necessário para o controle da contração do músculo esquelético; o mecanismo de controle da contração é diferente nos dois tipos de músculos. Isto é discutido em detalhes adiante, neste capítulo.

Os estudos químicos mostraram que os filamentos de actina e miosina, derivados do músculo liso, interagem uns com os outros de modo semelhante ao que se dá no músculo esquelético. Em ambos os tipos de músculos, o processo contrátil é ativado por íons cálcio, e o trifosfato de adenosina (ATP) é degradado a difosfato de adenosina (ADP) para fornecer energia para a contração.

Existem, entretanto, importantes diferenças entre a organização física do músculo liso e do músculo esquelético, bem como diferenças no acoplamento excitação-contração, controle do processo contrátil pelos íons cálcio, duração da contração e quantidade de energia necessária para a contração.

### Base Física para a Contração do Músculo Liso

O músculo liso não tem a mesma disposição estriada dos filamentos de actina e miosina encontrados no músculo esquelético. Em vez disso, as técnicas de micrografia eletrônica sugerem a organização física mostrada na Figura 8-2. Essa figura mostra grande número de filamentos de actina ligados aos chamados *corpos densos*. Alguns desses corpos estão ligados à membrana celular. Outros estão dispersos no interior da célula. Alguns dos corpos densos, na membrana de células adjacentes, estão conectados por pontes de proteína intercelular. É principalmente por essas conexões que a força da contração é transmitida de célula a célula.

Entre os filamentos de actina na fibra muscular estão os filamentos de miosina. Estes apresentam um diâmetro mais de duas vezes maior que os filamentos de actina. Nas micrografias eletrônicas encontram-se usualmente cinco a 10 vezes mais filamentos de actina que filamentos de miosina.

À direita na Figura 8-2 está a estrutura hipotética de unidade contrátil individual na célula do músculo liso, mostrando grande número de filamentos de actina irradiando-se de dois corpos densos; as extremidades desses filamentos se superpõem a filamento de miosina, localizado a meio caminho entre os corpos densos. Essa unidade contrátil é semelhante à unidade contrátil do

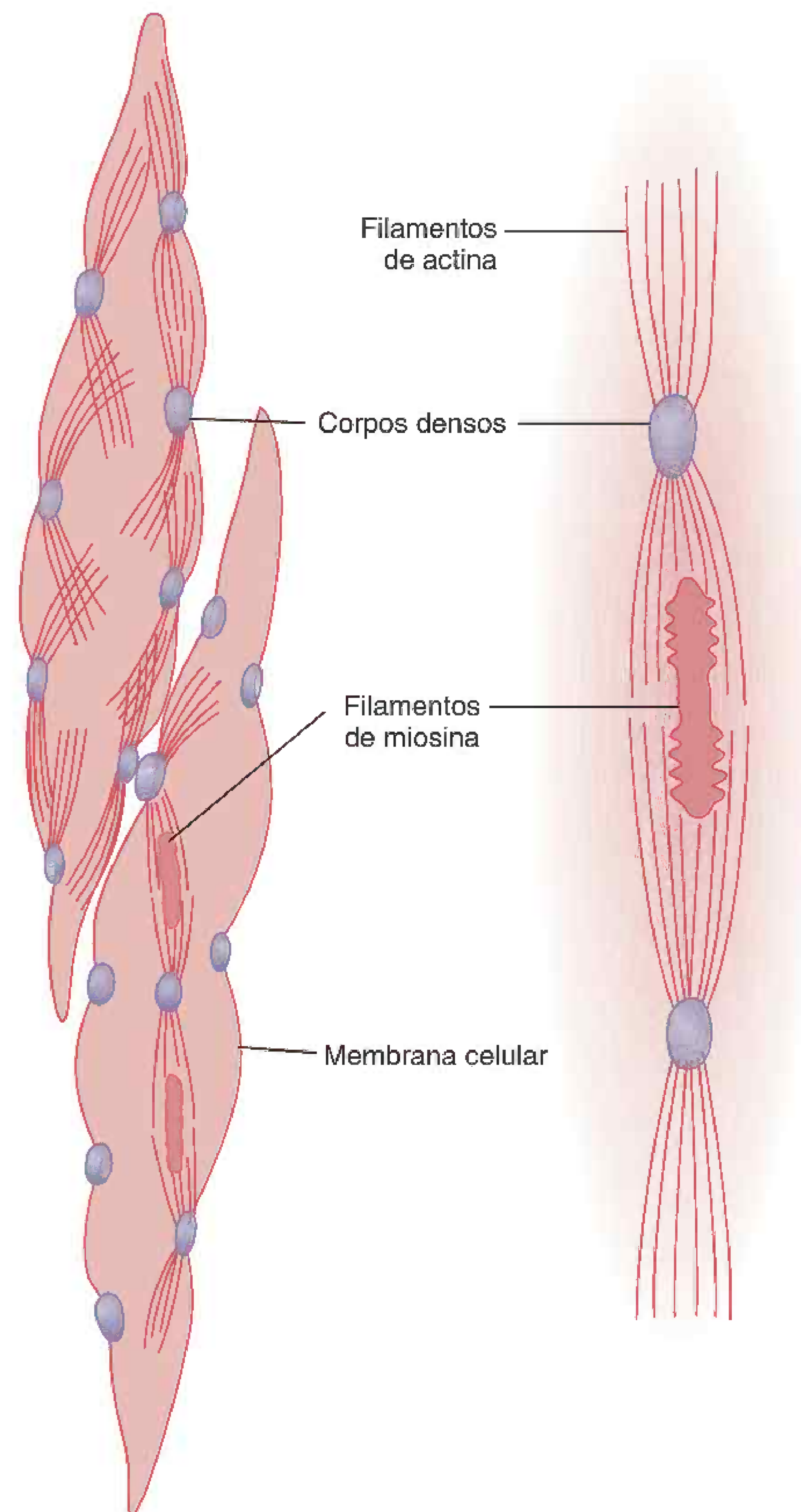



**Figura 8-2** Estrutura física do músculo liso. A fibra acima à esquerda mostra filamentos de actina se irradiando dos corpos densos. A fibra abaixo à esquerda e o diagrama à direita mostram a relação entre filamentos de miosina e de actina.

músculo esquelético, porém sem a regularidade de sua estrutura deste; de fato, os corpos densos do músculo liso desempenham o mesmo papel que os discos Z no músculo esquelético.

Existe outra diferença: a maioria dos filamentos de miosina apresenta as chamadas pontes cruzadas "com polarização lateral", disposta de forma que as pontes de um lado se curvam em uma direção e as do outro lado dobram na direção oposta. Isso permite que a miosina puxe os filamentos de actina em uma direção de um lado, enquanto simultaneamente puxa na direção oposta outros filamentos de actina, no outro lado. O valor dessa disposição é que ela permite que as células do músculo liso se contraiam por até 80% de seu comprimento, ao contrário do músculo esquelético, nos quais as fibras estão limitadas à contração de menos de 30%.

## Comparação entre a Contração do Músculo Liso e a Contração do Músculo Esquelético

Enquanto a maioria dos músculos esqueléticos contrai e relaxa rapidamente, a maior parte da contração do músculo liso é uma contração tônica prolongada, durando às vezes horas ou até mesmo dias. Portanto, espera-se que tanto as características físicas quanto as químicas do músculo liso difiram das do músculo esquelético. A seguir, algumas das diferenças são discutidas.

**Baixa Frequência de Ciclos das Pontes Cruzadas de Miosina.** A frequência dos ciclos das pontes cruzadas de miosina no músculo liso — isto é, sua ligação com a actina, seguida por desligamento e religamento para o novo ciclo — é muito, muito mais baixa no músculo liso que no músculo esquelético; de fato, a frequência é de 1/10 a 1/300 da do músculo esquelético. Ainda assim, acredita-se que a *fração de tempo* em que as pontes cruzadas se mantêm ligadas aos filamentos de actina, que é fator importante na determinação da força de contração, seja bastante aumentada no músculo liso. Possível razão para a baixa frequência dos ciclos é que as cabeças das pontes cruzadas apresentam menos atividade de ATPase do que no músculo esquelético, de forma que a degradação do ATP, que energiza os movimentos das cabeças das pontes cruzadas, é reduzida com a correspondente baixa velocidade dos ciclos.

**Baixa Energia Necessária para Manter a Contração do Músculo Liso.** Apenas 1/10 a 1/300 da energia do músculo esquelético são necessários para manter a mesma tensão de contração no músculo liso. Acredita-se que isso também seja o resultado do longo ciclo de conexão e desconexão das pontes cruzadas e porque apenas uma molécula de ATP é necessária para cada ciclo, a despeito de sua duração.

Essa parcimônia na utilização de energia pelo músculo liso é de muita importância para a economia energética total do corpo porque órgãos como os intestinos, bexiga urinária, vesícula biliar e outras vísceras com frequência mantêm por tempo indefinido contração muscular tônica.

**Lentidão do Início da Contração e do Relaxamento do Tecido Muscular Liso Total.** O tecido muscular liso típico começa a contrair 50 a 100 milissegundos depois de excitado, alcança a contração plena em cerca de 0,5 segundo e depois a força contrátil declina em 1 a 2 segundos, com tempo total de contração de 1 a 3 segundos. Isto é cerca de 30 vezes mais prolongado, em média, que uma só contração de uma fibra muscular esquelética. Porém, como existem muitos tipos de músculo liso, a contração de alguns tipos pode ser tão breve quanto 0,2 segundo ou tão prolongada quanto 30 segundos.

O lento início da contração do músculo liso, bem como sua contração prolongada, são causados pela lentidão da conexão e da desconexão das pontes cruzadas com os filamentos de actina. Além disso, o início da contração, em resposta aos íons cálcio, é muito mais lento que no músculo esquelético, como discutido adiante.

**A Força Máxima da Contração Geralmente É Maior no Músculo Liso do que no Músculo Esquelético.** A despeito da quantidade relativamente pequena de filamentos de miosina no músculo liso, e a despeito do longo ciclo de tempo das pontes cruzadas, o máximo da força de contração do músculo liso é frequentemente maior que o do músculo esquelético — tão grande quanto 4 a 6 $kg/cm^2$ de área transversa do músculo liso, em comparação com 3 a 4 kg, no músculo esquelético. A grande força da contração do músculo liso resulta do período prolongado de conexão das pontes cruzadas de miosina com os filamentos de actina.

**O Mecanismo de "Trava" Facilita a Manutenção Prolongada das Contrações do Músculo Liso.** Uma vez que o músculo liso tenha desenvolvido contração completa, a quantidade de excitação continuada pode ser usualmente reduzida a bem menos que o nível inicial e ainda assim o músculo mantém sua força de contração. Além disso, a energia consumida, para manter a contração, é frequentemente minúscula, às vezes tão pouco quanto 1/300 da energia necessária para sustentar contração comparável no músculo esquelético. Isso é chamado de mecanismo de "trava" (ou cremalheira).

A importância do mecanismo de trava é que ele pode manter a contração tônica prolongada no músculo liso por horas com o uso de pouca energia. É necessário pequeno sinal excitatório continuado das fibras nervosas ou de fontes hormonais.

**Estresse-Relaxamento do Músculo Liso.** Outra importante característica do músculo liso, especialmente do tipo unitário visceral de muitos órgãos ocos, é sua capacidade de restabelecer quase a mesma *força* original de contração, segundos ou minutos depois de ter sido alongado ou encurtado. Por exemplo, aumento súbito do volume de líquido na bexiga urinária, distendendo o músculo liso na parede do órgão, provoca aumento imediato da pressão na bexiga. Entretanto, nos seguintes 15 segundos a 1 minuto, apesar do estiramento continuado da parede da bexiga, a pressão retorna quase que exatamente ao nível original. Então, quando o volume é aumentado por outra etapa, o mesmo efeito ocorre outra vez.

Ao contrário, quando o volume é subitamente diminuído, a pressão cai drasticamente no início, mas se eleva ao nível original ou a valores muito próximos dele, em alguns segundos ou minutos. Esses fenômenos são chamados de *estresse-relaxamento* e *estresse-relaxamento reverso*. Sua importância é que, exceto por curtos períodos de tempo, eles permitem que o órgão oco mantenha quase a mesma pressão no interior de seu lúmen, a despeito de grandes e prolongadas alterações no volume.

## Regulação da Contração pelos Íons Cálcio

Como é verdade, para o músculo esquelético, o estímulo inicial para a contração do músculo liso é o aumento intracelular dos íons cálcio. Este aumento pode ser causado, nos diferentes tipos de músculos lisos, por estimulação nervosa da fibra muscular lisa, estimulação hormonal,

estiramento da fibra ou, até mesmo, alteração química no ambiente da fibra.

O músculo liso não contém troponina, a proteína reguladora que é ativada pelos íons cálcio para provocar a contração no músculo esquelético. Em vez disso, a contração do músculo liso é ativada por mecanismo inteiramente diferente, descrito a seguir.

**Combinação dos Íons Cálcio com a Calmodulina para Ativar a Miosina Quinase e a Fosforilação da Cabeça da Miosina.** Em vez da troponina, as células musculares lisas contêm outra proteína reguladora, chamada *calmodulina* (Fig. 8-3). Embora essa proteína seja similar à troponina, o modo pelo qual ela inicia a contração é diferente do da troponina. A calmodulina o faz ativando as pontes cruzadas da miosina. Essa ativação e a contração subsequente ocorrem na seguinte sequência:

1. Os íons cálcio se ligam à calmodulina.
2. O complexo calmodulina-cálcio em seguida se une à miosina e ativa a *miosina-quinase*, enzima fosfolativa.
3. Uma das cadeias leves de cada cabeça de miosina, chamada *cadeia reguladora*, é fosforilada em resposta a essa miosina-quinase. Quando essa cadeia não está fosforilada, o ciclo de conexão-desconexão da cabeça da miosina com o filamento de actina não ocorre. Porém, quando a cadeia reguladora é fosforilada, a cabeça adquire a capacidade de se ligar repetidamente com o filamento de actina e de desenvolver os ciclos de "trações" intermitentes, o mesmo que ocorre no músculo esquelético, e dessa forma provoca a contração muscular.

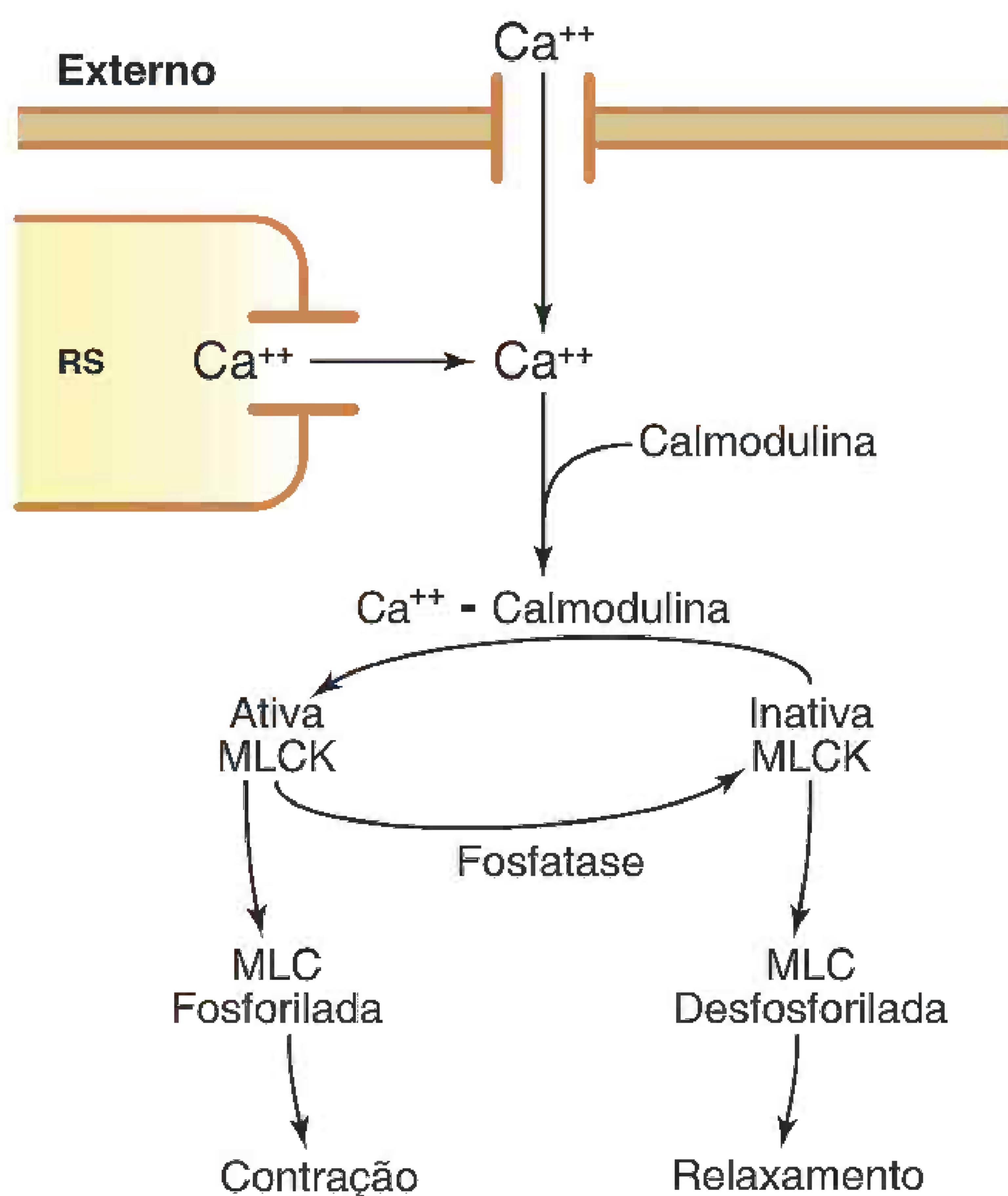



**Figura 8-3** A concentração intracelular do íon cálcio [$Ca^{++}$] aumenta quando o $Ca^{++}$ entra na célula pelos canais de cálcio da membrana celular ou do retículo sarcoplasmático (RS). O $Ca^{++}$ se liga a calmodulina para formar o complexo cálcio-calmodulina que em seguida ativa a cinase das cadeias leves da miosina do músculo. Quando a concentração de $Ca^{++}$ diminui, devido ao bombeamento para fora da célula, o processo é revertido e a miosina fosfatase remove o fosfato da MLC, causando relaxamento.

**A Miosina Fosfatase É Importante para o Fim da Contração.** Quando a concentração de íons cálcio cai abaixo de seu nível crítico, o processo mencionado adiante é revertido, exceto pela fosforilação da cabeça da miosina. A desfosforilação é catalisada por outra enzima, a *fosfatase da miosina* (Fig. 8-3), localizada nos líquidos da célula muscular lisa que cliva o fosfato da cadeia leve reguladora. Dessa forma, o ciclo se interrompe e a contração cessa. O tempo necessário para o relaxamento da contração muscular é portanto determinado, em grande parte, pela quantidade de fosfatase de miosina ativa na célula.

### Possível Mecanismo para a Regulação do Fenômeno de Trava

Devido à importância do fenômeno de trava e por ele permitir a manutenção a longo prazo do tônus, em muitos órgãos com músculo liso, sem grande dispêndio de energia, muitas tentativas têm sido feitas para explicá-lo. Entre os muitos mecanismos que foram postulados, um dos mais simples é o seguinte.

Quando as enzimas miosina-quinase e miosinofosfatase das cabeças da miosina estão ambas muito ativadas, a frequência dos ciclos das cabeças de miosina e a velocidade de contração ficam aumentadas. Em seguida, com a redução da ativação dessas enzimas, a frequência dos ciclos diminui; porém ao mesmo tempo sua desativação permite que as cabeças de miosina se mantenham ligadas ao filamento de actina por fração cada vez mais longa da proporção do ciclo. Portanto, o número de cabeças ligadas ao filamento de actina em qualquer momento permanece grande. Como o número de cabeças ligadas à actina determina a força estática da contração, a tensão é mantida ou "travada"; pouca energia é usada pelo músculo, porque o ATP não é degradado à ADP, exceto na rara ocasião em que a cabeça se desconecta.

## Controles Nervoso e Hormonal da Contração do Músculo Liso

Embora as fibras musculares esqueléticas sejam estimuladas exclusivamente pelo sistema nervoso, o músculo liso pode ser estimulado a contrair-se por múltiplos tipos de sinais: pelos sinais nervosos, por estímulo hormonal, por estiramento do músculo e de várias outras maneiras. A razão principal para essa diferença é que a membrana do músculo liso contém muitos tipos de receptores pro-

teicos que podem iniciar o processo contrátil. Outros receptores proteicos inibem a contração do músculo liso, o que é outra diferença em relação ao músculo esquelético. Nesta seção, discutimos o controle nervoso da contração do músculo liso, seguido pelo controle hormonal e outros modos de controle.

## Junções Neuromusculares do Músculo Liso

**Anatomia Fisiológica das Junções Neuromusculares do Músculo Liso.** As junções neuromusculares dos tipos altamente estruturados das fibras do músculo esquelético não ocorrem no músculo liso. Ao contrário, as *fibras nervosas autônomas* que inervam o músculo liso geralmente se ramificam difusamente na extremidade superior do folheto de fibras musculares, como demonstrado na Figura 8-4. Na maioria dos casos, essas fibras não fazem contato direto com a membrana celular das fibras musculares lisas, mas formam as chamadas *junções difusas* que secretam a substância transmissora na matriz que recobre o músculo liso, frequentemente alguns nanômetros a alguns micrômetros distantes das células musculares; a substância transmissora se difunde então para as células. Além disso, onde há muitas camadas de células musculares, as fibras nervosas inervam frequentemente apenas a camada externa. A excitação muscular passa dessa camada externa para as internas, por condução do potencial de ação pela massa muscular ou por difusão da substância transmissora.

Os axônios que inervam as fibras musculares lisas não apresentam a ramificação típica e as terminações do tipo que ocorre na placa motora nas fibras musculares esqueléticas. Nas fibras lisas, a maioria dos terminais axonais finos apresenta múltiplas *varicosidades*, distribuídas ao longo de seus eixos. Nesses pontos, as *células de Schwann* que envelopam os axônios são interrompidas para que a substância transmissora possa ser secretada através das paredes das varicosidades. Nas varicosidades, encontram-se vesículas similares às encontradas na placa motora do músculo esquelético que contém substância transmissora. Porém, diferentemente das vesículas das junções musculares esqueléticas, que sempre contêm acetilcolina, as vesículas das terminações das fibras nervosas autônomas contêm *acetilcolina* em algumas fibras e *norepinefrina* em outras — e ocasionalmente também outras substâncias.

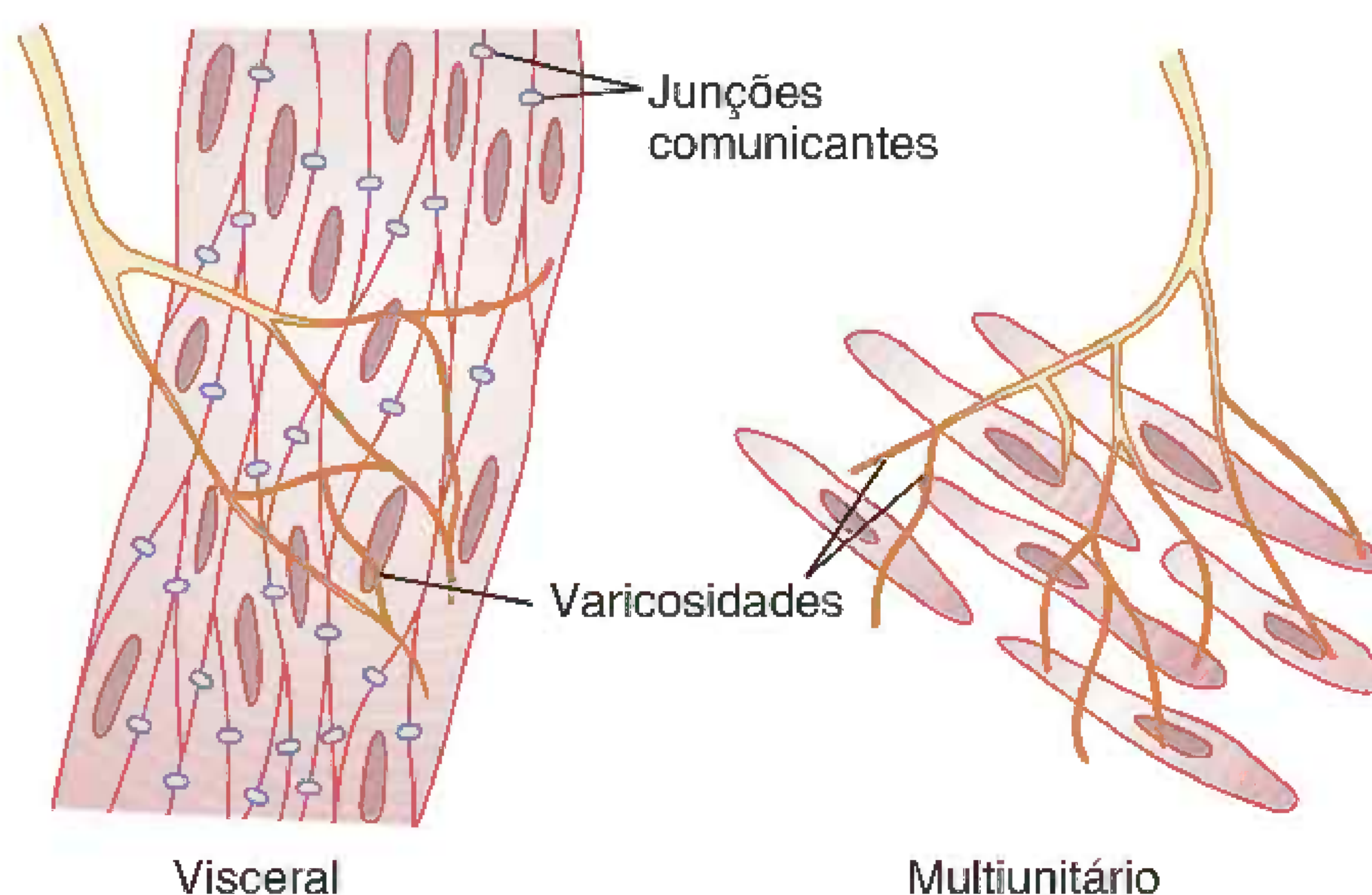



**Figura 8-4** Inervação do músculo liso.

Em poucos casos, particularmente no músculo liso do tipo multiunitário, as varicosidades estão separadas da membrana da célula muscular por 20 a 30 nanômetros — a mesma largura da fenda sináptica que ocorre na junção muscular esquelética. Essas são chamadas *junções de contato* e funcionam de modo parecido à da junção neuromuscular no músculo esquelético; a rapidez da contração dessas fibras musculares lisas é consideravelmente maior que a das fibras estimuladas pelas junções difusas.

**Substâncias Transmissoras Excitatórias e Inibitórias Secretadas na Junção Neuromuscular do Músculo Liso.** As substâncias transmissoras mais importantes secretadas pelos nervos autônomos que inervam o músculo liso são a *acetilcolina* e a *norepinefrina*, porém elas nunca são secretadas pela mesma fibra nervosa. A acetilcolina é uma substância transmissora excitatória para as fibras do músculo liso em alguns órgãos, porém um transmissor inibitório para o músculo liso em outros. Quando a acetilcolina excita uma fibra muscular, a norepinefrina ordinariamente a inibe. Ao contrário, quando a acetilcolina inibe uma fibra, a norepinefrina usualmente a excita.

Mas qual o porquê destas respostas diferentes? A resposta é que tanto a acetilcolina quanto a norepinefrina excitam ou inibem o músculo liso inicialmente ligando-se a *receptores proteicos* na superfície da membrana da célula muscular. Alguns dos receptores proteicos são *receptores excitatórios*, enquanto outros são *receptores inibitórios*. Assim, o tipo de receptor determina se o músculo liso será inibido ou excitado e também determina qual dos dois transmissores, acetilcolina ou norepinefrina, causa excitação ou inibição. Estes receptores são discutidos com mais detalhes no Capítulo 60, sobre a função do sistema nervoso autônomo.

## Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação no Músculo Liso

**Potenciais de Membrana no Músculo Liso.** A voltagem quantitativa de potencial de membrana do músculo liso depende da situação momentânea do músculo. No estado normal de repouso, o potencial intracelular é cerca –50 a –60 milivolts, que é cerca de 30 milivolts menos negativo que no músculo esquelético.

**Potenciais de Ação no Músculo Liso Unitário.** Os potenciais de ação ocorrem no músculo liso unitário (tal como o músculo visceral) do mesmo modo que no músculo esquelético. Eles não ocorrem normalmente em muitos, se não na maioria, dos músculos lisos do tipo multiunitário, como se discute em seção subsequente.

Os potenciais de ação do músculo liso visceral ocorrem em uma de duas formas: (1) potenciais em ponta ou (2) potenciais de ação com platôs.

**Potenciais em Ponta.** Os potenciais de ação em ponta típicos, como os observados no músculo esquelético, ocorrem na maior parte dos tipos de músculo liso unitário. A duração desse tipo de potencial de ação é de 10 a 50 milissegundos, como mostrado na Figura 8-5*A*. Tais potenciais de ação podem ser desencadeados de vários modos, por exemplo pela estimulação elétrica, pela ação de hormônios sobre o músculo liso, pela ação de substâncias transmissoras das fibras nervosas, pelo estiramento, ou como resultado da geração espontânea na própria fibra muscular, como discutiremos adiante.

**Potenciais de Ação com Platôs.** A Figura 8-5*C* mostra o potencial de ação de músculo liso com platô. O início desse potencial de ação é semelhante ao do potencial em ponta. Entretanto, em vez da rápida repolarização da membrana da fibra muscular, a repolarização é retardada por várias centenas a até 1.000 milissegundos (1 segundo). A importância do platô é que ele pode estar associado à contração prolongada que ocorre em alguns tipos de músculo liso, como o ureter, o útero, em certas condições, e certos tipos de músculo liso vascular. (Este tipo de potencial de ação também é observado nas fibras musculares cardíacas que apresentam período prolongado de contração, como discutido nos Capítulos 9 e 10.)

**Os Canais de Cálcio São Importantes na Geração do Potencial de Ação do Músculo Liso.** A membrana celular do músculo liso apresenta muito mais canais de cálcio controlados por voltagem que o músculo esquelético, porém poucos canais de sódio controlados por voltagem. Dessa forma, o sódio participa pouco na geração do potencial de ação na maioria dos músculos lisos. Inversamente, o fluxo de íons cálcio, para o interior da fibra é o principal responsável pelo potencial de ação. Isso ocorre do mesmo modo autorregenerativo que o dos canais de sódio nas fibras nervosas e nas fibras musculares esqueléticas. Entretanto, os canais de cálcio se abrem muito mais lentamente que os canais de sódio, e permanecem abertos por tempo muito maior. Esse fato é o que provoca, em larga medida, o platô prolongado do potencial de ação de algumas fibras musculares lisas.

Outro importante aspecto da entrada dos íons cálcio nas células durante o potencial de ação é que este íon age diretamente sobre o mecanismo contrátil do músculo liso para provocar a contração. Assim, o cálcio realiza duas tarefas de uma só vez.

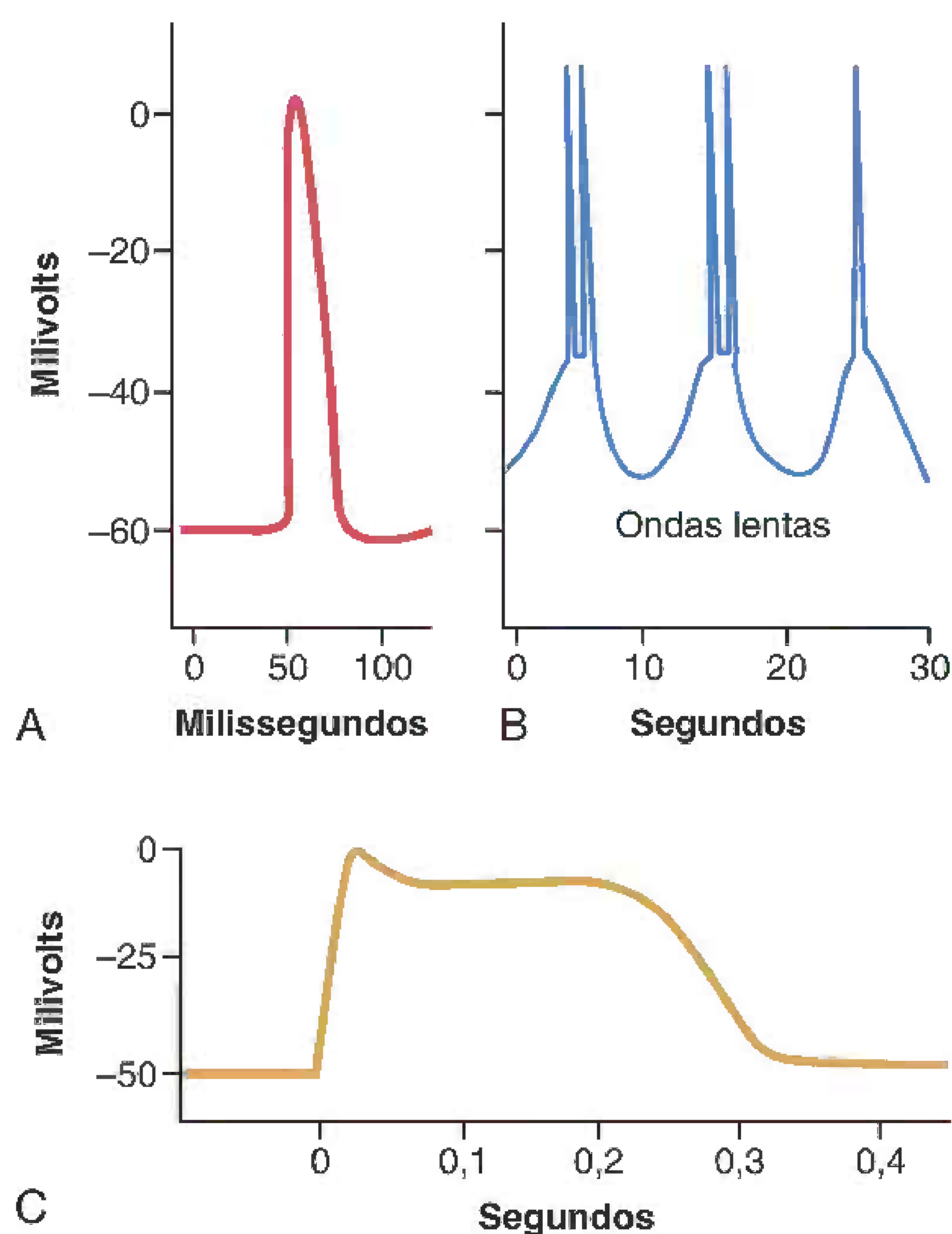



**Figura 8-5** *A*, Potencial de ação típico do músculo liso (potencial em ponta) desencadeado por estímulo externo. *B*, Potenciais em ponta repetitivos, desencadeados por ondas elétricas rítmicas que ocorrem espontaneamente no músculo liso da parede intestinal. *C*, Potencial de ação com platô, registrado em fibra muscular lisa do útero.

**Potenciais de Onda Lenta no Músculo Liso Unitário Podem Levar à Geração Espontânea de Potenciais de Ação.** Alguns músculos lisos são autoexcitatórios, isto é, os potenciais de ação se originam nas próprias células musculares lisas sem estímulo extrínseco. Esses potenciais de ação estão frequentemente associados a *ritmo em onda lenta* básico do potencial de membrana. A onda lenta típica, em músculo liso visceral do intestino, é mostrada na Figura 8-5*B*. A onda lenta não é o potencial de ação, isto é, ela não é processo autorregenerativo que se propaga progressivamente pelas membranas das fibras musculares. A onda lenta é propriedade local das fibras musculares lisas que compõem a massa muscular.

A causa do ritmo em onda lenta é desconhecida. Uma hipótese é que as ondas lentas sejam causadas pelo aumento e pela diminuição do bombeamento de íons positivos (provavelmente, íons sódio) para fora da membrana da fibra muscular; isto é, o potencial de membrana fica mais negativo quando o sódio é bombeado rapidamente e menos negativo quando a bomba de sódio é menos ativa. Outra hipótese é que a condutância, dada pelos canais iônicos, aumente e diminua ritmicamente.

A importância das ondas lentas é que quando elas têm amplitude suficiente podem iniciar potenciais de ação. As próprias ondas lentas não causam contração muscular. Porém, quando o pico do potencial de onda negativo dentro da face interna da membrana celular aumenta, na direção positiva, de –60 para cerca de –35 milivolts (o limiar aproximado para provocar os potenciais de ação, na maioria dos músculos lisos viscerais), o potencial de ação se desenvolve e se propaga pela massa muscular e a contração então ocorre. A Figura 8-5*B* demonstra esse efeito, mostrando que a cada pico de onda lenta ocorrem um ou mais potenciais de ação. Essas sequências repetitivas de potenciais de ação desencadeiam a contração rítmica da massa muscular lisa. Assim, as ondas lentas são chamadas de *ondas marca-passo*. No Capítulo 62, veremos que esse tipo de atividade marca-passo controla as contrações rítmicas do intestino.

**Excitação de Músculo Liso Visceral pelo Estiramento Muscular.** Quando o músculo liso visceral (unitário) é estirado o suficiente, usualmente são gerados potenciais de ação espontâneos. Eles resultam da combinação de (1) potenciais de onda lenta normais e (2) diminuição da negatividade do potencial de membrana, causada pelo próprio estiramento. Essa resposta ao estiramento faz com que a parede do intestino quando estirada excessivamente se contraia automática e ritmicamente. Por exemplo, quando o intestino está muito distendido, pelo conteúdo intestinal, as contrações automáticas locais formam frequentemente ondas peristálticas que movem o conteúdo para fora da região distendida, usualmente em direção ao ânus.

### Despolarização do Músculo Liso Multiunitário Sem Potenciais de Ação

As fibras musculares lisas do músculo multiunitário (tais como o músculo da íris do olho ou o músculo piloeretor de cada pelo) se contraem principalmente em resposta aos estímulos nervosos. As terminações nervosas secretam acetilcolina, no caso de alguns músculos lisos multiunitários, e norepinefrina, no caso de outros. Em ambos os casos, as substâncias transmissoras provocam despolarização da membrana da musculatura lisa e isso por sua vez provoca a contração. Potenciais de ação, usualmente, não se desenvolvem; a razão é que as fibras são muito pequenas para gerar o potencial de ação. (Para que potenciais de ação sejam desencadeados no *músculo liso unitário visceral*, 30 a 40 fibras musculares lisas têm de ser desporalizadas, simultaneamente, antes que aconteça um potencial de ação autopropagado.) Nas pequenas células musculares lisas, mesmo sem potencial de ação, a despolarização local (chamada de *potencial juncional*), causada pela substância neurotransmissora, propaga-se "eletrotonicamente" por toda a fibra, o que basta para causar a contração muscular.

## Efeito dos Fatores Teciduais Locais e dos Hormônios para Causar Contração do Músculo Liso, Sem Potenciais de Ação

Muitas das contrações da fibra muscular lisa são iniciadas por fatores estimuladores que agem diretamente sobre a maquinaria contrátil do músculo liso, sem potenciais de ação. Os dois tipos de fatores estimuladores não nervosos e não associados a potencial de ação que estão frequentemente envolvidos são (1) fatores químicos teciduais locais e (2) vários hormônios.

**Contração do Músculo Liso em Resposta a Fatores Químicos Teciduais Locais.** No Capítulo 17, discutimos o controle da contração das arteríolas, meta-arteríolas e dos esfíncteres pré-capilares. Os menores desses vasos têm pouca ou nenhuma inervação. Ainda assim, o músculo liso é muito contrátil, respondendo rapidamente às alterações nas condições químicas locais no líquido intersticial circundante.

No estado normal de repouso, muitos desses pequenos vasos sanguíneos permanecem contraídos. Porém, quando é necessário fluxo sanguíneo extra para o tecido, múltiplos fatores podem relaxar a parede do vaso, permitindo assim o aumento do fluxo. Dessa maneira, potente sistema local de controle por *feedback* controla o fluxo sanguíneo para a área tecidual. Alguns dos fatores de controle específicos são os seguintes:

1. A falta de oxigênio nos tecidos locais causa relaxamento do músculo liso e, portanto, vasodilatação.
2. O excesso de dióxido de carbono causa vasodilatação.
3. O aumento na concentração de íons hidrogênio provoca vasodilatação.

Adenosina, ácido lático, aumento na concentração de íons potássio, diminuição na concentração dos íons cálcio e aumento da temperatura corporal podem causar vasodilatação local.

**Efeitos dos Hormônios na Contração do Músculo Liso.** Muitos hormônios que circulam no sangue afeta em algum grau a contração do músculo liso, e alguns apresentam efeitos intensos. Entre os mais importantes desses são *norepinefrina, epinefrina, acetilcolina, angiotensina, endotelina, vasopressina, oxitocina, serotonina* e *histamina.*

Um hormônio causa contração de um músculo liso quando a membrana da célula muscular contém *receptores excitatórios controlados por hormônio.* Ao contrário, o hormônio provoca inibição se a membrana contiver *receptores inibitórios* para o hormônio.

**Mecanismos de Excitação ou Inibição do Músculo Liso por Hormônios ou Fatores Teciduais Locais.** Alguns receptores hormonais na membrana do músculo liso abrem canais para íons sódio ou cálcio e despolarizam a membrana, como ocorre após a estimulação nervosa. Algumas vezes, o resultado é potencial de ação, ou a amplificação de potenciais de ação que já estão ocorrendo. Em outros casos, a despolarização ocorre sem potenciais de ação, e essa despolarização permite que íons cálcio entrem na célula, o que promove a contração.

A inibição, ao contrário, ocorre quando o hormônio (ou outro fator tecidual) *fecha os canais de sódio ou de cálcio* e evita o influxo desses íons positivos; a inibição também ocorre quando *canais de potássio* normalmente fechados *são abertos*, permitindo que os íons potássio se difundam para fora da célula. Essas duas ações aumentam o grau de negatividade no interior da célula muscular, estado chamado de *hiperpolarização*, que inibe fortemente a contração muscular.

Algumas vezes a contração ou a inibição do músculo liso é iniciada pelos hormônios sem causar qualquer alteração direta do potencial de membrana. Nesses casos, o hormônio pode ativar um receptor de membrana que não abre os canais iônicos, mas que causa alteração interna na fibra muscular, tal como a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático intracelular; o

cálcio então induz a contração. Para inibir a contração, outros mecanismos receptores ativam as enzimas *adenilato ciclase* ou *guanilato ciclase* na membrana celular; as porções dos receptores que fazem protrusão para o interior das células estão acopladas a essas enzimas, levando à formação do *monofostato de adenosina cíclico* (AMPc) ou *monofostato de guanosina cíclico* (GMPc), chamados de *segundos mensageiros*. O AMPc ou GMPc têm muitos efeitos, um dos quais é o de alterar o grau de fosforilação de várias enzimas que indiretamente inibem a contração. A bomba que move os íons cálcio, do sarcoplasma para o retículo sarcoplasmático, é ativada, bem como a bomba, na membrana celular que move os íons cálcio para fora da própria célula; esses efeitos reduzem a concentração de íons cálcio no sarcoplasma, inibindo a contração.

Os músculos lisos apresentam considerável diversidade no modo como iniciam sua contração ou o relaxamento, em resposta a diferentes hormônios, neurotransmissores e outras substâncias. Em alguns casos, a mesma substância pode causar relaxamento ou contração dos músculos lisos em diferentes localizações. Por exemplo, a norepinefrina inibe a contração do músculo liso no intestino, porém estimula a contração do músculo liso nos vasos sanguíneos.

## Fonte dos Íons Cálcio que Provocam Contração Através da Membrana Celular e a partir do Retículo Sarcoplasmático

Embora o processo contrátil no músculo liso como no músculo esquelético seja ativado pelos íons cálcio, a fonte dos íons cálcio é diferente. Diferença importante é que o retículo sarcoplasmático, que fornece todos os íons cálcio para a contração muscular esquelética, é pouco desenvolvido na maioria dos músculos lisos. Ao contrário, a maioria dos íons cálcio que provocam a contração entra na célula muscular a partir do líquido extracelular no momento do potencial de ação ou de outros estímulos. A concentração de íons cálcio no líquido extracelular é maior que $10^{-3}$ molar, em comparação com menos de $10^{-7}$ molar no interior da célula muscular lisa; isso causa rápida difusão dos íons do líquido extracelular para a célula quando os canais de cálcio se abrem. O tempo necessário para a difusão é em média 200 a 300 milissegundos e é chamado de *período de latência*, antes que a contração comece. Este período de latência é cerca de 50 vezes maior no músculo liso em contração do que no músculo esquelético.

**Papel do Retículo Sarcoplasmático do Músculo Liso.** A Figura 8-6 mostra vários túbulos sarcoplasmáticos pouco desenvolvidos que se situam próximo à membrana celular, em algumas células musculares lisas maiores. Pequenas invaginações da membrana celular, chamadas *cavéolas*, fazem contato com as superfícies desses túbulos. As cavéolas sugerem um análogo rudimentar do sistema de túbulos transversos do músculo esquelético.

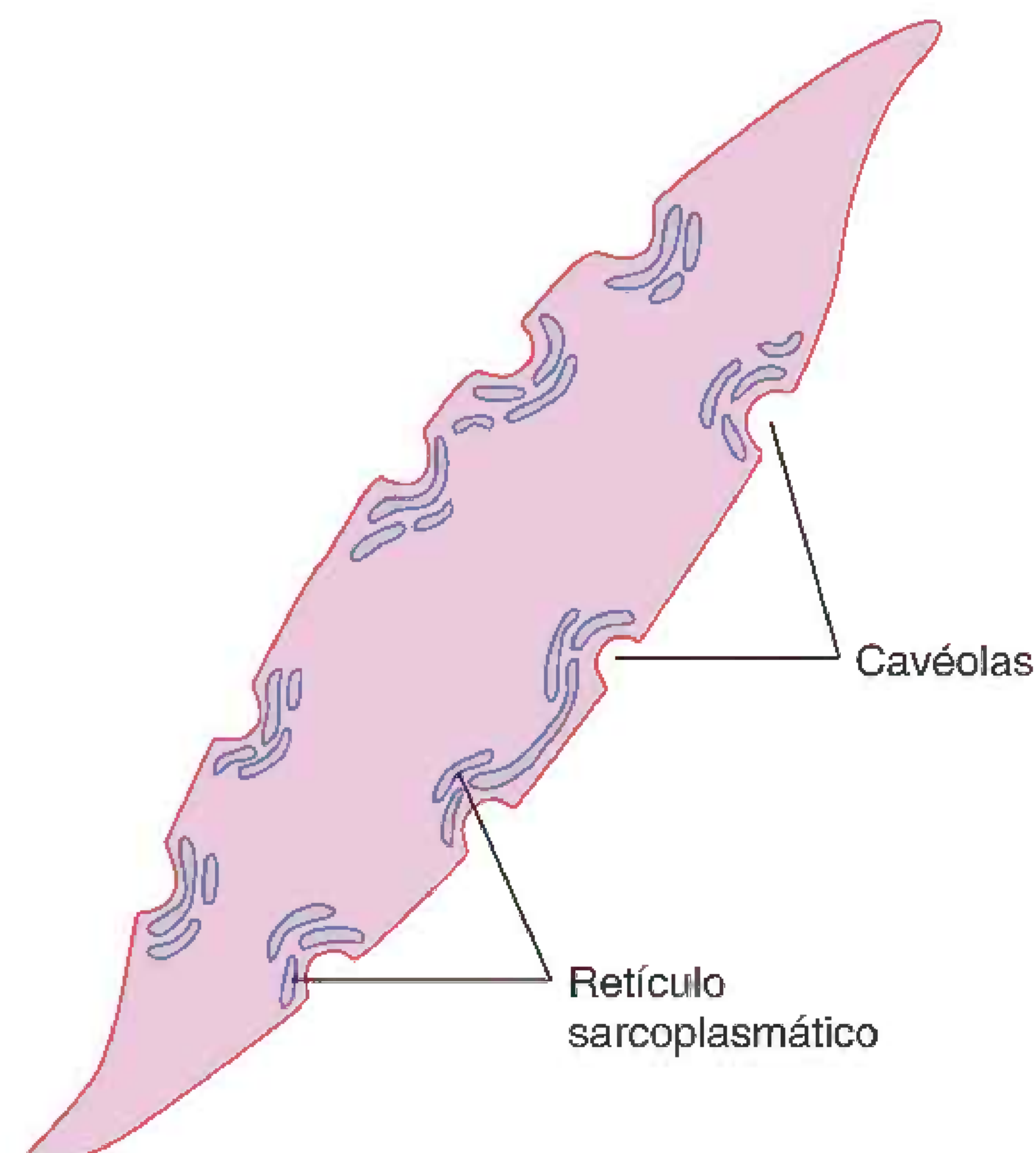



**Figura 8-6** Túbulos sarcoplasmáticos em grande fibra muscular lisa mostrando suas relações com invaginações na membrana celular, chamadas *cavéolas*.

Quando um potencial de ação é transmitido para as cavéolas, acredita-se que ele provoque a liberação de íons cálcio dos túbulos sarcoplasmáticos com que fazem contato, da mesma maneira que os potenciais de ação nos túbulos transversos no músculo esquelético provocam a liberação dos íons cálcio dos túbulos sarcoplasmáticos longitudinais no músculo esquelético. Em geral, quanto mais extenso o retículo sarcoplasmático na fibra muscular lisa, mais rapidamente ela se contrai.

**O Efeito na Contração do Músculo Liso Depende da Alteração da Concentração Extracelular do Íon Cálcio.** Embora as alterações na concentração do íon cálcio no líquido extracelular em relação à normal tenham pouco efeito sobre a força de contração do músculo esquelético, isto não é verdadeiro para a maior parte dos músculos lisos. Quando a concentração dos íons cálcio, no líquido extracelular, cai a cerca de 1/3 a 1/10 do normal, a contração do músculo liso usualmente cessa. Portanto, a força de contração do músculo liso é muito dependente da concentração do íon cálcio no líquido extracelular.

**Uma Bomba de Cálcio É Necessária para Causar Relaxamento do Músculo Liso.** Para provocar o relaxamento do músculo liso, depois da contração, os íons cálcio têm de ser removidos dos líquidos intracelulares. Essa remoção é efetuada por *bomba de cálcio* que bombeia os íons cálcio para fora da fibra muscular lisa de volta para o líquido extracelular ou para o retículo sarcoplasmático, se presente. Essa bomba é de ação lenta, em comparação com a bomba de ação rápida do retículo sarcoplasmático no músculo esquelético. Portanto, uma só contração do músculo liso dura geralmente segundos em vez de centésimos a décimos de segundo, como ocorre no músculo esquelético.

## Referências

Veja também as referências dos Capítulos 5 e 6.

Andersson KE, Arner A: Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence, *Physiol Rev* 84:935, 2004.

Berridge MJ: Smooth muscle cell calcium activation mechanisms, *J Physiol* 586:5047, 2008.

Blaustein MP, Lederer WJ: Sodium/calcium exchange: its physiological implications, *Physiol Rev* 79:763, 1999.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response, *Physiol Rev* 79:387, 1999.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NLA: New trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.

Harnett KM, Biancani P: Calcium-dependent and calcium-independent contractions in smooth muscles, *Am J Med* 115(Suppl 3A):24S, 2003.

Hilgers RH, Webb RC: Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: focus on Rho, *Exp Biol Med (Maywood)* 230:829, 2005.

House SJ, Potier M, Bisaillon J, Singer HA, Trebak M: The non-excitable smooth muscle: calcium signaling and phenotypic switching during vascular disease, *Pflugers Arch* 456:769, 2008.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.

Kuriyama H, Kitamura K, Itoh T, Inoue R: Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels, *Physiol Rev* 78:811, 1998.

Morgan KG, Gangopadhyay SS: Cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins, *J Appl Physiol* 91:953, 2001.

Somlyo AP, Somlyo AV: $Ca^{2+}$ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase, *Physiol Rev* 83:1325, 2003.

Stephens NL: Airway smooth muscle, *Lung* 179:333, 2001.

Touyz RM: Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: implications in hypertension, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:H1103, 2008.

Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA: Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle, *Hypertension* 23:1106, 1994.

Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK: Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle, *Circ Res* 98:868, 2006.

Webb RC: Smooth muscle contraction and relaxation, *Adv Physiol Educ* 27:201, 2003.

(página deixada intencionalmente em branco)

UNIDADE

# III

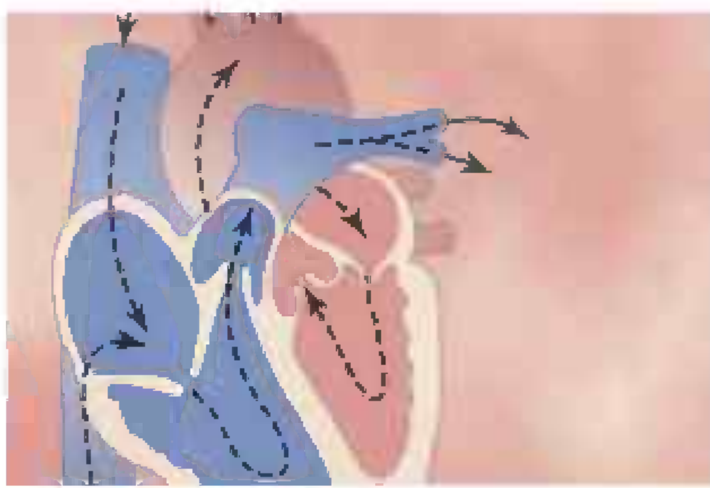
# O Coração


9. O Músculo Cardíaco; o Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas
10. Excitação Rítmica do Coração
11. O Eletrocardiograma Normal
12. Interpretação Eletrocardiográfica das Anormalidades do Músculo Cardíaco e do Fluxo Sanguíneo Coronariano: Análise Vetorial
13. Arritmias Cardíacas e sua Interpretação Eletrocardiográfica

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 9

# O Músculo Cardíaco; o Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas



Com este capítulo, começaremos a discussão do coração e do sistema circulatório. O coração, ilustrado na Figura 9-1, é na verdade formado por duas bombas distintas: o *coração direito*, que bombeia o sangue para os pulmões, e o *coração esquerdo*, que bombeia o sangue para os órgãos periféricos. Por sua vez, cada um desses corações é bomba pulsátil de duas câmaras, composta por um *átrio* e um *ventrículo*. Cada átrio é fraca bomba de escova (*primer pump*) para o ventrículo, ajudando a propelir o sangue para seu interior. Os ventrículos, por sua vez, fornecem a força de bombeamento principal que propele o sangue através (1) da circulação pulmonar, partindo do ventrículo direito, ou (2) da circulação periférica, do ventrículo esquerdo.

Mecanismos especiais no coração promovem a sucessão contínua de contrações cardíacas, chamadas *ritmo cardíaco*, transmitindo potenciais de ação pelo músculo cardíaco, causando os batimentos rítmicos do coração. Esse controle rítmico será explicado no Capítulo 10. Neste capítulo, explicaremos como o coração atua como bomba, começando com as características especiais do coração em si.

## Fisiologia do Músculo Cardíaco

O coração é composto por três tipos principais de músculo: o *músculo atrial*, o *músculo ventricular* e as fibras especializadas *excitatórias* e *condutoras*. Os tipos atrial e ventricular de músculo contraem-se quase como os músculos esqueléticos, mas com duração muito maior da contração. As fibras excitatórias e de condução no entanto só se contraem fracamente por conterem poucas fibras contráteis, mas apresentam descargas elétricas rítmicas automáticas, na forma de potenciais de ação, ou fazem a condução desses potenciais de ação pelo coração, representando sistema excitatório que controla os batimentos rítmicos.

### Anatomia Fisiológica do Músculo Cardíaco

A Figura 9-2 mostra a histologia típica do miocárdio, demonstrando como fibras musculares cardíacas se dispõem em malha ou treliça com as fibras se dividindo, se recombinando e, de novo, se separando. Pode-se também imediatamente observar a partir dessa figura que o músculo cardíaco é *estriado*, como um típico músculo esquelético. Além disso, o músculo cardíaco contém miofibrilas típicas, com *filamentos de actina* e *miosina*, quase idênticos aos encontrados nos músculos esqueléticos; esses filamentos se dispõem lado a lado e deslizam juntos durante as contrações, como ocorre nos músculos esqueléticos (Capítulo 6). Mas em relação a outras características o músculo cardíaco difere bastante do esquelético, como veremos.

**O Miocárdio como um Sincício.** As áreas escuras que cruzam as fibras miocárdicas na Figura 9-2 são referidas como *discos intercalados;* elas são na verdade membranas celulares que separam as células miocárdicas umas das outras. Isto é, as fibras do músculo cardíaco são feitas

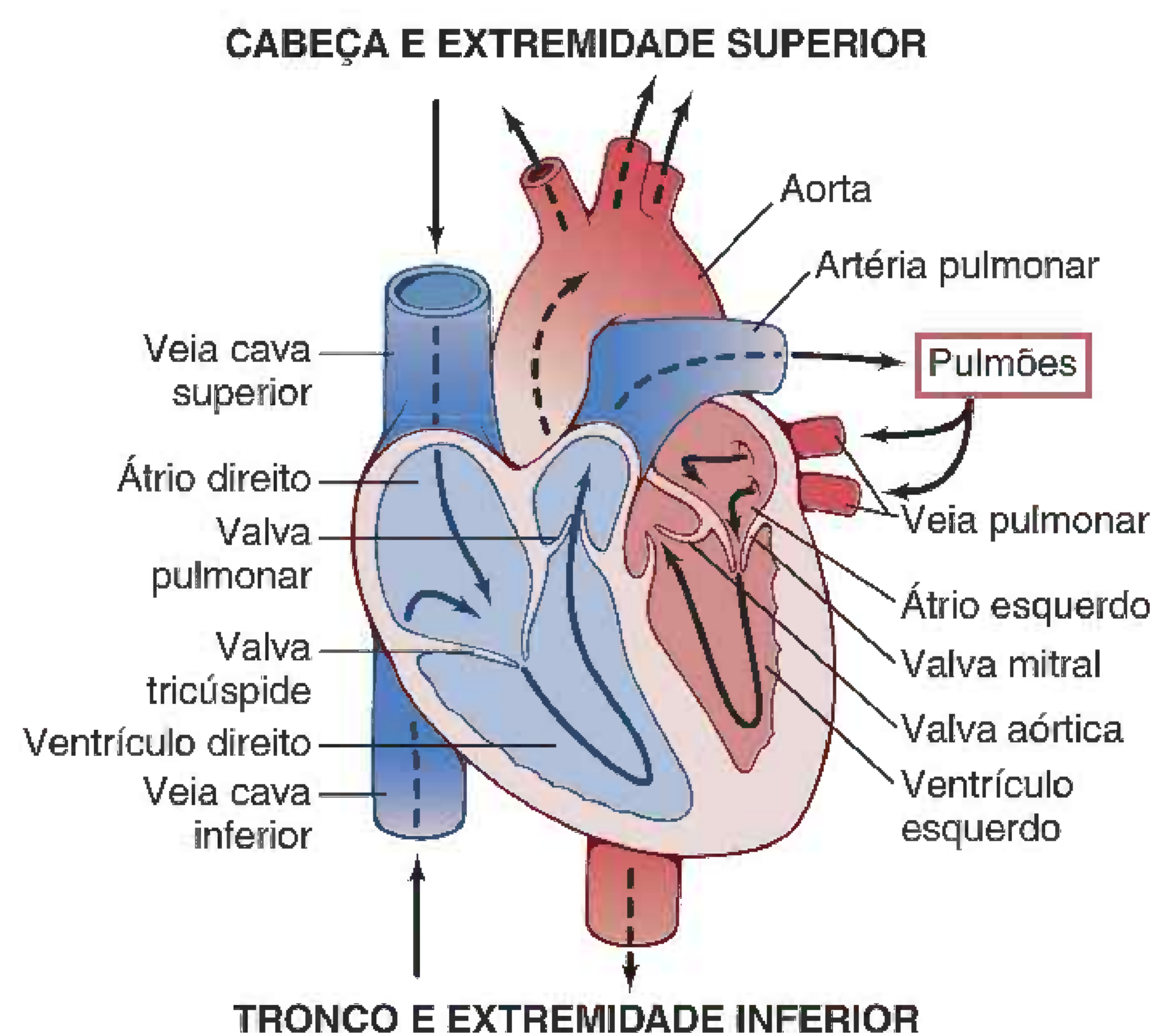



**Figura 9-1** Estrutura do coração e fluxo do sangue pelas câmaras e valvas cardíacas.

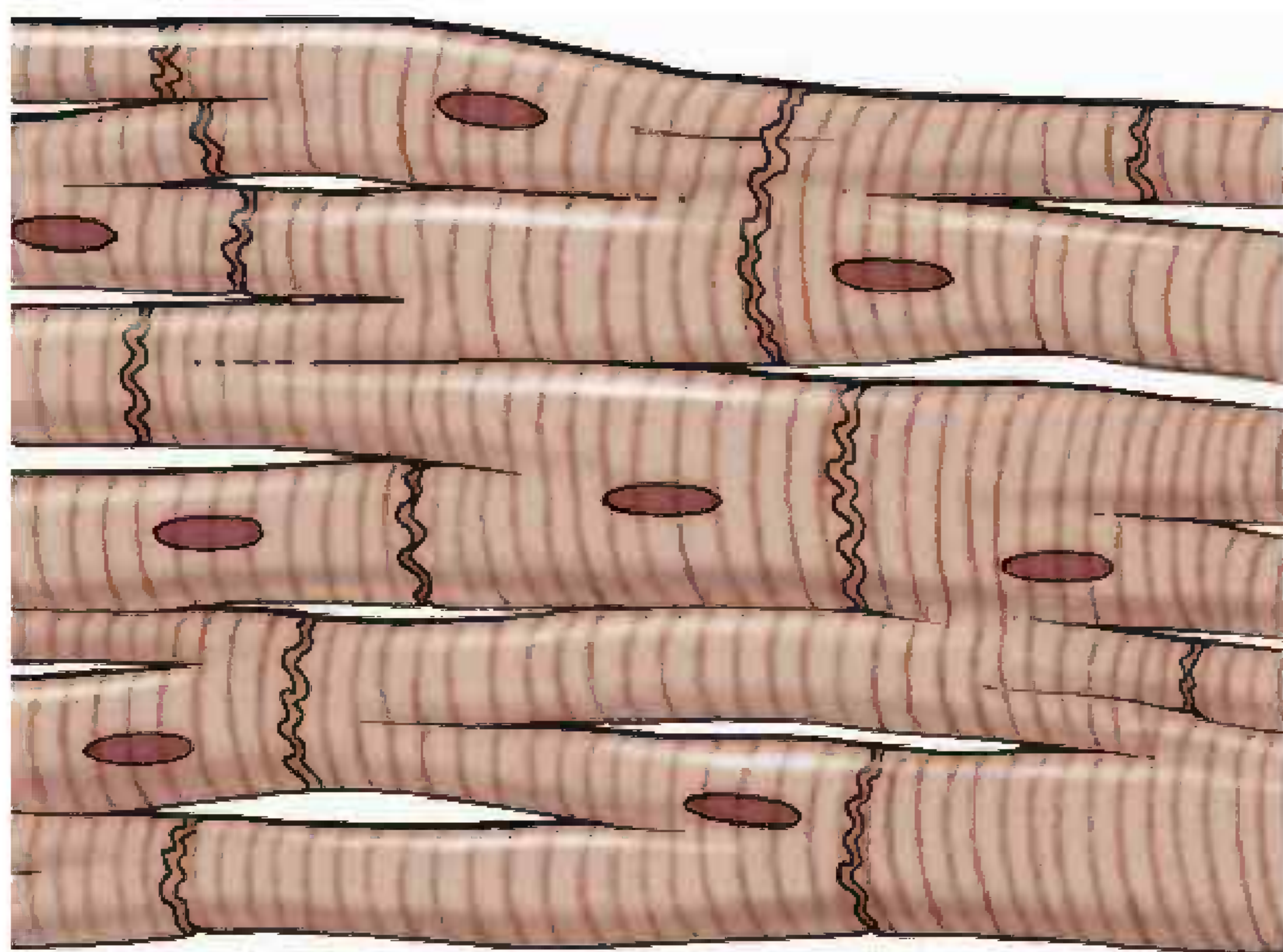


**Figura 9-2** Caráter "sincicial" interconectando as fibras musculares cardíacas.

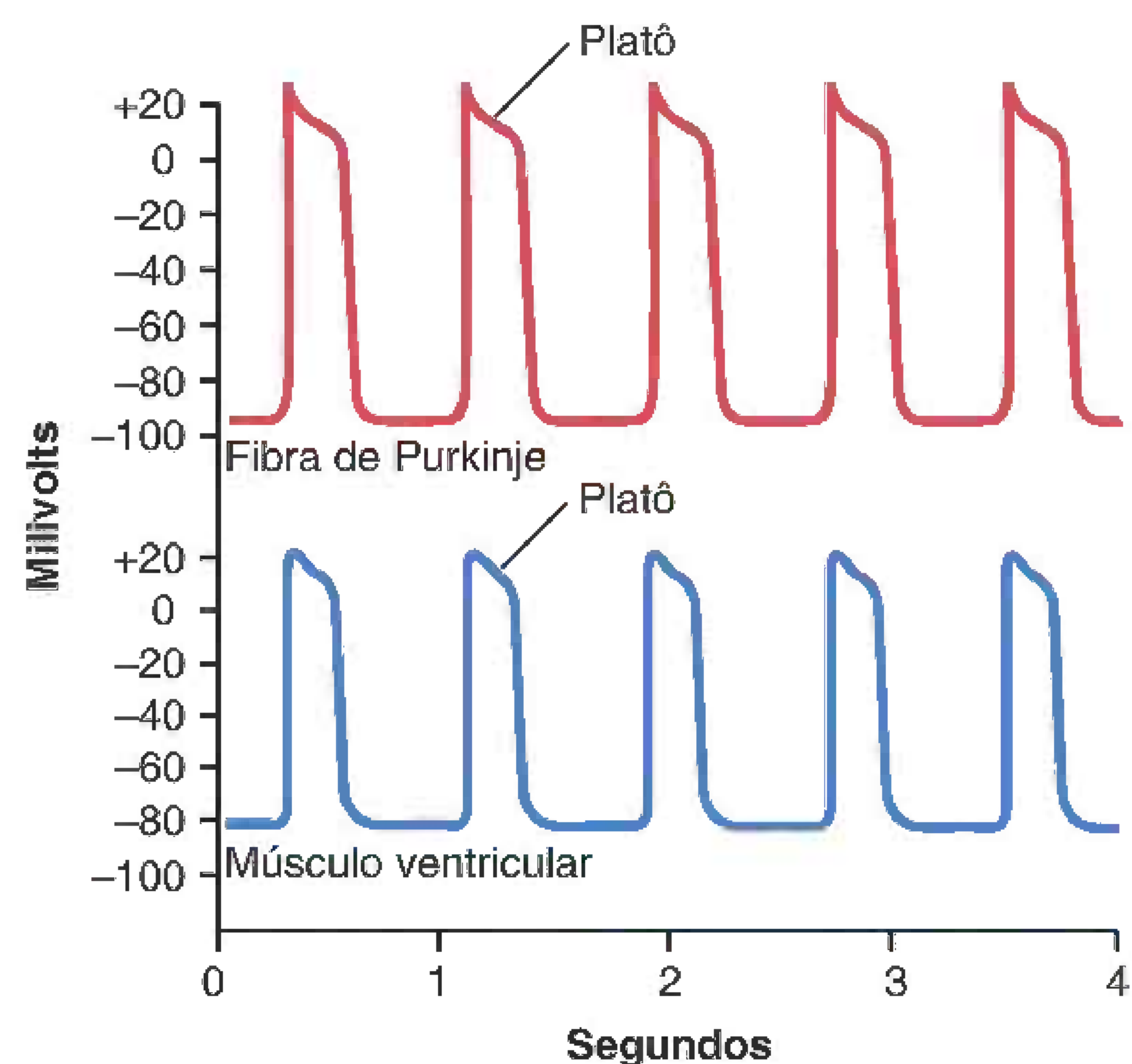



**Figura 9-3** Potenciais de ação rítmicos (em milivolts) de fibra de Purkinje e de fibra muscular ventricular registrados por meio de microeletrodos.

de muitas células individuais, conectadas em série e em paralelo umas com as outras.

Em cada disco intercalado, as membranas celulares se fundem entre si, de modo a formarem junções "comunicantes" permeáveis (*gap junctions*) que permitem rápida difusão, quase totalmente livre, dos íons. Assim, do ponto de vista funcional, os íons se movem com facilidade pelo fluido intracelular, ao longo do eixo longitudinal das fibras miocárdicas, com os potenciais de ação se propagando facilmente de uma célula muscular cardíaca para outra, através dos discos intercalados. Dessa forma, o miocárdio forma *sincício* de muitas células musculares cardíacas, no qual as células estão tão interconectadas que, quando uma delas é excitada, o potencial de ação se espalha para todas, propagando-se de célula a célula pela treliça de interconexões.

O coração é na verdade composto por dois sincícios; o *sincício atrial*, que forma as paredes dos dois átrios, e o *sincício ventricular*, que forma as paredes dos ventrículos. Os átrios são separados dos ventrículos por tecido fibroso que circunda as aberturas das valvas atrioventriculares (A-V), entre os átrios e os ventrículos. Normalmente, os potenciais não atravessam essa barreira fibrosa para atingir diretamente os ventrículos a partir do sincício atrial. Em vez disso, eles são conduzidos por meio de sistema especializado de condução, chamado *feixe A-V*, o feixe de fibras condutoras, com alguns milímetros de diâmetro, discutido em detalhes no Capítulo 10.

Essa divisão do músculo cardíaco em dois sincícios funcionais permite que os átrios se contraiam pouco antes da contração ventricular, o que é importante para a eficiência do bombeamento cardíaco.

## Potenciais de Ação no Músculo Cardíaco

O *potencial de ação*, registrado na fibra ventricular cardíaca mostrado na Figura 9-3, tem em média 105 milivolts, o que significa que o potencial intracelular passa de valor muito negativo, por volta de −85 milivolts entre os batimentos, para valor ligeiramente positivo, em torno de +20 milivolts, durante cada batimento. Após o potencial em ponta (*spike*) inicial, a membrana permanece despolarizada durante cerca de 0,2 segundo, exibindo um *platô*, como mostrado na figura, ao qual se segue repolarização abrupta. A presença desse platô no potencial de ação faz a contração muscular ventricular durar até 15 vezes mais que as contrações observadas no músculo esquelético.

**O Que Causa o Potencial de Ação Prolongado e o Platô?** Neste ponto, deve-se perguntar: Por que o potencial de ação miocárdico é tão longo, e por que ele apresenta o platô, enquanto o do músculo esquelético não o tem? As respostas biofísicas básicas a essas questões foram apresentadas no Capítulo 5, mas serão resumidas também aqui.

Pelo menos, duas grandes diferenças nas características das membranas dos músculos cardíaco e esquelético explicam o potencial de ação prolongado e o platô encontrado no miocárdio. Primeiro, o *potencial de ação do músculo esquelético* é causado quase que inteiramente pela súbita abertura de grande quantidade dos chamados *canais rápidos de sódio*, o que permite que número imenso de íons sódio entre nas fibras do músculo esquelético vindo do líquido extracelular. Esses canais são denominados "rápidos" porque permanecem abertos apenas por alguns milésimos de segundo e então se fecham de modo abrupto. Ao final desse fechamento, ocorre a repolarização, e o potencial de ação termina dentro de aproximadamente um milissegundo.

No *músculo cardíaco*, o *potencial de ação* é originado pela abertura de canais de dois tipos: (1) os mesmos *canais rápidos de sódio*, tais quais nos músculos esqueléticos, e (2) grupo completamente diferente de canais, os *canais lentos de cálcio* que também são referidos como *canais de cálcio-sódio*. Essa segunda população de canais difere dos canais de sódio rápidos por serem mais lentos para se abrir, e mais importante por continuarem abertos por vários décimos de segundo. Durante esse tempo, grande

quantidade de íons cálcio e sódio penetra nas fibras miocárdicas por esses canais mantendo o prolongado período de despolarização, *causando o platô* do potencial de ação. Além disso, os íons cálcio, entrando durante a fase de platô, ativam o processo da contração muscular, diferentemente dos íons cálcio que causam as contrações dos músculos esqueléticos originados do retículo sarcoplasmático intracelular.

A segunda grande diferença entre os dois tipos musculares em questão, que ajuda a explicar o potencial de ação prolongado e o platô, é que imediatamente após o início do potencial de ação a permeabilidade da membrana celular miocárdica aos íons potássio *diminui* aproximadamente por cinco vezes, efeito que não ocorre nos músculos esqueléticos. Essa permeabilidade reduzida ao potássio pode ser o resultado do influxo excessivo de cálcio pelos canais de cálcio-sódio. Independentemente da causa, a redução da permeabilidade ao potássio diminui a saída dos íons potássio com carga positiva durante o platô do potencial de ação e assim impede o retorno rápido do potencial de ação para seu nível basal. Quando os canais de cálcio-sódio lentos se fecham, ao final de 0,2-0,3 segundo, e cessa o influxo de cálcio e sódio, a permeabilidade da membrana aos íons potássio aumenta rapidamente; essa perda rápida de potássio do interior da fibra provoca o retorno imediato do potencial de membrana da fibra em seu nível de repouso, encerrando assim o potencial de ação.

**Velocidade da Condução do Sinal no Miocárdio.** A velocidade de condução do sinal excitatório do potencial de ação, *tanto nas fibras musculares atriais como nas ventriculares*, é de cerca de 0,3 a 0,5 m/s, ou aproximadamente 1/250 da velocidade nas fibras nervosas mais calibrosas, ou ao redor de 1/10 da velocidade nas fibras musculares esqueléticas. A velocidade de condução no sistema condutor especializado do coração — as *fibras de Purkinje* — chega a 4 m/s na maior parte do sistema, o que permite condução razoavelmente rápida do sinal excitatório pelas diferentes porções do sistema, como veremos no Capítulo 10.

**Período Refratário do Miocárdio.** O músculo cardíaco, como todos os tecidos excitáveis, é refratário à reestimulação durante o potencial de ação. Assim, o período refratário do coração é o intervalo de tempo durante o qual o impulso cardíaco normal não pode reexcitar área já excitada do miocárdio, como mostrado à esquerda da Figura 9-4. O período refratário normal do ventrículo é de 0,25 a 0,30 segundo, o que equivale aproximadamente à duração do prolongado platô do potencial de ação. Existe ainda o *período refratário relativo* de cerca de 0,05 segundo, durante o qual é mais difícil excitar o músculo do que nas condições normais, mas que ainda assim pode ser excitado por impulso excitatório mais intenso, como demonstrado pela contração "prematura" no segundo exemplo da Figura 9-4. O período refratário do músculo atrial é bem mais curto que o dos ventrículos (cerca de 0,15 segundo para os átrios, comparado a 0,25 a 0,30 segundo para os ventrículos).

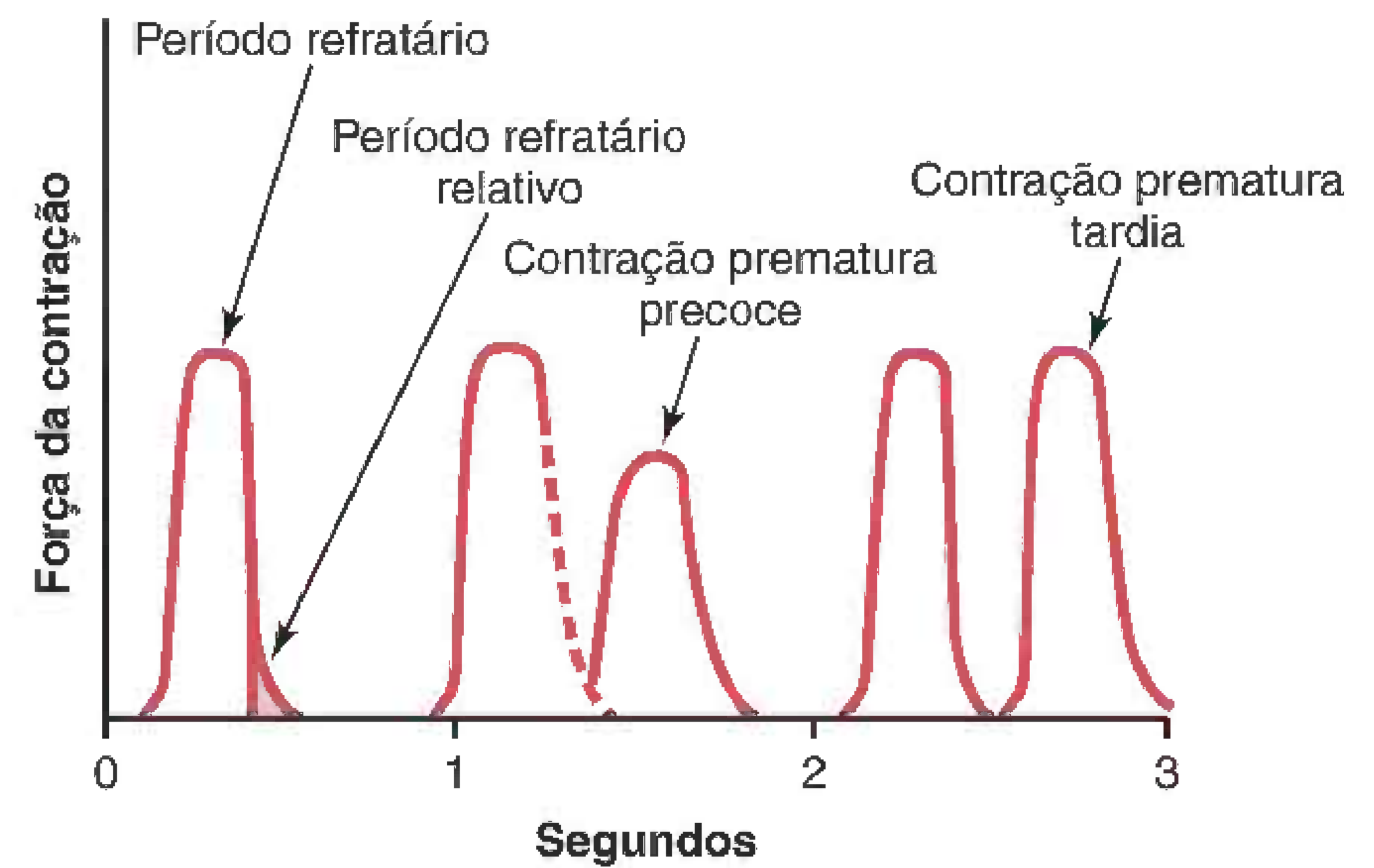



**Figura 9-4** Força da contração muscular ventricular mostrando ainda a duração do período refratário e do período refratário relativo, além dos efeitos de contração prematura. Note que as contrações prematuras não produzem somação das ondas, como observado no músculo esquelético.

## Acoplamento Excitação-Contração — a Função dos Íons Cálcio e dos *Túbulos Transversos*

O termo "acoplamento excitação-contração" refere-se ao mecanismo pelo qual o potencial de ação provoca a contração das miofibrilas. Isso já foi discutido para os músculos esqueléticos no Capítulo 7. Mais uma vez, existem diferenças desse mecanismo no miocárdio, que têm efeitos importantes sobre as características das contrações cardíacas.

Assim como no músculo esquelético, quando o potencial de ação cursa pela membrana do miocárdio, o potencial de ação se difunde para o interior da fibra muscular, passando ao longo das membranas dos túbulos transversos (T). O potencial dos túbulos T, por sua vez, age nas membranas dos *túbulos sarcoplasmáticos longitudinais* para causar a liberação de íons cálcio pelo retículo sarcoplasmático no sarcoplasma muscular. Após alguns milésimos de segundo, esses íons cálcio se dispersam para as miofibrilas, quando catalisam as reações químicas que promovem o deslizamento, um contra o outro, dos filamentos de miosina e actina, produzindo assim a contração muscular.

Até este ponto, o mecanismo de acoplamento excitação-contração é o mesmo encontrado no músculo esquelético, mas existe um segundo efeito muito diferente. Além dos íons cálcio, liberados das cisternas do retículo sarcoplasmático para o sarcoplasma, grande quantidade de íons cálcio adicionais também se difunde para o sarcoplasma, partindo dos próprios túbulos T no momento do potencial de ação por canais dependentes de voltagem na membrana de túbulos T (Fig. 9-5). A entrada de cálcio ativa *canais de liberação de cálcio*, também chamados *canais de receptores de rianodina*, na membrana do retículo sarcoplasmático, o que desencadeia a liberação de cálcio para o sarcoplasma. Em seguida, íons cálcio no sarcoplasma interagem com a troponina para iniciar a formação de pontes cruzadas (*cross-bridges*) e contração, pelo mesmo princípio básico descrito para o músculo esquelético no Capítulo 6.

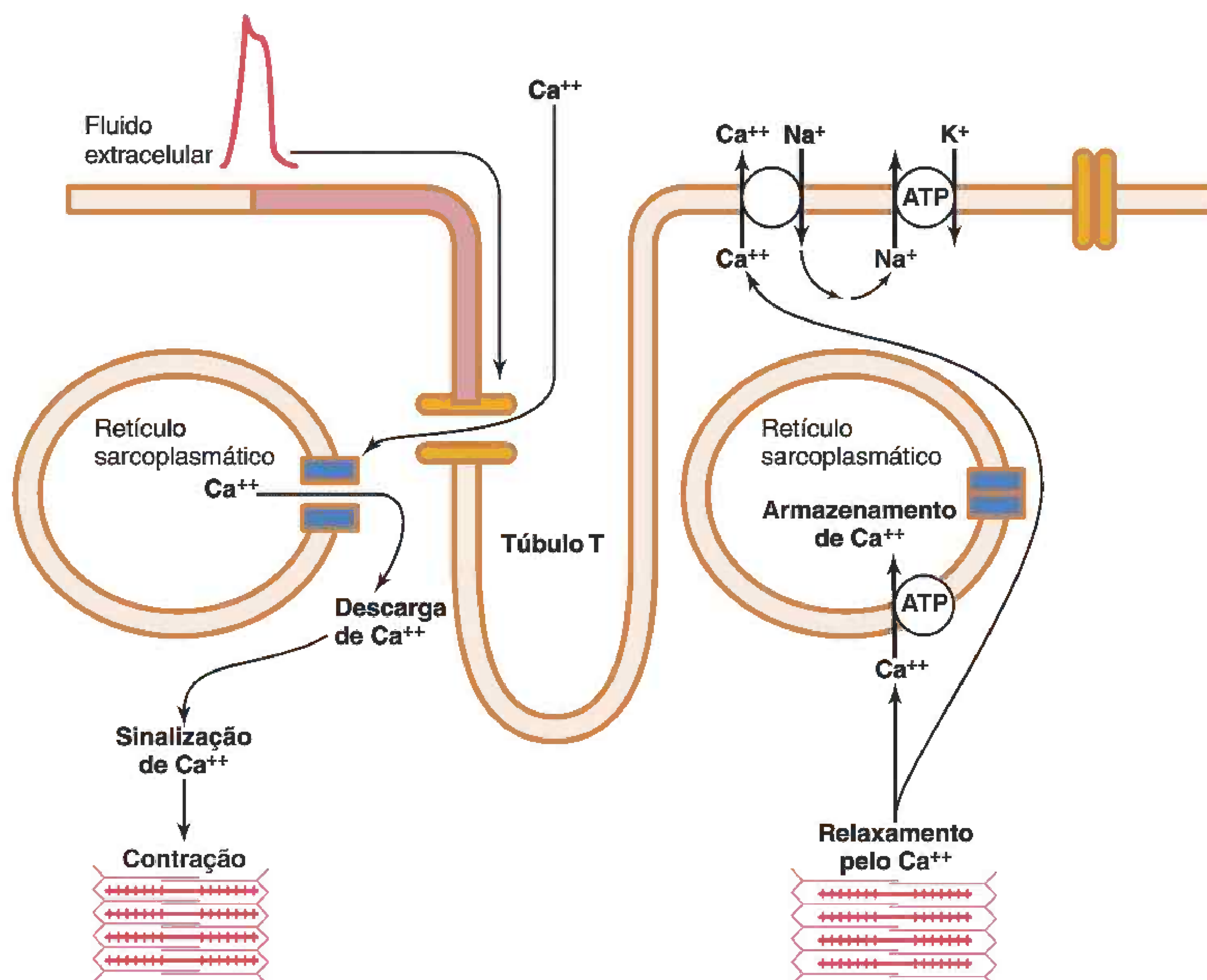



**Figura 9-5** Mecanismo de acoplamento excitação-contração e relaxamento do músculo cardíaco.

Sem esse cálcio adicional dos túbulos T, a força da contração miocárdica ficaria consideravelmente reduzida, pois o retículo sarcoplasmático do miocárdio é menos desenvolvido que o do músculo esquelético e não armazena cálcio suficiente para produzir a contração completa. Por outro lado, os túbulos T do músculo cardíaco têm diâmetro cinco vezes maior que os túbulos do músculo esquelético, o que equivale a volume 25 vezes maior. Além disso, no interior dos túbulos T existe em grande quantidade mucopolissacarídeos com carga eletronegativa que se ligam a íons cálcio, também em grande quantidade mantendo-os sempre disponíveis para se difundirem pelo interior das fibras do miocárdio, quando ocorre o potencial de ação nos túbulos T.

A força da contração cardíaca depende muito da concentração de íons cálcio nos líquidos extracelulares. Na verdade, coração colocado em solução livre de cálcio rapidamente para de bater. A razão para isso é que as aberturas dos túbulos T passam diretamente através da membrana da célula miocárdica para o espaço extracelular, ao redor das células, permitindo que esse mesmo líquido extracelular presente no interstício miocárdico circule pelos próprios túbulos T. Consequentemente, a quantidade de íons cálcio, no sistema de túbulos T (isto é, a disponibilidade de íons cálcio para ocasionar a contração cardíaca), depende em grande parte da concentração de íons cálcio no líquido extracelular.

À guisa de comparação, a força da contração do músculo esquelético quase não é afetada por mudanças moderadas da concentração de cálcio no líquido extracelular, pois as contrações desses músculos são causadas quase inteiramente pelos íons cálcio liberados pelo retículo sarcoplasmático *no interior* das fibras musculares esqueléticas.

Ao final do platô do potencial de ação cardíaco, o influxo de íons cálcio para o músculo cardíaco é bruscamente interrompido, e os íons cálcio no sarcoplasma são rapidamente bombeados de volta para fora das fibras musculares, tanto para o retículo sarcoplasmático como para o líquido extracelular dos túbulos T. O transporte de cálcio de volta para o retículo sarcoplasmático é realizado com o auxílio de bomba de cálcio-ATPase (Fig. 9-5). Os íons cálcio são removidos da célula também por trocador de sódio-cálcio. O sódio que entra na célula durante essa troca é então transportado para fora da célula pela bomba de sódio-potássio-ATPase. Como resultado, a contração cessa até que ocorra novo potencial de ação.

***Duração da Contração.*** O músculo cardíaco começa a se contrair poucos milissegundos após o potencial de ação ter início e continua a se contrair por alguns milissegundos após o final desse potencial de ação. Assim, a duração da contração do miocárdio é principalmente função da duração do potencial de ação, *incluindo o platô* — por volta de 0,2 segundo, no músculo atrial, e 0,3 segundo, no músculo ventricular.

## O Ciclo Cardíaco

O conjunto dos eventos cardíacos que ocorre entre o início de um batimento e o início do próximo é denominado *ciclo cardíaco*. Cada ciclo é iniciado pela geração espontânea de potencial de ação no *nodo sinusal*, como será explicado no Capítulo 10. Esse nodo está situado na parede lateral superior do átrio direito, próximo da abertura da veia cava superior, e o potencial de ação se difunde desse ponto rapidamente por ambos os átrios e, depois, por meio do feixe A-V para os ventrículos. Em virtude dessa disposição especial do sistema de condução, ocorre retardo de mais de 0,1 segundo na passagem do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos. Isso permite que os átrios se contraiam antes dos ventrículos, bombeando assim sangue para o interior dos ventrículos antes do começo da forte contração ventricular. Assim, os átrios agem como *bomba de escova* para os ventrículos; e os ventrículos por sua vez fornecem a fonte principal de força para propelir o sangue pelo sistema vascular do corpo.

### Diástole e Sístole

O ciclo cardíaco consiste no período de relaxamento, chamado *diástole*, durante o qual o coração se enche de sangue, seguido pelo período de contração, chamado *sístole*.

A *duração total do ciclo cardíaco*, incluindo a sístole e diástole, é a recíproca da frequência cardíaca. Por exemplo, se a frequência cardíaca é de 72 batimentos/min, a duração do ciclo cardíaco é de 1/72 batimentos/min — aproximadamente 0,0139 minuto por batimento, ou 0,833 segundo por batimento.

A Figura 9-6 mostra os diversos eventos que ocorrem no lado esquerdo do coração durante o ciclo cardíaco. As três curvas superiores mostram as variações da pressão na aorta no ventrículo esquerdo e no átrio esquerdo, respectivamente. A quarta curva representa as variações do volume ventricular esquerdo; a quinta, o eletrocardiograma; e a sexta, um fonocardiograma, que é o registro dos sons produzidos pelo coração — principalmente pelas válvulas cardíacas — durante o bombeamento. É especialmente importante que o leitor estude bem os detalhes dessa figura e entenda as causas de todos os eventos ilustrados.

**Efeito da Frequência Cardíaca na Duração do Ciclo Cardíaco.** Quando a frequência cardíaca aumenta, a duração de cada ciclo cardíaco diminui, incluindo as fases de contração e relaxamento. A duração do potencial de ação e o período de contração (sístole) também diminui, mas não por percentual tão alto quanto na fase de relaxamento (diástole). Na frequência cardíaca normal de 72 batimentos/min, a sístole abrange aproximadamente 0,4 de todo o ciclo cardíaco. Quando a frequência cardíaca é três vezes maior que a normal, a sístole é aproximadamente 0,65 do ciclo cardíaco inteiro. Isso significa que o coração, em frequência muito rápida, não permanece relaxado tempo suficiente para permitir o enchimento completo das câmaras cardíacas antes da próxima contração.

### Relação do Eletrocardiograma com o Ciclo Cardíaco

O eletrocardiograma da Figura 9-6 mostra as *ondas P, Q, R, S e T*, que serão discutidas nos Capítulos 11, 12 e 13.

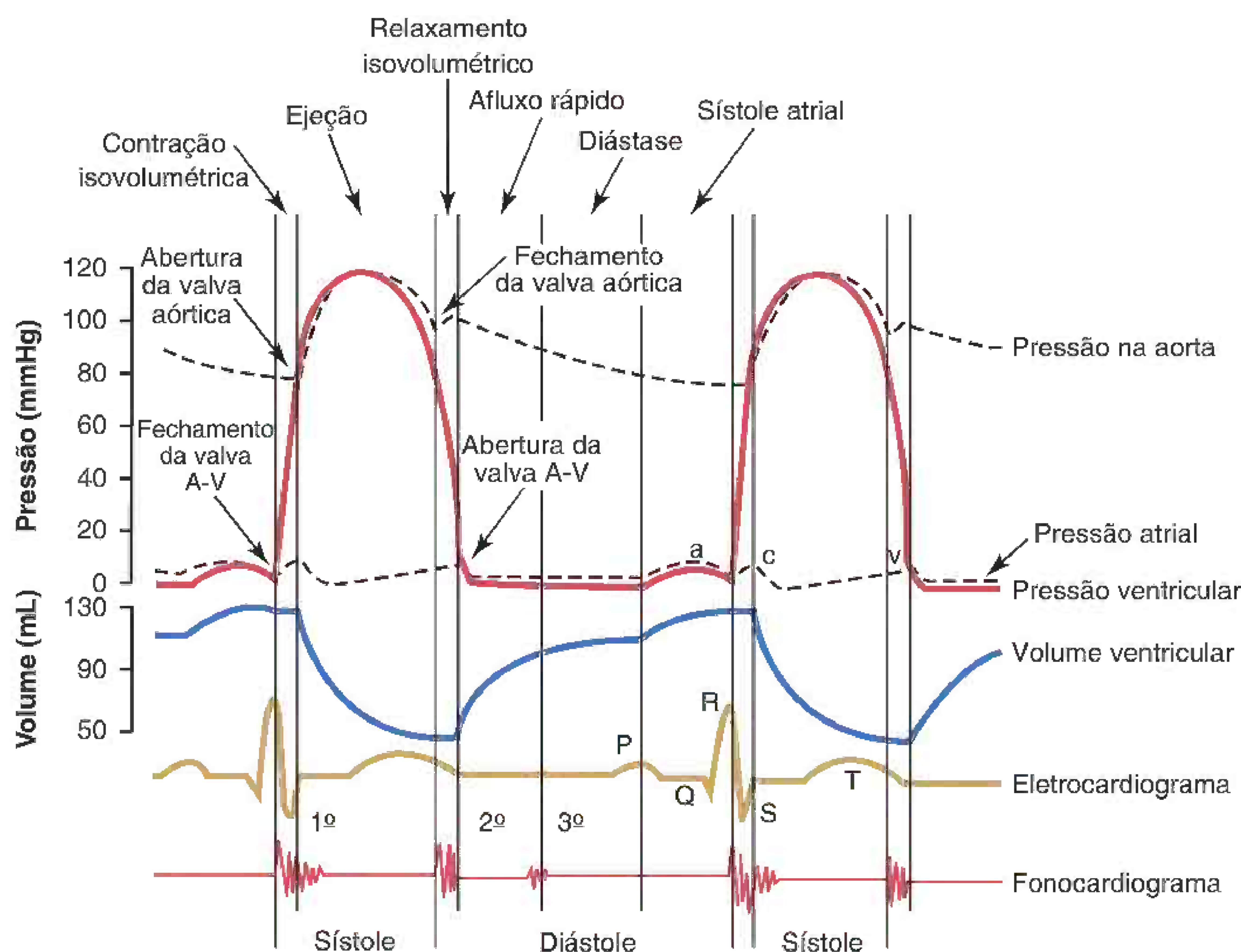



**Figura 9-6** Eventos do ciclo cardíaco para o funcionamento do ventrículo esquerdo, mostrando as variações na pressão do átrio esquerdo, na pressão do ventrículo esquerdo, na pressão da aorta, no volume ventricular, no eletrocardiograma e no fonocardiograma.

Elas são voltagens elétricas geradas pelo coração e registradas pelo eletrocardiógrafo na superfície do corpo.

A *onda P* é causada pela *disseminação da despolarização* pelos átrios, e isso é seguido pela contração atrial, que causa aumento discreto na curva de pressão imediatamente após a onda P eletrocardiográfica.

Passado mais ou menos 0,16 segundo após o início da onda P, as *ondas QRS* surgem como resultado da despolarização elétrica dos ventrículos, o que inicia a contração ventricular e faz com que a pressão ventricular comece a aumentar, como ilustrado na figura. Portanto, o complexo QRS se inicia pouco antes do início da sístole ventricular.

Finalmente, vê-se a *onda T ventricular* no eletrocardiograma. Ela representa o estágio de repolarização dos ventrículos quando suas fibras musculares começam a relaxar. Portanto, a onda T surge pouco antes do final da contração ventricular.

## Função dos Átrios como Bombas de Escova

Normalmente, o sangue flui de forma contínua, vindo das grandes veias para os átrios; cerca de 80% do sangue fluem diretamente dos átrios para os ventrículos, mesmo antes da contração atrial. Então, essa contração representa os 20% adicionais para acabar de encher os ventrículos. Desse modo, os átrios funcionam simplesmente como bomba de escova (*primer pump*), que melhora a eficácia do bombeamento ventricular por no máximo 20%. Entretanto, o coração pode continuar operando, na maioria das circunstâncias, mesmo sem esses 20% a mais de eficiência, pois ele normalmente tem capacidade de bombear de 300% a 400% a mais de sangue do que o necessário para o corpo, nas condições de repouso. Assim, quando os átrios deixam de funcionar a diferença dificilmente será notada, a menos que a pessoa se exercite; sinais agudos de insuficiência cardíaca podem por vezes então aparecer, principalmente falta de ar.

***Variações da Pressão nos Átrios — Ondas a, c e v.*** Na curva da pressão atrial, mostrada na Figura 9-6, observam-se três pequenas elevações da pressão, denominadas *ondas a, c e v da pressão atrial.*

A *onda a* é causada pela contração atrial. Normalmente, a pressão atrial *direita* aumenta por 4 a 6 mmHg durante a contração atrial, e a pressão atrial *esquerda* sobe por 7 a 8 mmHg.

A *onda c* ocorre quando os ventrículos começam a se contrair; ela é causada, em parte, pelo ligeiro refluxo de sangue para os átrios, no início da contração ventricular, mas principalmente pelo abaulamento para trás das valvas A-V em direção aos átrios, em virtude da pressão crescente nos ventrículos.

A *onda v* ocorre perto do final da contração ventricular; ela resulta do lento fluxo de sangue das veias para os átrios, enquanto as valvas A-V estão fechadas durante a contração dos ventrículos. Então, quando essa contração termina, as valvas A-V se abrem, permitindo que esse sangue atrial armazenado flua rapidamente para os ventrículos, causando o desaparecimento da onda v.

## Função dos Ventrículos como Bombas

**Enchimento dos Ventrículos durante a Diástole.** Durante a sístole ventricular, grande quantidade de sangue se acumula nos átrios direito e esquerdo, uma vez que as valvas A-V estão fechadas. Dessa maneira, assim que a sístole termina e as pressões ventriculares retornam aos baixos valores diastólicos, as pressões moderadamente altas que se desenvolveram nos átrios durante a sístole ventricular forçam de imediato as valvas A-V a se abrirem, como mostrado pelo aumento do *volume ventricular* esquerdo na Figura 9-6. Esse é o chamado *período de enchimento rápido ventricular.*

O período de enchimento rápido ocorre aproximadamente durante o primeiro terço da diástole. Durante o segundo terço, quantidade pequena de sangue nas condições normais flui para os ventrículos, sendo esse o sangue que continua a chegar aos átrios, vindo das veias, fluindo diretamente para os ventrículos.

Durante o último terço da diástole, os átrios se contraem, dando impulso adicional ao fluxo sanguíneo para os ventrículos; isso responde por mais ou menos 20% do enchimento ventricular total em cada ciclo cardíaco.

### Esvaziamento Ventricular durante a Sístole

**Período de Contração Isovolumétrica (Isométrica).** Imediatamente após o início da contração ventricular, a pressão ventricular sobe, de modo abrupto, como mostrado na Figura 9-6, fazendo com que as valvas A-V se fechem. É necessário mais 0,02 a 0,03 segundo para que o ventrículo gere pressão suficiente para empurrar e abrir as válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) contra a pressão nas artérias aorta e pulmonar. Portanto, durante esse período os ventrículos estão se contraindo mas não ocorre esvaziamento. Esse é o chamado período de *contração isovolumétrica* ou *isométrica*, significando que a tensão aumenta no músculo, mas ocorre pouco ou nenhum encurtamento das fibras musculares.

**Período de Ejeção.** Quando a pressão no interior do ventrículo esquerdo aumenta até pouco acima de 80 mmHg (e a pressão do ventrículo direito, pouco acima de 8 mmHg), a pressão ventricular força a abertura das valvas semilunares. Imediatamente, o sangue começa a ser lançado para diante, para as artérias, e cerca de 70% do seu esvaziamento ocorrem durante o primeiro terço do período de ejeção, e os 30% restantes do esvaziamento nos outros dois terços do período. Assim, o primeiro terço é o chamado *período de ejeção rápida*, e os demais dois terços, *período de ejeção lenta.*

**Período de Relaxamento Isovolumétrico (Isométrico).** Ao final da sístole, o relaxamento ventricular começa de modo repentino, fazendo com que as *pressões intraventriculares* direita e esquerda diminuam rapidamente. As altas pressões nas artérias distendidas que acabaram de ser cheias com o sangue vindo dos ventrículos contraídos voltam a empurrar o sangue de volta para os ventrículos, causando o fechamento das valvas aórtica e pulmonar. Durante mais 0,03 a 0,06 segundo, o músculo ventricu-

lar continua a relaxar, mesmo que o volume não se altere, originando o *período de relaxamento isovolumétrico* ou *isométrico*. Durante esse período, as pressões intraventriculares diminuem rapidamente de volta aos valores diastólicos. É então que as valvas A-V se abrem para iniciar novo ciclo de bombeamento ventricular.

**Volume Diastólico Final, Volume Sistólico Final e Débito Sistólico.** Durante a diástole, o enchimento normal dos ventrículos aumenta o volume de cada um deles para 110 ou 120 mL. Esse volume é chamado *volume diastólico final*. Então, à medida que os ventrículos se esvaziam durante a sístole, o volume diminui por aproximadamente 70 mL, o que é chamado de *débito sistólico (stroke volume)*. A quantidade restante em cada ventrículo, de 40 a 50 mL, é chamada *volume sistólico final*. A fração do volume final diastólico que é impulsionada (ejetada) é denominada *fração de ejeção* — e normalmente equivale a 60%.

Quando o coração se contrai fortemente, o volume sistólico final pode chegar a volumes tão baixos quanto 10 a 20 mL. Da mesma maneira, quando grandes quantidades de sangue chegam aos ventrículos durante a diástole, os volumes diastólicos finais podem chegar a 150 ou 180 mL no coração saudável. Pela capacidade de aumentar o volume diastólico final e de diminuir o volume sistólico final, o débito sistólico resultante pode ser aumentado até valores acima do dobro do normal.

## Funcionamento das Valvas

**Valvas Atrioventriculares.** As *valvas A-V* (*tricúspide* e *mitral*) evitam o refluxo de sangue dos ventrículos para os átrios durante a sístole, e as *valvas semilunares* (*pulmonar* e *aórtica*) impedem o refluxo da aorta e das artérias pulmonares para os ventrículos durante a diástole. Essas valvas, mostradas na Figura 9-7 para o ventrículo esquerdo, abrem e fecham *passivamente*. Isto é, elas se fecham quando o gradiente de pressão retrógrada força o sangue de volta, e se abrem quando o gradiente de pressão para diante leva o sangue à frente. Por razões anatômicas para se fecharem, as valvas A-V, finas e membranosas quase não requerem pressão retrógrada, enquanto as semilunares muito mais pesadas requerem fluxo retrógrado rápido por alguns milissegundos.

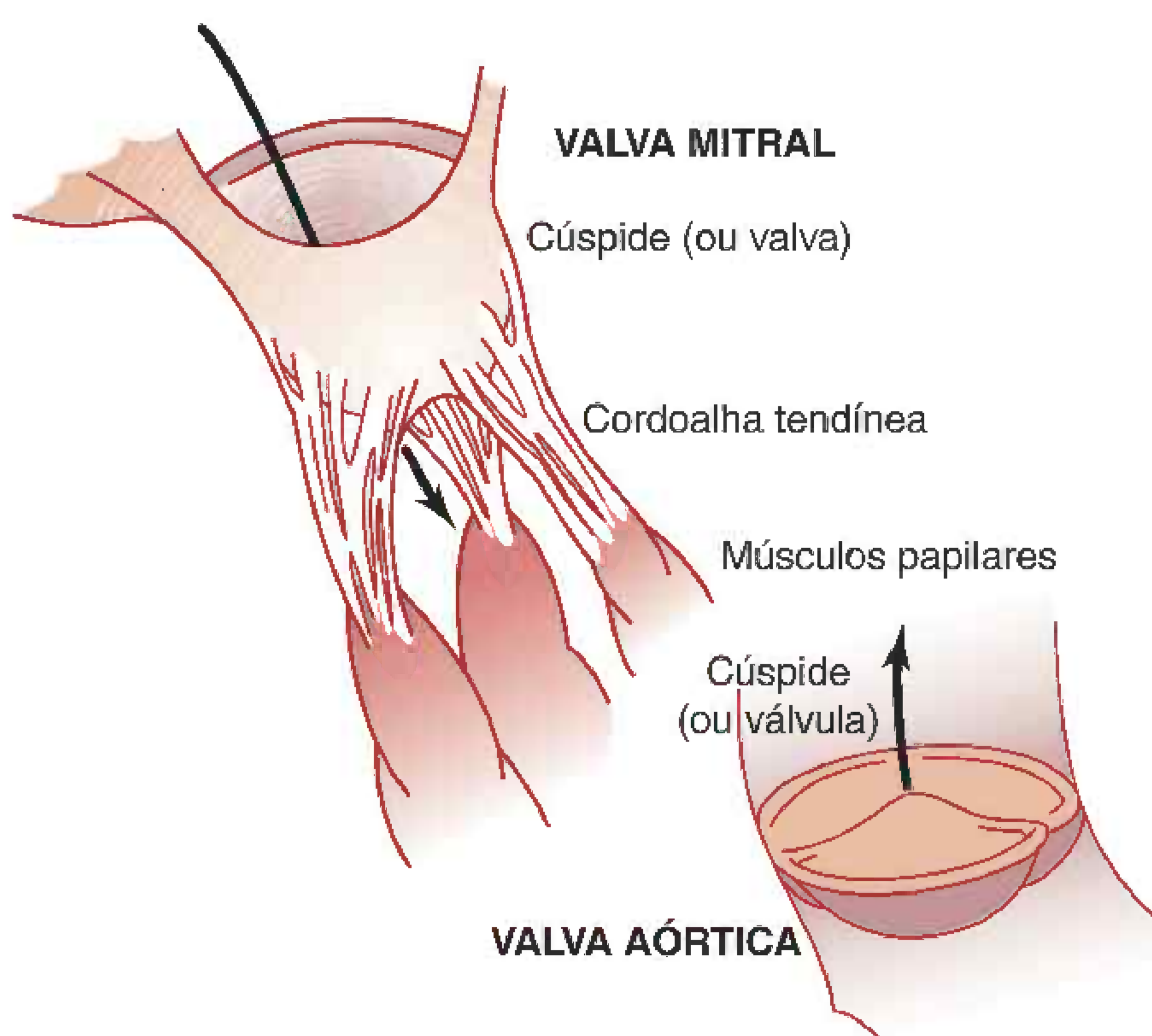



**Figura 9-7** Valvas mitral e aórtica (as valvas do ventrículo esquerdo).

**Função dos Músculos Papilares.** A Figura 9-7 mostra também os músculos papilares ligados aos folhetos das valvas A-V pelas *cordas tendíneas*. Os músculos papilares contraem-se ao mesmo tempo que as paredes dos ventrículos, mas ao contrário do que seria esperado *não* ajudam as valvas a se fechar. Em vez disso, eles puxam as extremidades das valvas em direção aos ventrículos para evitar que as valvas sejam muito abauladas para trás, em direção aos átrios, durante a contração ventricular. Se uma corda tendínea se romper, ou um dos músculos papilares ficar paralisado, a valva se abaúla muito para trás durante a sístole, às vezes tanto que permite grave refluxo, resultando em insuficiência cardíaca grave ou até mesmo letal.

**Valvas das Artérias Pulmonar e Aórtica.** As valvas semilunares aórtica e pulmonar funcionam de modo diferente das valvas A-V. Primeiro, as altas pressões nas artérias, ao final da sístole, fazem com que as valvas sejam impelidas, de modo repentino, de volta à posição fechada, de forma muito diferente do fechamento mais suave das valvas A-V. Segundo, por terem aberturas menores, a velocidade da ejeção do sangue através das valvas aórtica e pulmonar é muito maior que pelas valvas A-V, bem maiores. Além disso, por causa da abertura e do fluxo rápidos, as extremidades das valvas semilunares são sujeitas a abrasões mecânicas muito maiores do que as valvas A-V. Finalmente, as valvas A-V são contidas pela cordoalha tendínea, o que não ocorre com as semilunares. É claro, a partir da anatomia das valvas aórtica e pulmonar (como mostrado pela representação da valva aórtica, na parte de baixo da Fig. 9-7), que elas devem ser constituídas por tecido fibroso especialmente forte, mas ainda assim muito flexível para suportar o estresse físico adicional.

## Curva da Pressão Aórtica

Quando o ventrículo esquerdo se contrai, a pressão ventricular aumenta rapidamente até que a valva aórtica se abra. Então, após sua abertura, a pressão no ventrículo se eleva bem mais lentamente, como mostrado na Figura 9-6, pois o sangue já flui de imediato do ventrículo para a aorta e de lá para as artérias sistêmicas de distribuição.

A entrada de sangue nas artérias faz com que suas paredes sejam distendidas, e a pressão sobe para aproximadamente 120 mmHg.

Em seguida, ao final da sístole, quando o ventrículo esquerdo para de ejetar sangue e a valva aórtica se fecha, as paredes elásticas das artérias mantêm a pressão elevada nessas artérias mesmo durante a diástole.

A chamada *incisura* ocorre na curva de pressão aórtica no momento em que a valva aórtica se fecha. Ela é cau-

sada pelo breve período de fluxo sanguíneo retrógrado, imediatamente antes do fechamento valvar, seguido pela cessação abrupta desse refluxo.

Após o fechamento da valva aórtica, a pressão na aorta cai vagarosamente durante a diástole, pois o sangue armazenado nas artérias distendidas flui de forma contínua para os vasos periféricos, até retornar às veias. Antes que o ventrículo se contraia de novo, a pressão aórtica, nas condições normais, cai para cerca de 80 mmHg (pressão diastólica), o que equivale a dois terços da pressão máxima de 120 mmHg (pressão sistólica), que é medida na aorta durante a contração ventricular.

As curvas de pressão no *ventrículo direito* e na *artéria pulmonar* são semelhantes às obtidas no ventrículo esquerdo e na aorta, a não ser pelos valores das pressões de apenas um sexto dos valores dos equivalentes esquerdos, como será discutido no Capítulo 14.

## Relação entre os Sons Cardíacos e o Bombeamento Cardíaco

Ao auscultar o coração com o estetoscópio, não se ouve a abertura das valvas, por ser processo relativamente vagaroso e que normalmente não produz sons. Porém, quando essas valvas se fecham, os folhetos valvares e os líquidos que as banham vibram sob a influência da variação abrupta da pressão, originando sons que se disseminam em todas as direções do tórax.

Quando os ventrículos se contraem, ouve-se primeiro o som causado pelo fechamento das valvas A-V. Essa vibração tem timbre baixo e duração relativamente longa, e é chamada de *primeiro som cardíaco* (ou primeira bulha). Quando as valvas aórtica e pulmonar se fecham, ao final da sístole, ouve-se rápido estalido por elas se fecharem rapidamente e os tecidos circundantes vibrarem por curto período. Esse é então o *segundo som cardíaco* (segunda bulha). As causas precisas dos sons cardíacos serão discutidas em detalhes no Capítulo 23, em relação à ausculta dos sons com o estetoscópio.

## Produção de Trabalho pelo Coração

O *trabalho sistólico do coração (stroke work output)* é a quantidade de energia que o coração converte em trabalho a cada batimento, ao bombear o sangue para as artérias. O *trabalho sistólico-minuto* (*minute work output*) é a quantidade total de energia convertida em trabalho em 1 minuto, ou seja, o resultado do trabalho produzido multiplicado pelo número de batimentos por minuto (ou frequência cardíaca).

A produção cardíaca de trabalho tem dois componentes. O primeiro que consome a maior parte da energia é utilizado para propelir o sangue do sistema venoso, de baixas pressões, para o arterial, de pressões elevadas. Esse é referido como *trabalho volume-pressão* ou *trabalho externo*. O segundo componente que consome quantidade mínima de energia é utilizado para acelerar o sangue até sua velocidade de ejeção, pelas valvas aórtica e pulmonar (vencer a inércia). Esse é o componente de *energia cinética do fluxo sanguíneo* da produção de trabalho pelo coração.

A produção externa de trabalho pelo ventrículo direito tem normalmente um sexto do valor medido no ventrículo esquerdo por causa das diferenças de seis vezes entre as pressões diastólicas dos dois ventrículos. A produção de trabalho adicional de cada ventrículo, necessária para criar a energia cinética do fluxo sanguíneo, é proporcional à massa de sangue ejetado, multiplicada pelo quadrado da velocidade de ejeção.

Geralmente, a produção de trabalho do ventrículo esquerdo necessária para criar a energia cinética do fluxo sanguíneo é de apenas, aproximadamente, 1% da produção de trabalho total do ventrículo e, assim, é ignorado no cálculo do resultado da produção de trabalho total. Mas, em certas circunstâncias anormais, como na estenose aórtica, em que o sangue flui com grande velocidade pela valva estenosada, mais de 50% do trabalho total produzido pode ser despendido para gerar a energia cinética do fluxo sanguíneo.

### Análise Gráfica do Bombeamento Ventricular

A Figura 9-8 apresenta diagrama que é útil, principalmente, para explicar a mecânica do bombeamento do ventrículo *esquerdo*. Os componentes mais importantes desse diagrama são as duas curvas denominadas "pressão diastólica" e "pressão sistólica". Elas são curvas da relação volume-pressão.

A curva de pressão diastólica é determinada pelo enchimento do coração com volumes progressivamente crescentes de sangue, medindo-se então a pressão diastólica imediatamente antes do início da contração ventricular, que é a chamada *pressão diastólica final* do ventrículo.

A curva de pressão sistólica é determinada pela medida da pressão sistólica, durante a contração ventricular, para cada volume de enchimento.

Observa-se que, até que o volume do ventrículo não contraído ultrapasse o valor de 150 mL, a pressão "diastólica" não chega a aumentar muito. Desse modo, até esse volume, o sangue pode fluir facilmente do átrio para o ventrículo. Acima de 150 mL, a pressão diastólica ventricular sobe rapidamente, em parte por causa do tecido fibroso cardíaco, que não se dis-

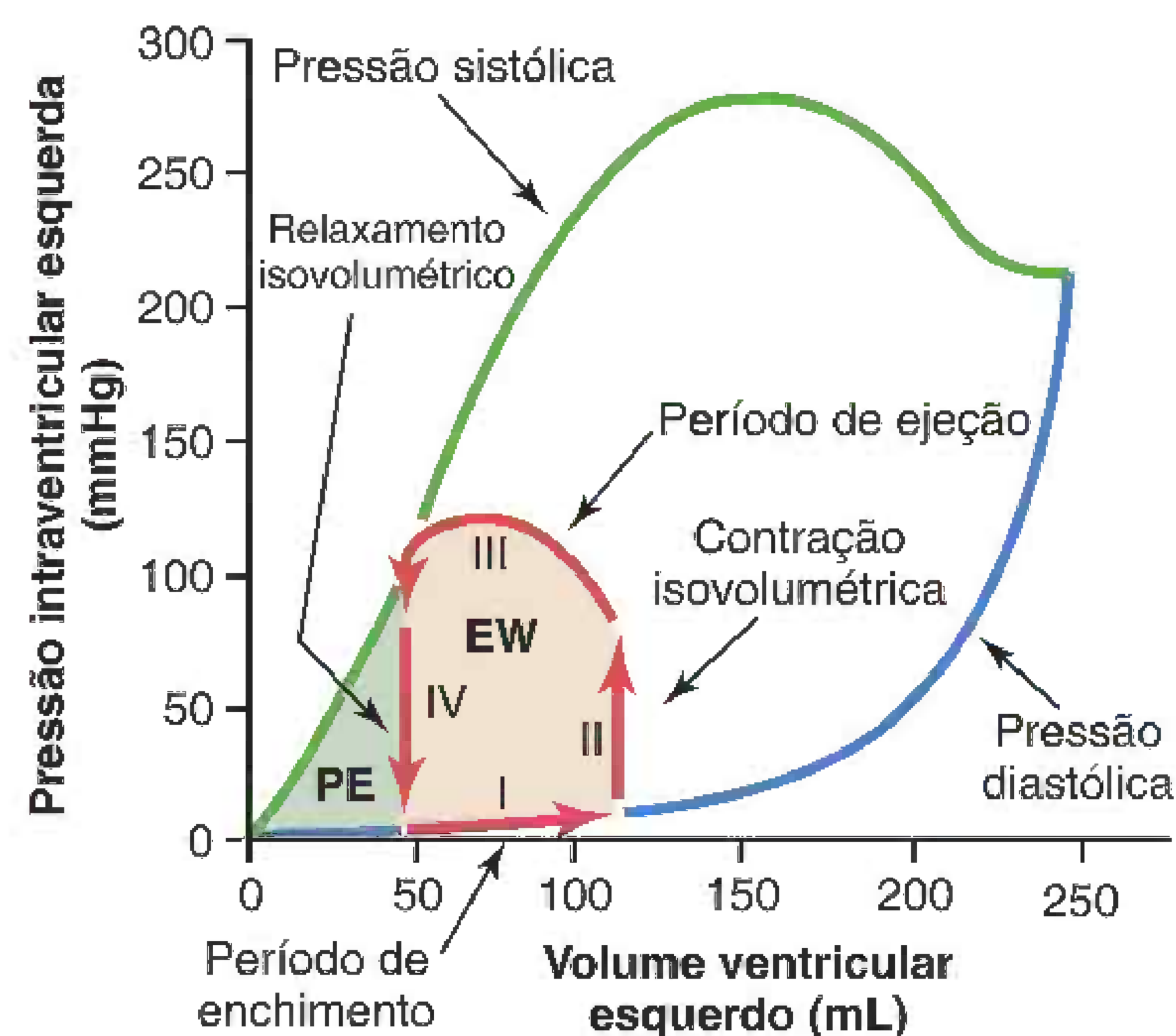



**Figura 9-8** Relação entre o volume do ventrículo esquerdo e a pressão intraventricular durante a sístole e a diástole. Também mostrado pelas linhas vermelhas espessas, é o "diagrama volume-pressão", retratando as variações do volume e da pressão intraventriculares durante o ciclo cardíaco normal. EW, trabalho externo efetivo.

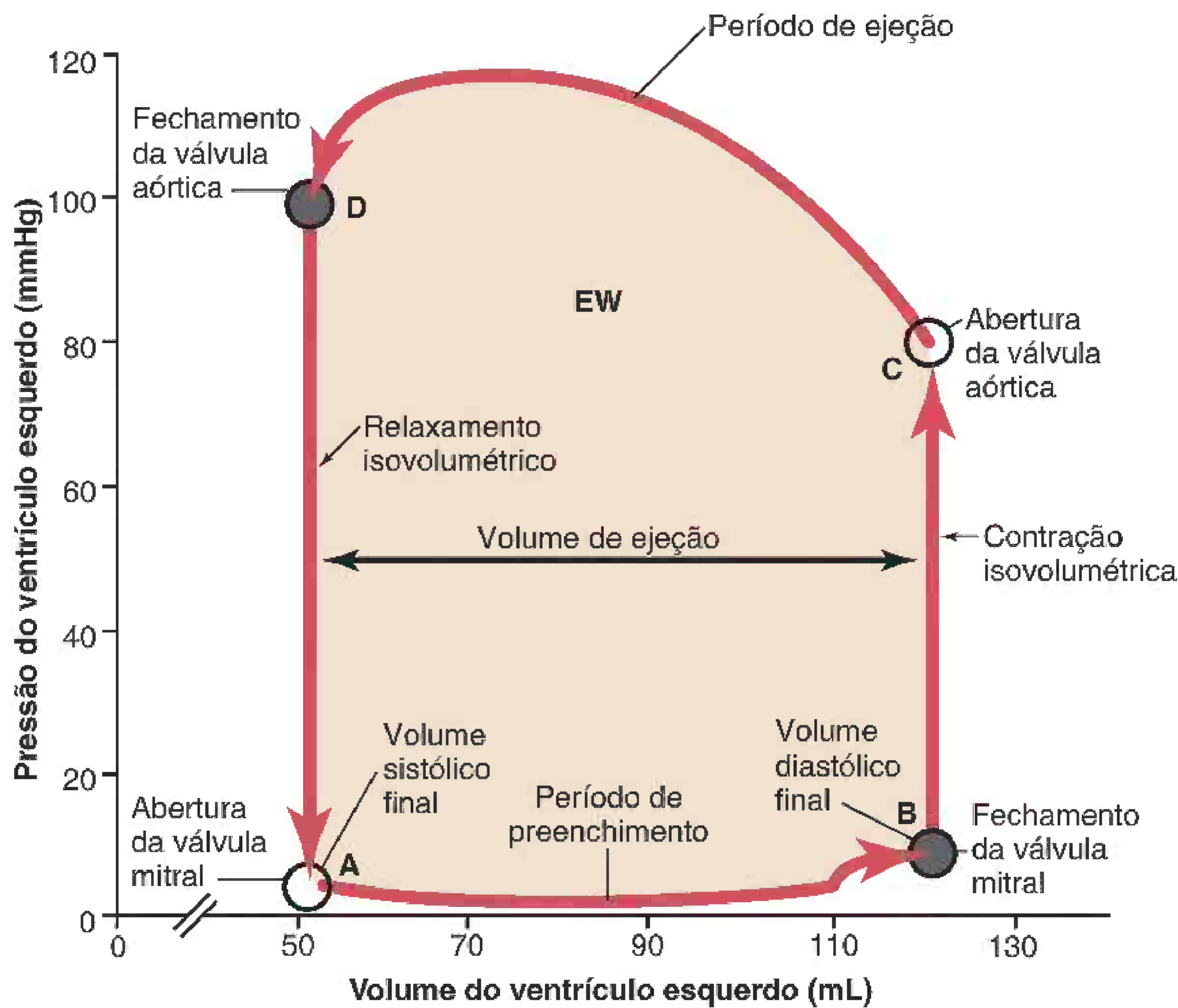



**Figura 9-9** "Diagrama de volume-pressão", demonstrando mudanças no volume e pressão intraventricular durante um ciclo cardíaco simples (*linha vermelha*). A área sombreada representa rede de trabalho externo (*EW*) produzida pelo ventrículo esquerdo durante o ciclo cardíaco.

tenderá mais, e em parte porque o pericárdio que envolve o coração está praticamente em seu limite de volume.

Durante a contração ventricular, a pressão "sistólica" se eleva, mesmo com volumes ventriculares baixos, e atinge o máximo com volumes entre 150 e 170 mL. A partir daí, à medida que o volume aumenta ainda mais, a pressão sistólica na realidade diminui sob certas condições, como demonstrado pela porção descendente da curva na Figura 9-8, pois, com grandes volumes como esses, os filamentos de actina e miosina das fibras do músculo cardíaco ficam afastados o suficiente para que a força da contração de cada fibra seja menor que a ótima.

Vale reparar, de modo especial nessa figura, que a pressão sistólica máxima para o ventrículo *esquerdo* normal fica entre 250 e 300 mmHg, mas isso pode variar bastante em função da força cardíaca de cada pessoa e do grau de estímulo pela inervação cardíaca. Para o ventrículo *direito* normal, a pressão sistólica máxima fica entre 60 e 80 mmHg.

***"Diagrama Volume-Pressão" durante o Ciclo Cardíaco; O Trabalho Cardíaco.*** As linhas vermelhas na Figura 9-8 formam a alça denominada *diagrama volume-pressão* do ciclo cardíaco para o funcionamento normal do ventrículo *esquerdo*. Uma versão mais detalhada da alça é mostrada na Figura 9-9. Essa alça é dividida em quatro fases:

Fase I: *Período de enchimento*. Essa fase do diagrama inicia-se com volume ventricular de aproximadamente 50 mL e pressão diastólica de 2 a 3 mmHg. A quantidade de sangue que permanece no coração, 50 mL, após a sístole anterior é chamada *volume sistólico final*. À medida que o sangue venoso flui do átrio esquerdo para o ventrículo, o volume ventricular normalmente sobe para cerca de 120 mL, sendo esse o *volume diastólico final*, ou seja, um aumento de 70 mL. Portanto, essa primeira fase é representada pela linha "I" do diagrama volume-pressão, do ponto A ao ponto B, com o aumento de volume atingindo 120 mL, e a pressão diastólica subindo para cerca de 5 a 7 mmHg.

Fase II: *Período de contração isovolumétrica*. Durante a contração isovolumétrica, o volume do ventrículo não se altera pois todas as válvulas estão fechadas. No entanto, a pressão no interior do ventrículo aumenta até igualar a pressão na aorta, no valor de aproximadamente 80 mmHg, como indicado pelo ponto C.

Fase III: *Período de ejeção*. Durante a ejeção, a pressão sistólica aumenta ainda mais, uma vez que o ventrículo continua a se contrair. Ao mesmo tempo, o volume do ventrículo diminui, pois a valva aórtica agora já está aberta e o sangue flui do interior do ventrículo para a aorta. Assim, a linha "III" ou "período de ejeção" representa as mudanças do volume e da pressão sistólica durante esse período de ejeção.

Fase IV: *Período de relaxamento isovolumétrico*. Ao final do período de ejeção (ponto D), a válvula aórtica se fecha, e a pressão ventricular retorna ao valor da pressão diastólica. A linha "IV" demonstra essa diminuição da pressão intraventricular sem que ocorra variação do volume. Assim, o ventrículo retorna ao ponto de partida, com cerca de 50 mL de sangue residuais em seu interior e sob pressão atrial de 2 a 3 mmHg .

O leitor bem familiarizado com os princípios de física reconhecerá que a área delimitada por esse diagrama funcional volume-pressão (área sombreada, demarcada como EW) representa a *produção efetiva de trabalho externo* (*net external work output)* do ventrículo durante o ciclo de contração. Em estudos experimentais da contração cardíaca, esse diagrama é empregado para calcular a produção de trabalho pelo coração.

Quando o coração bombeia grandes quantidades de sangue, a área do diagrama de trabalho se alarga muito. Ou seja, ela se estende muito para a direita, pois o ventrículo se enche com mais sangue durante a diástole; e se eleva mais, pois o

ventrículo se contrai com maior pressão; e normalmente se prolonga mais para a esquerda, pois o ventrículo se contrai até volume menor — especialmente se o ventrículo for estimulado à maior atividade pelo sistema nervoso simpático.

***Conceitos de Pré-carga e Pós-carga.*** Ao avaliar as propriedades contráteis do coração, é importante especificar o grau de tensão do músculo quando ele começa a se contrair, que é a chamada *pré-carga*, e especificar a carga contra a qual o músculo exerce sua força contrátil, chamada *pós-carga*.

Para a contração cardíaca, a *pré-carga* é geralmente considerada como a pressão diastólica final quando o ventrículo está cheio.

A *pós-carga* do ventrículo é a pressão na aorta à saída do ventrículo. Na Figura 9-8, isto corresponde à pressão sistólica, descrita na fase III do diagrama volume-pressão. (Às vezes, a pós-carga é praticamente considerada como a resistência da circulação, em lugar da pressão.)

A importância dos conceitos de pré-carga e pós-carga é atribuída principalmente ao fato de que, em muitas condições funcionais anormais do coração ou da circulação, a pressão durante o enchimento do ventrículo (pré-carga), a pressão arterial contra a qual o ventrículo deve exercer a contração (a pós-carga), ou ambas, podem estar seriamente alteradas em relação ao normal.

### Energia Química Necessária para a Contração Cardíaca: O Uso de Oxigênio pelo Coração

O miocárdio, assim como os músculos esqueléticos, utiliza energia química para realizar o trabalho de contração. Aproximadamente 70% a 90% dessa energia geralmente deriva do metabolismo oxidativo dos ácidos graxos, com cerca de 10% a 30% vindo de outros nutrientes, especialmente lactato e glicose. Assim, a intensidade (ou velocidade) do consumo de oxigênio pelo coração é medida excelente da energia química liberada enquanto o coração realiza seu trabalho. As diferentes reações químicas que liberam essa energia serão discutidas nos Capítulos 67 e 68.

Estudos experimentais mostraram que o consumo de oxigênio do coração e o gasto de energia química durante a contração estão diretamente relacionados à área sombreada total na Figura 9-8. Essa porção sombreada consiste no *trabalho externo* (EW), como explicado antes, e uma porção adicional chamada de *energia potencial*, rotulado de PE. A energia potencial representa o trabalho adicional que poderia ser realizado pela contração do ventrículo se o ventrículo devesse esvaziar completamente todo o sangue na sua câmara, a cada contração.

O consumo de oxigênio também tem sido demonstrado ser quase proporcional à *tensão* que ocorre no músculo cardíaco durante a contração, multiplicada pela *duração do tempo* que a contração persiste, chamada de *índice tensão-tempo*. Pela tensão ser alta quando a pressão sistólica é alta, correspondentemente mais oxigênio é usado. Igualmente, quantidade maior de energia química é gasta mesmo na pressão sistólica normal quando o ventrículo direito é anormalmente dilatado por conta da tensão do músculo cardíaco, durante a contração, é proporcional à pressão vezes o diâmetro do ventrículo. Isso se torna especialmente importante na insuficiência cardíaca, quando o ventrículo cardíaco está dilatado e paradoxalmente a quantidade de energia química, requerida para determinada quantidade de rendimento de trabalho, é maior, embora o coração esteja em insuficiência.

***Eficiência da Contração Cardíaca.*** Durante a contração do músculo cardíaco, a maior parte da energia química consumida é convertida em *calor* e, em menor proporção, em *trabalho*. A proporção entre a produção de trabalho e a energia química total consumida é denominada *eficiência de contração cardíaca* ou simplesmente *eficiência cardíaca*. A eficiência máxima para o coração normal oscila entre 20% e 25%. Na insuficiência cardíaca, essa eficiência pode cair até 5% a 10%.

## Regulação do Bombeamento Cardíaco

Quando a pessoa se encontra em repouso, o coração bombeia apenas 4 a 6 litros de sangue por minuto. Durante o exercício intenso, pode ser necessário que esse coração bombeie de quatro a sete vezes essa quantidade. Os meios básicos de regulação do volume bombeado são (1) regulação cardíaca intrínseca, em resposta às variações no aporte do volume sanguíneo em direção ao coração e (2) controle da frequência cardíaca e da força de bombeamento pelo sistema nervoso autonômico.

### Regulação Intrínseca do Bombeamento Cardíaco — o Mecanismo de Frank-Starling

No Capítulo 20, veremos que, na maioria das condições, a quantidade de sangue bombeada pelo coração a cada minuto em geral é determinada pelo volume de sangue que chega ao coração pelas veias, o chamado *retorno venoso*. Cada tecido periférico do corpo controla seu fluxo local de sangue, e todos os fluxos locais se combinam e retornam pelas veias para o átrio direito, compondo o retorno venoso. O coração, por sua vez automaticamente bombeia esse sangue que chegou até ele para as artérias, para que volte a circular ao longo do circuito.

Essa capacidade intrínseca do coração de se adaptar a volumes crescentes de afluxo sanguíneo é conhecida como *mecanismo cardíaco de Frank-Starling*, em homenagem a Otto Frank e Ernest Starling, dois grandes fisiologistas do século passado. Basicamente, o mecanismo de Frank-Starling afirma que quanto mais o miocárdio for distendido durante o enchimento, maior será a força da contração e maior será a quantidade de sangue bombeada para a aorta. Ou, em outras palavras: *Dentro de limites fisiológicos, o coração bombeia todo o sangue que a ele retorna pelas veias.*

**Qual a Explicação do Mecanismo de Frank-Starling?** Quando quantidade adicional de sangue chega aos ventrículos, o músculo cardíaco é mais distendido. Isso por sua vez leva o músculo a se contrair com força aumentada,

pois os filamentos de miosina e actina ficam dispostos em ponto mais próximo do grau ideal de superposição para a geração de força. Assim, o ventrículo em função de seu enchimento otimizado automaticamente bombeia mais sangue para as artérias.

Essa capacidade do músculo distendido de se contrair com maior produção de trabalho até seu comprimento ideal é característica de todos os músculos estriados, como já vimos no Capítulo 6, e não somente do miocárdio.

Quando ocorre aumento do volume de sangue, existe ainda mais um mecanismo que amplifica o bombeamento, além do efeito extremamente importante do aumento de volume do miocárdio. A distensão das paredes do átrio esquerdo aumenta diretamente a frequência cardíaca por 10% a 20%; isso também ajuda a aumentar a quantidade de sangue bombeada a cada minuto, apesar dessa contribuição ser bem mais modesta que a do mecanismo de Frank-Starling.

## Curvas de Função Ventricular

Uma das melhores maneiras de expressar a capacidade funcional dos ventrículos para bombear o sangue é por meio das *curvas de função ventricular*, como mostrado nas Figuras 9-10 e 9-11. A Figura 9-10 apresenta tipo de curva denominada *curva do trabalho sistólico.* Repare que, à medida que a pressão atrial aumenta em qualquer dos lados do coração, o trabalho sistólico desse mesmo lado também aumenta, até alcançar seu limite de capacidade de bombeamento ventricular.

A Figura 9-11 mostra outro tipo de curva de função ventricular, chamada *curva do volume ventricular*. As duas curvas dessa figura representam a função de ambos os ventrículos do coração humano, baseadas em dados extrapolados a partir de animais inferiores. Quando se elevam as pressões atriais esquerda e direita, o volume ventricular por minuto respectivo também aumenta.

Assim, as *curvas de função ventricular* são outra maneira de representar o mecanismo de Frank-Starling cardíaco. Ou seja, enquanto os ventrículos se enchem em resposta a maiores pressões atriais, o volume de cada ventrículo e a força da contração cardíaca também se elevam, levando o coração a bombear maiores quantidades de sangue para as artérias.

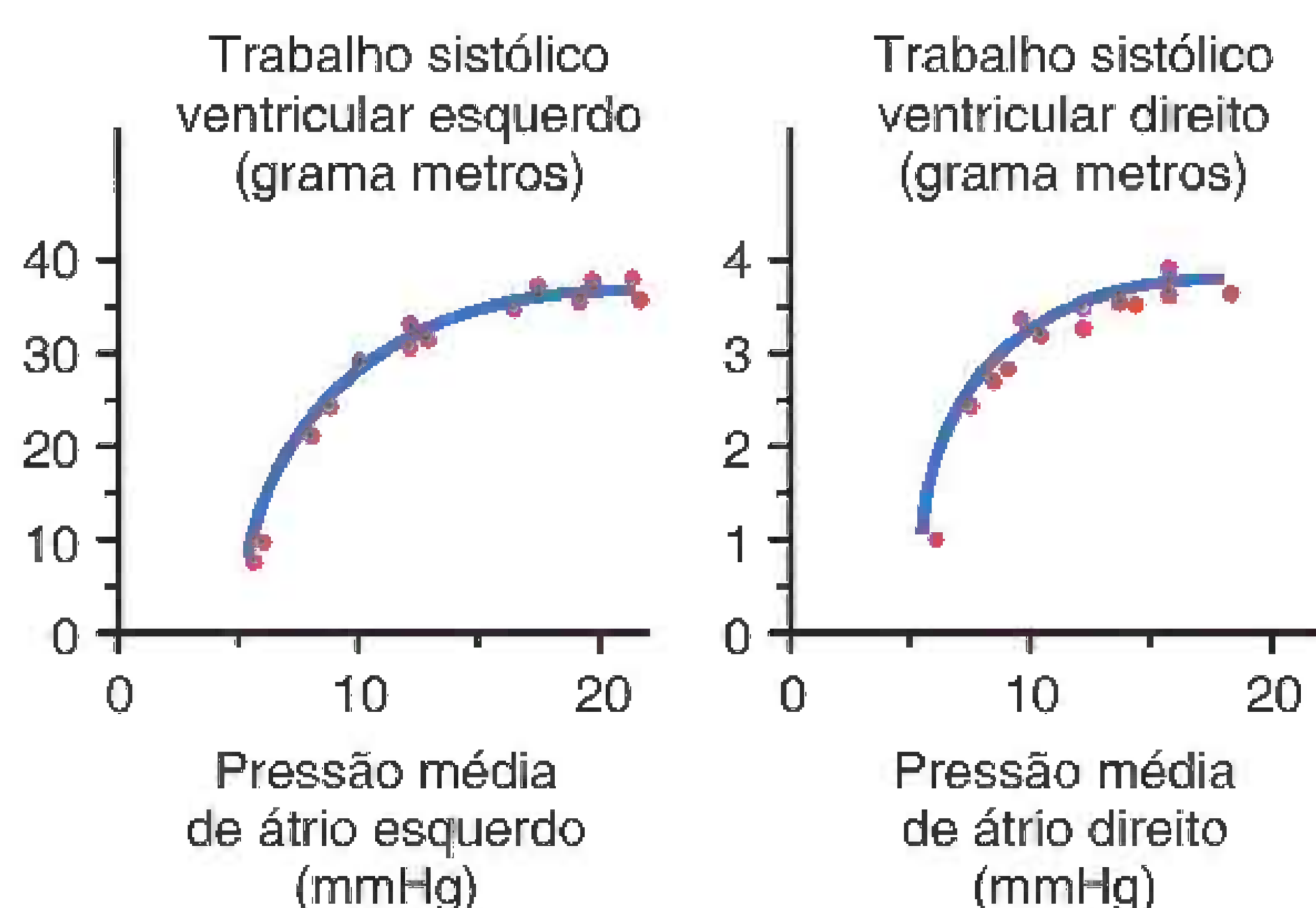



**Figura 9-10** Curvas de função ventricular esquerda registrada em cães, apresentando o ***trabalho sistólico ventricular*** como função das pressões médias dos átrios direito e esquerdo. (Curvas reconstruídas a partir de dados em Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.)

## Controle do Coração pela Inervação Simpática e Parassimpática

A eficácia do bombeamento cardíaco é também controlada pelos nervos *simpáticos* e *parassimpáticos (vagos)* que inervam de forma abundante o coração, como mostrado na Figura 9-12. Para determinados níveis de pressão atrial, a quantidade de sangue bombeada a cada minuto (o *débito cardíaco*) com frequência pode ser aumentada por mais de 100% pelo estímulo simpático. E, por outro lado, o débito pode ser diminuído até zero, ou quase zero, por estímulo vagal (parassimpático).

**Mecanismos de Excitação Cardíaca pelos Nervos Simpáticos.** Estímulos simpáticos potentes podem aumentar a frequência cardíaca em pessoas adultas jovens,

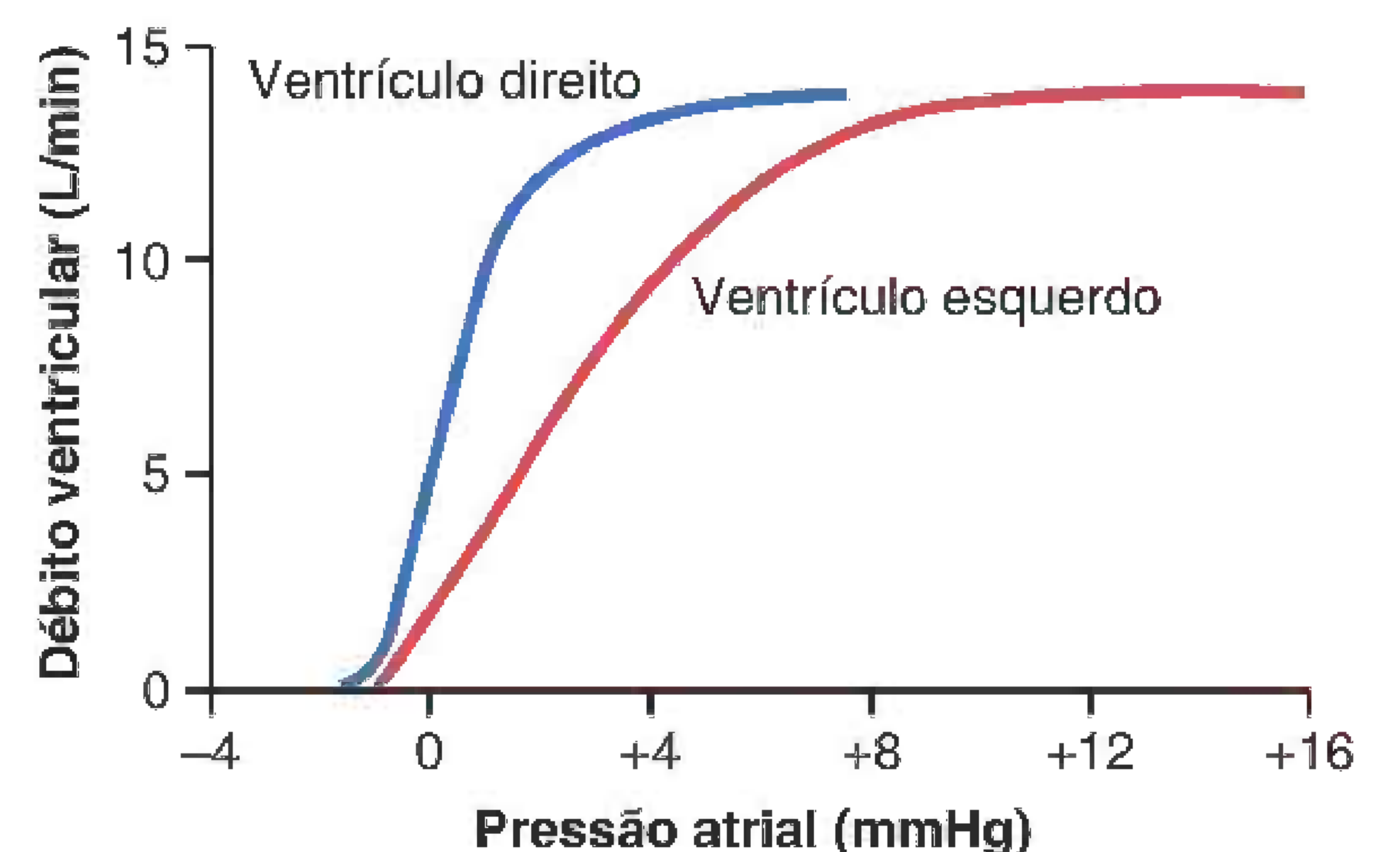



**Figura 9-11** *Curvas* aproximadas do ***débito volumétrico ventricular*** normal para os ventrículos direito e esquerdo de corações humanos normais em repouso, conforme dados extrapolados a partir de dados obtidos de cães e de humanos.

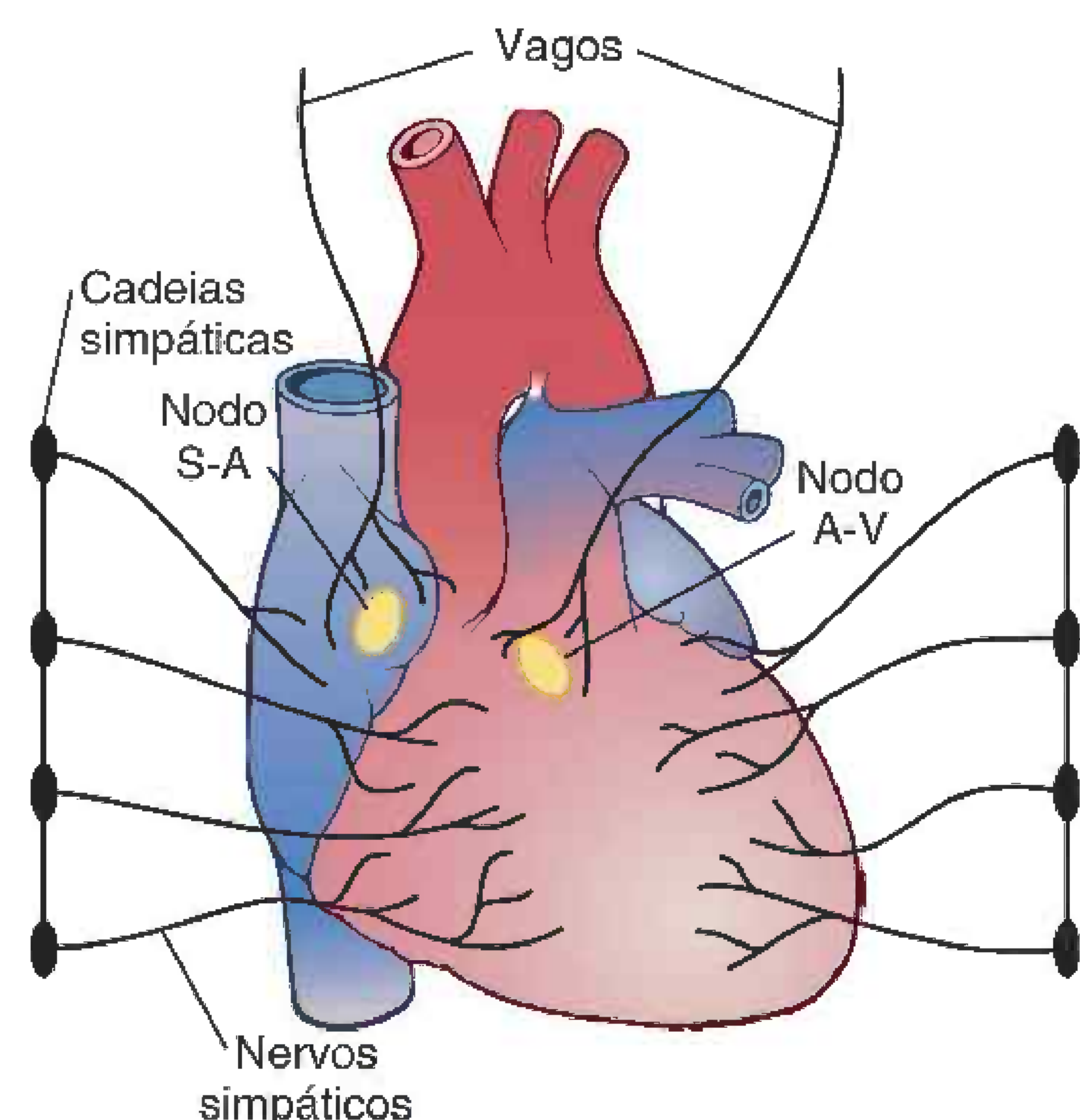



**Figura 9-12** Inervação *simpática* e *parassimpática* do coração. (Os nervos vagos cardíacos são nervos parassimpáticos.)

desde seu valor normal de 70 batimentos/min até 180 a 200 e raramente até 250 batimentos/min. Além disso, estímulos simpáticos aumentam a força da contração cardíaca até o dobro da normal, aumentando desse modo o volume bombeado de sangue e aumentando sua pressão de ejeção. Portanto, a estimulação simpática com frequência é capaz de aumentar o débito cardíaco até seu dobro ou triplo, além do aumento do débito, originado pelo mecanismo de Frank-Starling, como já discutido.

Por outro lado, a *inibição* dos nervos simpáticos pode diminuir moderadamente o bombeamento cardíaco da seguinte maneira: sob circunstâncias normais, as fibras nervosas simpáticas do coração têm descarga contínua, mas em baixa frequência suficiente para manter o bombeamento cerca de 30% acima do que seria sem a presença de estímulo simpático. Assim, quando a atividade do sistema nervoso simpático é deprimida até valores abaixo do normal, ocorre a diminuição da frequência cardíaca e da força de contração muscular ventricular, diminuindo dessa forma o bombeamento cardíaco por até 30% abaixo do normal.

**Estimulação Parassimpática (Vagal) do Miocárdio.** A forte estimulação das fibras nervosas parassimpáticas dos nervos vagos do coração pode chegar a parar os batimentos por alguns segundos, mas então o coração usualmente "escapa" e volta a bater entre 20 e 40 vezes por minuto, enquanto o estímulo parassimpático continuar. Ainda mais, um estímulo vagal forte pode diminuir a força de contração miocárdica por 20% a 30%.

As fibras vagais estão dispersas, em grande parte, pelos átrios e muito pouco nos ventrículos, onde realmente ocorre a geração da força de contração. Isso explica o fato da estimulação vagal reduzir principalmente a frequência cardíaca e não diminuir de modo acentuado a força de contração. Mesmo assim, a combinação dos efeitos da redução importante da frequência, com leve diminuição da força de contração, pode diminuir o bombeamento ventricular em 50% ou mais.

**Efeito dos Estímulos Simpáticos e Parassimpáticos na Curva da Função Cardíaca.** A Figura 9-13 mostra quatro curvas de função cardíaca. Elas são semelhantes às curvas de função ventricular da Figura 9-11. Entretanto, elas representam o funcionamento do coração como um todo e não de um ventrículo isolado; elas mostram também a relação entre a pressão do átrio direito no influxo ao coração direito e o débito cardíaco na saída do sangue do ventrículo esquerdo para a aorta.

As curvas da Figura 9-13 demonstram que, para qualquer pressão atrial inicial, o débito cardíaco sobe durante os maiores estímulos simpáticos e cai durante estímulos parassimpáticos intensos. Essas variações do débito, resultantes da estimulação do sistema nervoso autônomo, resultam tanto das *variações da frequência cardíaca* como das *variações da força contrátil do coração*, pois ambas se alteram em resposta ao estímulo nervoso.

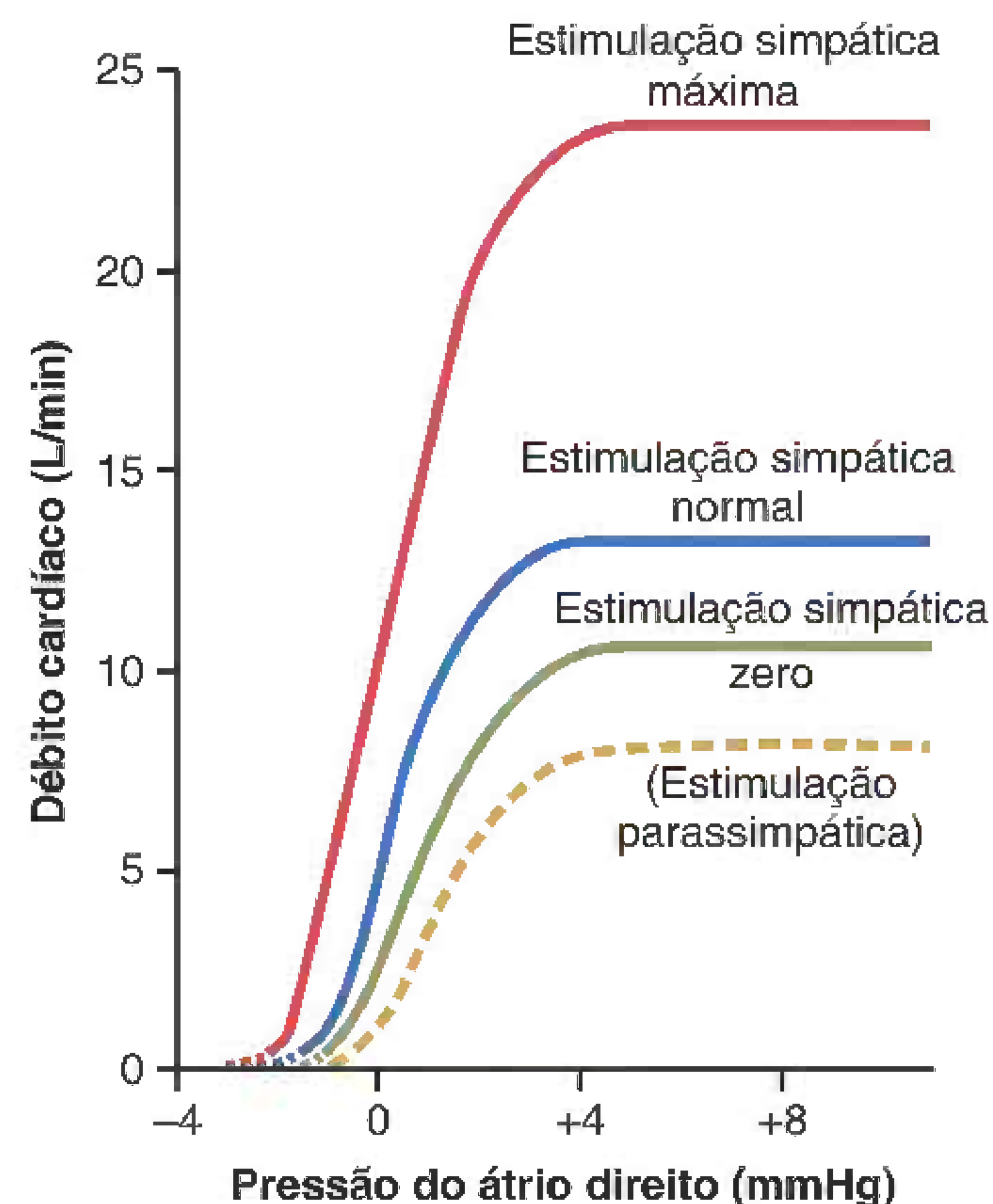



**Figura 9-13** Efeitos de diferentes graus de estimulação simpática e parassimpática sobre a curva de débito cardíaca.

## Efeito dos Íons Potássio e Cálcio no Funcionamento Cardíaco

Na discussão dos potenciais de membranas, no Capítulo 5, foi ressaltado que os íons potássio têm efeito acentuado sobre os potenciais das membranas, e, no Capítulo 6, vimos que os íons cálcio têm participação especialmente importante na ativação do processo de contração muscular. Desse modo, é de se esperar que a concentração de cada um desses íons nos líquidos extracelulares tenha efeitos importantes sobre o bombeamento cardíaco.

**Efeitos dos Íons Potássio.** O excesso de potássio nos líquidos extracelulares pode fazer com que o coração se dilate e fique flácido, além de diminuir a frequência dos batimentos. Grandes quantidades podem vir a bloquear a condução do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos pelo feixe A-V. A elevação da concentração de potássio para apenas 8 a 12 mEq/L — duas a três vezes o valor normal — pode provocar fraqueza tão acentuada e ritmo de batimentos tão anormal que chegam a ser fatais.

Esses efeitos resultam, em parte, do fato da alta concentração de potássio nos líquidos extracelulares diminuir o potencial de repouso das membranas das fibras miocárdicas, como explicado no Capítulo 5. Isto é, a alta concentração de potássio, no fluido extracelular, despolariza parcialmente a membrana celular, deixando o potencial de membrana menos negativo. À medida que o potencial de membrana diminui, a intensidade do potencial de ação também diminui, o que faz as contrações do coração serem progressivamente mais fracas.

**Efeito dos Íons Cálcio.** O excesso de íons cálcio causa efeitos quase opostos aos dos íons potássio, induzindo o coração a produzir contrações espásticas. A causa disso é o efeito direto dos íons cálcio na deflagração do processo contrátil cardíaco, como explicado acima neste capítulo.

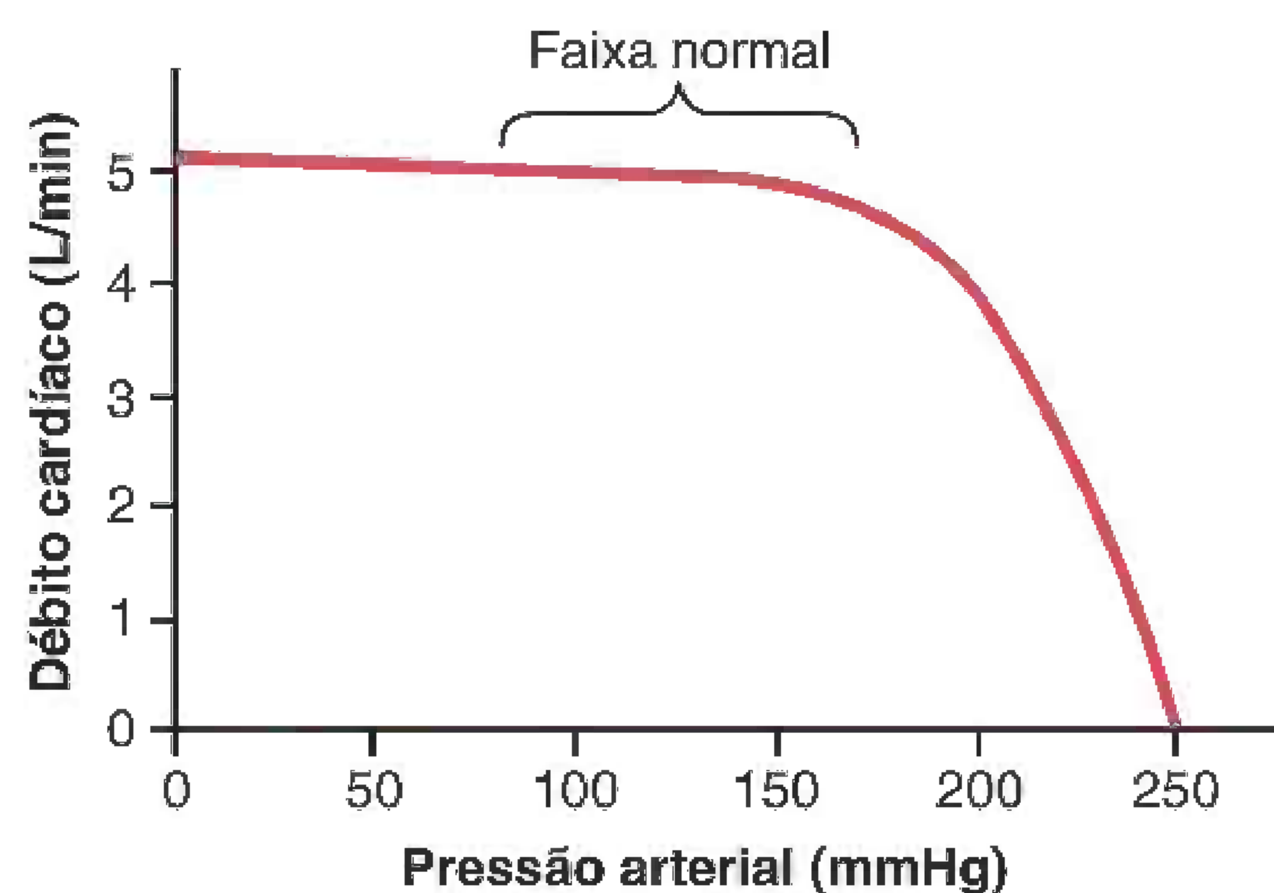



**Figura 9-14** Constância do débito cardíaco até o valor da pressão de 160 mmHg. Apenas quando a pressão arterial aumenta além desse limite normal ocorre queda significativa do débito cardíaco, em decorrência dessa sobrecarga de pressão.

Por outro lado, a deficiência dos íons cálcio causa *flacidez* cardíaca, semelhante à causada pelo aumento do potássio. Felizmente, porém, os níveis de íons cálcio no sangue normalmente são mantidos dentro de faixa bem estreita. Assim, os efeitos cardíacos das concentrações anormais de cálcio raramente se apresentam como uma preocupação clínica.

## Efeito da Temperatura no Funcionamento Cardíaco

A temperatura corporal aumentada, como ocorre quando alguém tem febre, provoca aumento muito importante da frequência cardíaca às vezes até ao dobro do valor normal. A diminuição da temperatura provoca queda da frequência, caindo até a poucos batimentos por minuto, quando a pessoa está próxima à morte por hipotermia, com a temperatura corpórea entre 15° e 21°C. Provavelmente, isso é decorrente do fato de o calor aumentar a permeabilidade das membranas do músculo cardíaco aos íons que controlam a frequência cardíaca, com resultante aceleração do processo de autoestimulação.

Em geral, a *força contrátil* do coração é temporariamente melhorada por aumentos moderados da temperatura, como o que acontece durante o exercício, mas elevações prolongadas da temperatura exaurem os sistemas metabólicos do coração e podem acabar causando fraqueza. Portanto, o funcionamento ótimo do coração depende em grande parte do controle adequado da temperatura corporal por seus mecanismos de controle, explicados no Capítulo 73.

## O Aumento da Pressão Arterial (até Certo Limite) não Reduz o Débito Cardíaco

Note pela Figura 9-14 que o aumento da pressão na aorta não reduz o débito cardíaco até que se atinja o valor de pressão arterial média de 160 mmHg. Em outras palavras, isso equivale a dizer que, durante o funcionamento cardíaco normal, com pressões sistólicas arteriais normais (entre 80 e 140 mmHg), a determinação do débito cardíaco é feita quase inteiramente pela facilidade com que o fluxo sanguíneo se escoa através dos tecidos corpóreos que, por sua vez, controlam o *retorno venoso* do sangue ao coração. Esse é o principal assunto a ser abordado no Capítulo 20.

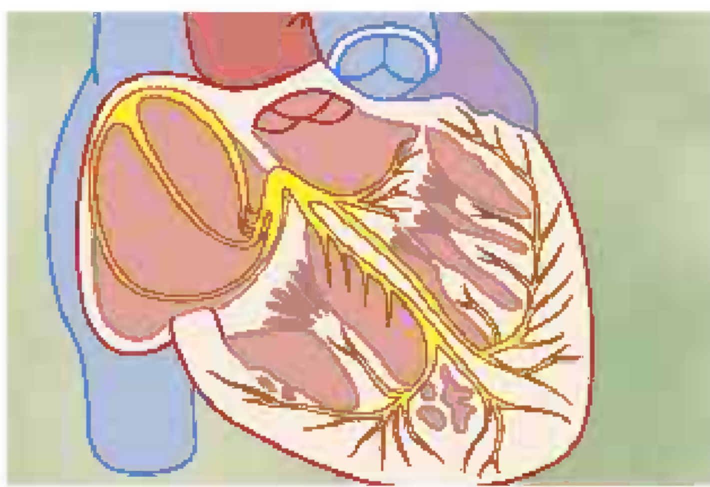
## Referências

Bers DM: Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure, *Physiology (Bethesda)* 21:380, 2006.
Bers DM: Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes, *Annu Rev Physiol* 70:23, 2008.
Brette F, Orchard C: T-tubule function in mammalian cardiac myocytes, *Circ Res* 92:1182, 2003.
Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS: Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise, *J Appl Physiol* 105:1342, 2008.
Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.
Clancy CE, Kass RS: Defective cardiac ion channels: from mutations to clinical syndromes, *J Clin Invest* 110:1075, 2002.
Couchonnal LF, Anderson ME: The role of calmodulin kinase II in myocardial physiology and disease, *Physiology (Bethesda)* 23:151, 2008.
Fuchs F, Smith SH: Calcium, cross-bridges, and the Frank-Starling relationship, *News Physiol Sci* 16:5, 2001.
Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves, *Physiol Rev* 35:123, 1955.
Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
Kang M, Chung KY, Walker JW: G-protein coupled receptor signaling in myocardium: not for the faint of heart, *Physiology (Bethesda)* 22:174, 2007.
Knaapen P, Germans T, Knuuti J, et al: Myocardial energetic and efficiency: current status of the noninvasive approach, *Circulation* 115:918, 2007.
Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.
Korzick DH: Regulation of cardiac excitation-contraction coupling: a cellular update, *Adv Physiol Educ* 27:192, 2003.
Olson EN: A decade of discoveries in cardiac biology, *Nat Med* 10:467, 2004.
Rudy Y, Ackerman MJ, Bers DM, et al: Systems approach to understanding electromechanical activity in the human heart: a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop summary, *Circulation* 118:1202, 2008.
Saks V, Dzeja P, Schlattner U, et al: Cardiac system bioenergetics: metabolic basis of the Frank-Starling law, *J Physiol* 571:253, 2006.
Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves, *Physiol Rev* 35:107, 1955.
Starling EH: The Linacre Lecture on the *Law of the Heart*, London, 1918, Longmans Green.

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 10

# Excitação Rítmica do Coração



O coração é dotado de sistema especial para (1) gerar impulsos elétricos rítmicos que causam contrações rítmicas do miocárdio e (2) conduzir esses impulsos rapidamente por todo o coração. Quando esse sistema funciona normalmente, os átrios se contraem aproximadamente um sexto de segundo antes da contração ventricular, o que permite o enchimento dos ventrículos, antes de bombearem o sangue para os pulmões e para a circulação periférica. Outra característica especial desse sistema é que ele faz com que as diferentes porções do ventrículo se contraiam quase simultaneamente, o que é essencial para gerar pressão, com o máximo de eficiência, nas câmaras ventriculares.

Esse sistema rítmico e condutor do coração é suscetível a danos por doenças cardíacas, especialmente à isquemia dos tecidos cardíacos, por causa de circulação coronária deficiente. O resultado com frequência é ritmo cardíaco bizarro ou sequências anormais e contrações das câmaras cardíacas, podendo muitas vezes afetar gravemente a eficiência do bombeamento cardíaco, chegando até a causar morte.

## O Sistema Excitatório e Condutor Especializado do Coração

A Figura 10-1 mostra o sistema especializado condutor e excitatório do coração que controla as contrações. A figura mostra o nodo sinusal (também chamado nodo sinoatrial ou nodo S-A), no qual são gerados os impulsos rítmicos normais; as vias internodais que conduzem os impulsos do nodo sinusal ao nodo atrioventricular (nodo A-V); o próprio nodo A-V, no qual os impulsos vindo dos átrios são retardados antes de passar para os ventrículos; o feixe A-V, que conduz os impulsos dos átrios para os ventrículos, e os ramos direito e esquerdo do feixe de fibras de Purkinje, que conduzem os impulsos cardíacos para todas as partes dos ventrículos.

### Nodo Sinusal (Sinoatrial)

O nodo sinusal (também denominado *nodo sinoatrial*) é uma faixa pequena, achatada e elipsoide, de músculo cardíaco especializado, com aproximadamente 3 milímetros de largura por 15 milímetros de comprimento e 1 milímetro de espessura. Está situado na parede posterolateral superior do átrio direito, imediatamente abaixo e pouco lateral à abertura da veia cava superior. As fibras desse nodo quase não têm filamentos musculares contráteis, e tem cada uma apenas 3 a 5 micrômetros de diâmetro, diferindo dos 10 a 15 micrômetros de diâmetro das fibras atriais musculares que as circundam. Entretanto, as fibras do nodo sinusal se conectam diretamente às fibras musculares atriais, de modo que qualquer potencial de ação que se inicie no nodo sinusal se difunde de imediato para a parede do músculo atrial.

#### Ritmicidade Elétrica Automática das Fibras Sinusais

Algumas fibras cardíacas têm a capacidade de *autoexcitação*, processo que pode causar descarga automática rítmica e, consequentemente, contrações rítmicas. Isso é de modo especial válido para as fibras do sistema condutor especializado cardíaco, incluindo as fibras do nodo sinusal. Por essa razão, o nodo sinusal controla normalmente a frequência dos batimentos de todo o coração, como veremos adiante neste capítulo. Primeiro, descreveremos essa ritmicidade automática.

**Mecanismos da Ritmicidade do Nodo Sinusal.** A Figura 10-2 mostra potenciais de ação, registrados no interior de fibra do nodo sinusal, de três batimentos cardíacos e como comparação apenas um potencial de ação de fibra muscular ventricular. Note que entre as descargas o "potencial de repouso da membrana" da fibra sinusal tem negatividade de aproximadamente –55 a –60 milivolts, comparada com –85 a –90 milivolts da fibra muscular ventricular. A explicação para essa menor negatividade é que as membranas celulares das fibras sinusais são por natureza mais permeáveis ao cálcio e ao sódio, e as cargas positivas desses íons que cruzam a membrana neutralizam boa parte da negatividade intracelular.

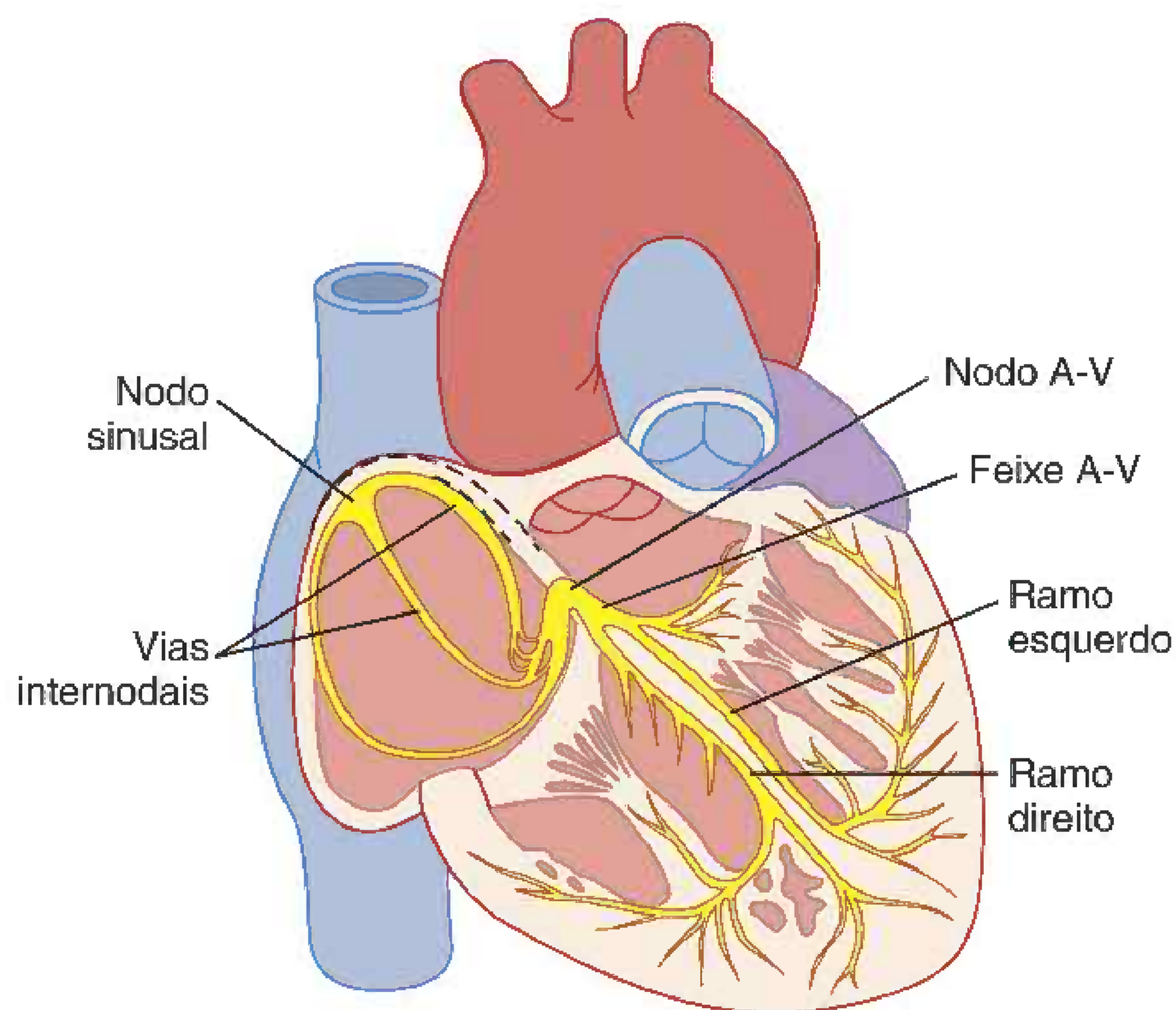



**Figura 10-1** O nodo sinusal e o sistema de Purkinje do coração, mostrando ainda o nodo A-V, as vias atriais internodais e os ramos ventriculares.

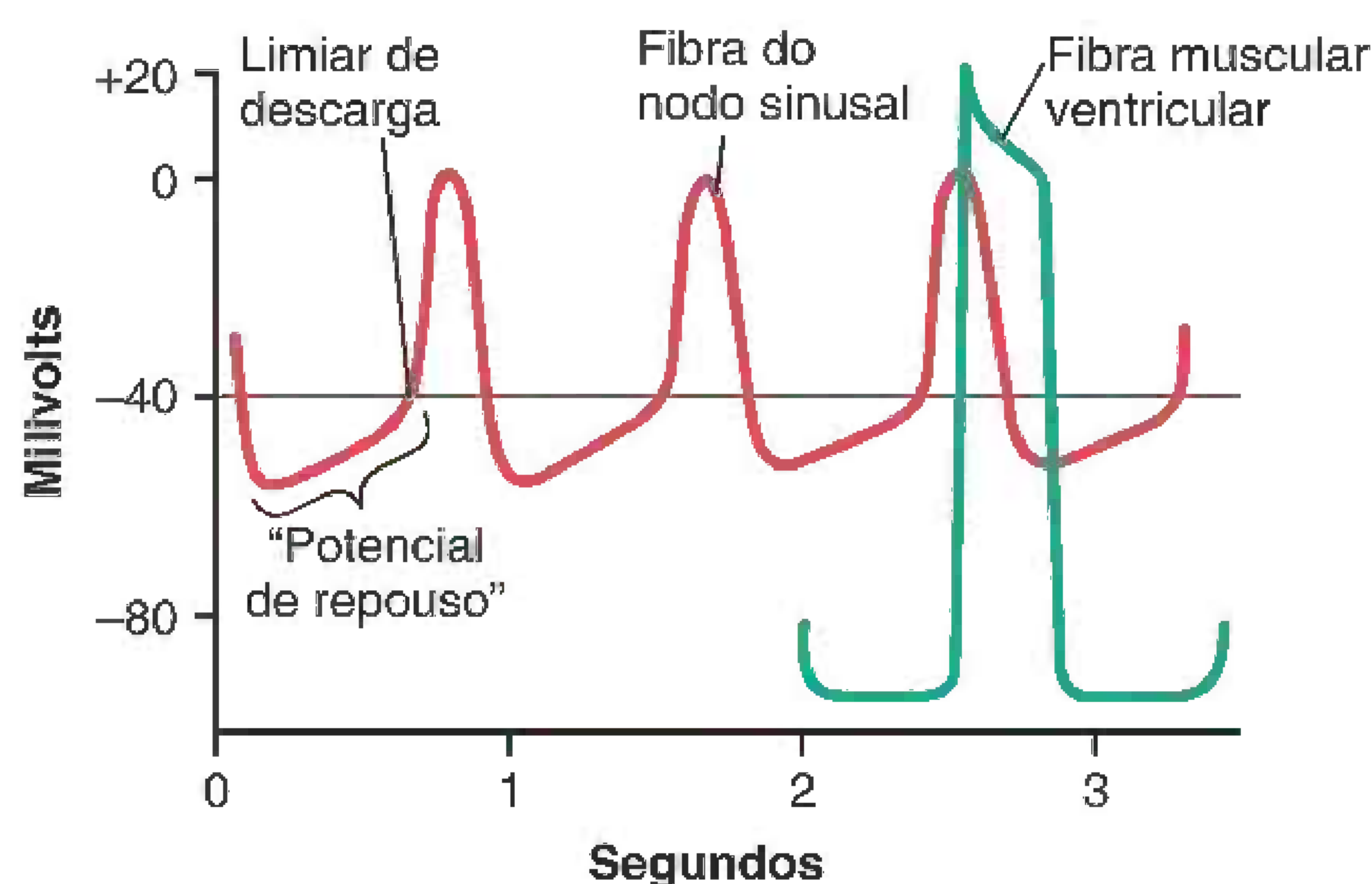



**Figura 10-2** Descarga rítmica de fibra do nodo sinusal. Comparação do potencial de ação do nodo sinusal com o de fibra muscular ventricular.

Antes de tentar explicar a ritmicidade das fibras nodais sinusais, vamos relembrar o que foi discutido nos Capítulos 5 e 9, mostrando que o miocárdio apresenta três tipos de canais iônicos nas suas membranas que desempenham papéis importantes para deflagrar as variações da voltagem do potencial de ação. Eles são: (1) *canais rápidos de sódio*, (2) *canais lentos de sódio-cálcio* e (3) *canais de potássio*.

A abertura dos canais rápidos de sódio, durante poucos décimos de milésimos de segundo, já é responsável pelo potencial em ponta rápido do potencial de ação, observado no músculo ventricular por causa da entrada rápida de íons sódio positivos para o interior da fibra. Em seguida, o "platô" do potencial de ação ventricular é originado em sua grande parte pela abertura mais vagarosa dos canais de sódio-cálcio lentos, durando aproximadamente 0,3 segundo. Por fim, a abertura dos canais de potássio permite a difusão de grandes quantidades de íons positivos de potássio para o exterior da fibra muscular, trazendo o potencial de membrana de volta a seu nível de repouso.

Entretanto, existe diferença no funcionamento desses canais nas fibras do nodo sinusal, pois o seu valor "de repouso" é bem menos negativo — apenas –55 milivolts na fibra nodal, em lugar dos –90 milivolts na fibra muscular ventricular. Nesse valor de –55 milivolts, os canais rápidos de sódio já foram em sua maioria "inativados", o que significa que ficaram bloqueados. A causa disso é que, a qualquer momento em que o potencial da membrana esteja menos negativo que os –55 milivolts, por mais do que poucos milissegundos, as comportas de inativação na membrana celular que fecham os canais de sódio se fecham e assim se mantêm. Dessa maneira, só os canais lentos de sódio-cálcio podem se abrir (isto é, serem "ativados") e assim deflagrar o potencial de ação. Como resultado, o potencial de ação nodal atrial ocorre mais lentamente que o potencial de ação do músculo ventricular. Além disso, depois de ocorrer o potencial de ação, a volta do potencial para seu estado negativo também ocorre lentamente, diferentemente do retorno abrupto nas fibras ventriculares.

**Autoexcitação das Fibras do Nodo Sinusal.** Em virtude da alta concentração de íons sódio no líquido extracelular por fora da fibra nodal, além do número razoável de canais de sódio já abertos, os íons positivos de sódio tendem a vazar para o interior dessas células. É por isso que, entre os batimentos cardíacos, o influxo de sódio positivamente carregado provoca lento aumento do potencial de membrana de repouso em direção aos valores positivos. Assim, como mostrado na Figura 10-2, o potencial "de repouso" gradualmente aumenta e fica menos negativo entre dois batimentos cardíacos. Quando o potencial atinge o limiar de voltagem de cerca de –40 milivolts, os canais sódio-cálcio são "ativados", originando o potencial de ação. Portanto, basicamente é o vazamento inerente das fibras do nodo sinusal que causa a autoexcitação.

Por que esse vazamento de íons sódio e cálcio não faz com que essas fibras permaneçam continuamente despolarizadas? A resposta é que dois eventos que acontecem durante o potencial de ação evitam que isso ocorra. Primeiro, os canais sódio-cálcio se inativam (*i. e.*, se fecham) dentro de 100 a 150 milissegundos após sua abertura, e segundo nesse mesmo tempo grande número de canais de potássio se abre. Assim, o influxo de íons positivos (cálcio e sódio) cessa, enquanto ao mesmo tempo, grandes quantidades de íons positivos de potássio se difundem para o exterior da fibra. Esses dois efeitos negativam o potencial de membrana que volta a seu valor de repouso e, portanto, põe fim ao potencial de ação. Na sequência, os canais de potássio permanecem abertos por mais alguns décimos de segundo, permitindo temporariamente a saída de cargas positivas do interior da célula, resultando em excesso de negatividade dentro da fibra; esse fenômeno se chama *hiperpolarização*. O estado de hiperpolarização leva de início os valores do potencial de membrana "de repouso" até cerca de –55 a –60 milivolts, quando termina o potencial de ação.

Por que esse estado de hiperpolarização não se mantém permanentemente? A explicação é que pelos próximos décimos de segundo, após o fim do potencial de ação, cada vez mais canais de potássio vão progressivamente se fechando. O vazamento das cargas de sódio e cálcio para o interior da célula mais uma vez desequilibra e ultrapassa o efluxo de cargas de potássio, fazendo com que o potencial "de repouso" se eleve mais uma vez para, por fim, atingir o limiar de descarga do potencial, em torno de –40 milivolts. E então todo o processo se reinicia: a autoexcitação causa o potencial de ação, a recuperação do potencial de ação, a elevação do potencial "de repouso" até o disparo e finalmente a reexcitação que deflagra mais um ciclo. Esse processo continua indefinidamente durante a vida de cada pessoa.

## As Vias Internodais e a Transmissão do Impulso Cardíaco pelos Átrios

As extremidades das fibras do nodo sinusal conectam-se diretamente ao tecido muscular atrial circundante. Assim, potenciais de ação originados no nodo sinusal se propagam para diante por essas fibras musculares atriais. Desse modo, o potencial de ação se espalha por toda a massa muscular atrial e, por fim, até o nodo A-V. A velocidade de condução na maior parte do músculo atrial é de cerca de 0,3 m/s, mas a condução é mais rápida, de até 1 m/s em diversas pequenas faixas de tecido atrial. Uma delas, denominada *banda interatrial anterior*, cursa pelas paredes anteriores dos átrios, alcançando o átrio esquerdo. Adicionalmente, três outras pequenas faixas teciduais se curvam pelas paredes anterior, lateral e posterior dos átrios, terminando no nodo A-V. Elas estão representadas nas Figuras 10-1 e 10-3 e são denominadas respectivamente *vias internodais anterior, média e posterior*. A causa da maior velocidade de condução nessas faixas é a presença de fibras condutoras especializadas. Essas fibras se assemelham às "fibras de Purkinje" ventriculares, de condução ainda mais rápida, que serão discutidas adiante.

## O Nodo Atrioventricular e o Retardo da Condução do Impulso dos Átrios para os Ventrículos

O sistema condutor atrial é organizado de tal modo que o impulso cardíaco não se propague dos átrios aos ventrículos muito rapidamente; esse retardo permite que os átrios se contraiam e esvaziem seu conteúdo nos ventrículos antes que comece a contração ventricular. Os responsáveis por esse retardo da transmissão para os ventrículos são principalmente o nodo A-V e suas fibras condutoras adjacentes.

O nodo A-V está situado na parede posterior do átrio direito, imediatamente atrás da valva tricúspide, como mostrado na Figura 10-1. A Figura 10-3 mostra diagrama das diversas porções desse nodo, além das suas conexões com as fibras das vias internodais atriais aferentes, e para sua saída o feixe A-V. A figura também mostra os intervalos de tempo aproximados, em frações de segundo,

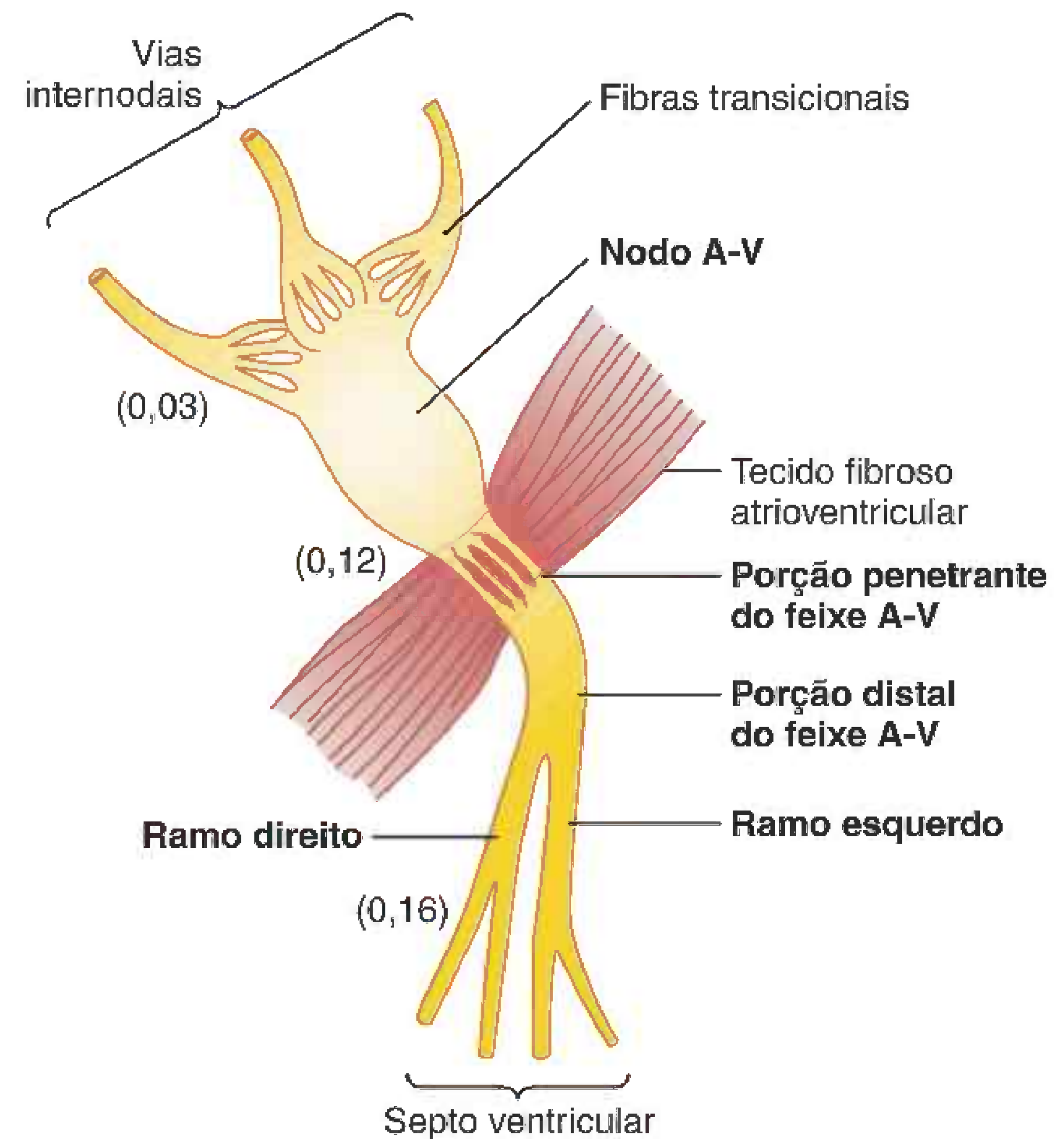



**Figura 10-3** Organização do nodo A-V. Os números representam o intervalo de tempo desde a origem do impulso no nodo sinusal. Os valores foram extrapolados para corações humanos.

entre o início do impulso cardíaco no nodo sinusal, e a sua subsequente chegada ao sistema do nodo A-V. Repare que o impulso após percorrer as vias internodais atinge o nodo A-V cerca de 0,03 segundo após sua origem sinusal. Então ocorre retardo de cerca de 0,09 segundo no próprio nodo A-V, antes que o impulso alcance a porção penetrante do feixe A-V, pelo qual atinge os ventrículos. Retardo final, de cerca de 0,04 segundo, ocorre nesse feixe penetrante, que é composto por múltiplos e delgados fascículos que atravessam o tecido fibroso que separa os átrios dos ventrículos.

Assim, o retardo total no nodo A-V e no sistema do feixe A-V é de aproximadamente 0,13 segundo. Isso, somado ao retardo de 0,03 segundo, desde o nodo sinusal até o nodo A-V, resulta em 0,16 segundo de retardo antes que o impulso excitatório chegue finalmente ao tecido contrátil ventricular.

**Causa da Condução Lenta.** A condução lenta, nas fibras transicionais, nodais e do feixe penetrante A-V, é explicada em grande parte pelo reduzido número de junções comunicantes (*gap junctions*) entre as sucessivas células das vias de condução, de modo que existe grande resistência para a passagem de íons excitatórios de uma fibra condutora para a próxima. Desse modo, é fácil perceber por que cada célula é sucessivamente mais lenta em sua ativação.

## Transmissão Rápida no Sistema de Purkinje Ventricular

A condução do nodo A-V, pelo feixe A-V, para os ventrículos é feita pelas fibras de Purkinje especializadas. Exceto em sua porção inicial, onde atravessam a barreira fibrosa

A-V, elas têm características funcionais que são praticamente opostas às das fibras do nodo A-V. São fibras muito calibrosas, mesmo maiores que as fibras musculares normais do ventrículo, e conduzem potenciais de ação com velocidade de 1,5 a 4,0 m/s, cerca de seis vezes maior que a do músculo ventricular comum e 150 vezes maior que a velocidade de algumas das fibras do nodo A-V. Isso permite a transmissão quase instantânea do impulso cardíaco por todo o restante do músculo ventricular.

A transmissão rápida dos potenciais de ação, pelas fibras de Purkinje, é creditada à permeabilidade muito alta das junções comunicantes nos discos intercalados, entre as sucessivas células que constituem as fibras de Purkinje. Dessa maneira, os íons são facilmente transmitidos de uma célula à próxima, aumentando a velocidade de transmissão. As fibras de Purkinje também contêm muito poucas miofibrilas, o que significa que elas pouco ou nada se contraem durante a transmissão do impulso.

**Transmissão Unidirecional pelo Feixe A-V.** Uma característica especial do feixe A-V é a incapacidade, exceto em estados anormais, dos potenciais de ação de serem conduzidos retrogradamente para os átrios a partir dos ventrículos. Isso impede a reentrada de impulsos cardíacos por essa via, dos ventrículos para os átrios, permitindo apenas condução anterógrada dos átrios para os ventrículos.

Além disso, deve ser lembrado que, exceto pelas fibras do feixe A-V, os átrios e os ventrículos são completamente separados por barreira fibrosa contínua, parte da qual é mostrada na Figura 10-3. Essa barreira normalmente funciona como isolante para evitar a passagem do impulso dos átrios para os ventrículos por qualquer via que não a anterógrada pelo próprio feixe A-V. (Em casos muito raros, parte anormal do músculo atravessa a barreira fibrosa em mais um ponto, além do feixe A-V. Nesses casos, o impulso cardíaco pode reentrar nos átrios a partir dos ventrículos e causar arritmias graves.)

**A Distribuição das Fibras de Purkinje nos Ventrículos — Os Ramos Direito e Esquerdo.** Após atravessar o tecido fibroso entre os átrios e os ventrículos, a porção distal do feixe A-V se prolonga para baixo, pelo septo interventricular por 5 a 15 milímetros em direção ao ápice cardíaco, como mostrado nas Figuras 10-1 e 10-3. Nesse ponto, o feixe se divide nos ramos direito e esquerdo do feixe que cursam pelo endocárdio respectivamente nos dois lados do septo ventricular. Cada ramo se dirige para o ápice cardíaco progressivamente dividindo-se em ramos cada vez menores. Esses ramos por sua vez se dispersam lateralmente em torno de cada câmara ventricular e retornam em direção à base do coração. As extremidades finais das fibras de Purkinje penetram o miocárdio por cerca de um terço da sua espessura e, por fim, ficam contínuas com as fibras musculares do coração.

Do momento em que o impulso cardíaco atinge os ramos no septo ventricular, até alcançar as extremidades das fibras de Purkinje, o tempo total despendido é de apenas 0,03 segundo em média. Assim, uma vez que o estímulo tenha atingido o sistema condutor de Purkinje, ele se dispersa de modo quase imediato por toda a massa muscular dos ventrículos.

### Transmissão do Impulso Cardíaco pelo Músculo Ventricular

Uma vez tendo atingida a extremidade final das fibras de Purkinje, o impulso é transmitido para toda a massa muscular ventricular pelas próprias fibras musculares. A velocidade dessa transmissão é de apenas 0,3 a 0,5 m/s, um sexto da das fibras de Purkinje.

O músculo cardíaco se enrola em torno das cavidades cardíacas em espiral dupla, com septos fibrosos entre as camadas espiraladas; portanto, o impulso cardíaco não é necessariamente conduzido diretamente para fora para a camada mais superficial do coração, mas, ao contrário, passa por sobre angulações em direção à superfície, acompanhando a direção das espirais. Por causa disso, a transmissão do impulso da superfície endocárdica até a superfície epicárdica leva mais 0,03 segundo, aproximadamente igual ao tempo necessário para a transmissão do impulso por toda a porção ventricular do sistema de Purkinje. Assim, o tempo total de transmissão do impulso cardíaco, desde o início dos ramos ventriculares até a última fibra miocárdica no coração normal é de aproximadamente 0,06 segundo.

### Resumo da Dispersão do Impulso Cardíaco ao Longo do Coração

A Figura 10-4 mostra de forma resumida a transmissão do impulso cardíaco no coração humano. Os números da figura representam os intervalos de tempo em frações de segundo entre a origem do estímulo, no nodo sinusal, e sua chegada em cada ponto respectivo do coração. Note que o impulso se espalha com velocidade moderada pelos átrios, mas tem retardo de mais de 0,1 segundo na região do nodo A-V antes de atingir o feixe A-V no septo. Uma vez atingido esse ponto, ele se espalha muito rapidamente por meio das fibras de Purkinje para toda a superfície endocárdica dos ventrículos. Em seguida, o impulso mais uma vez se espalha com menor rapidez pelo músculo ventricular até as superfícies epicárdicas.

É extremamente importante que o estudante aprenda em detalhes o trajeto do impulso cardíaco pelo coração e os tempos precisos de sua chegada a cada parte do coração em separado, pois o conhecimento detalhado desse processo é essencial para a compreensão da eletrocardiografia, discutida nos Capítulos 11 a 13.

## Controle da Excitação e da Condução no Coração

### O Nodo Sinusal como Marca-passo Cardíaco

A esta altura do que já foi discutido sobre a gênese e a transmissão do impulso cardíaco, nota-se que o impulso normalmente se origina no nodo sinoatrial. Em certas condições anormais isso não acontece. Algumas outras

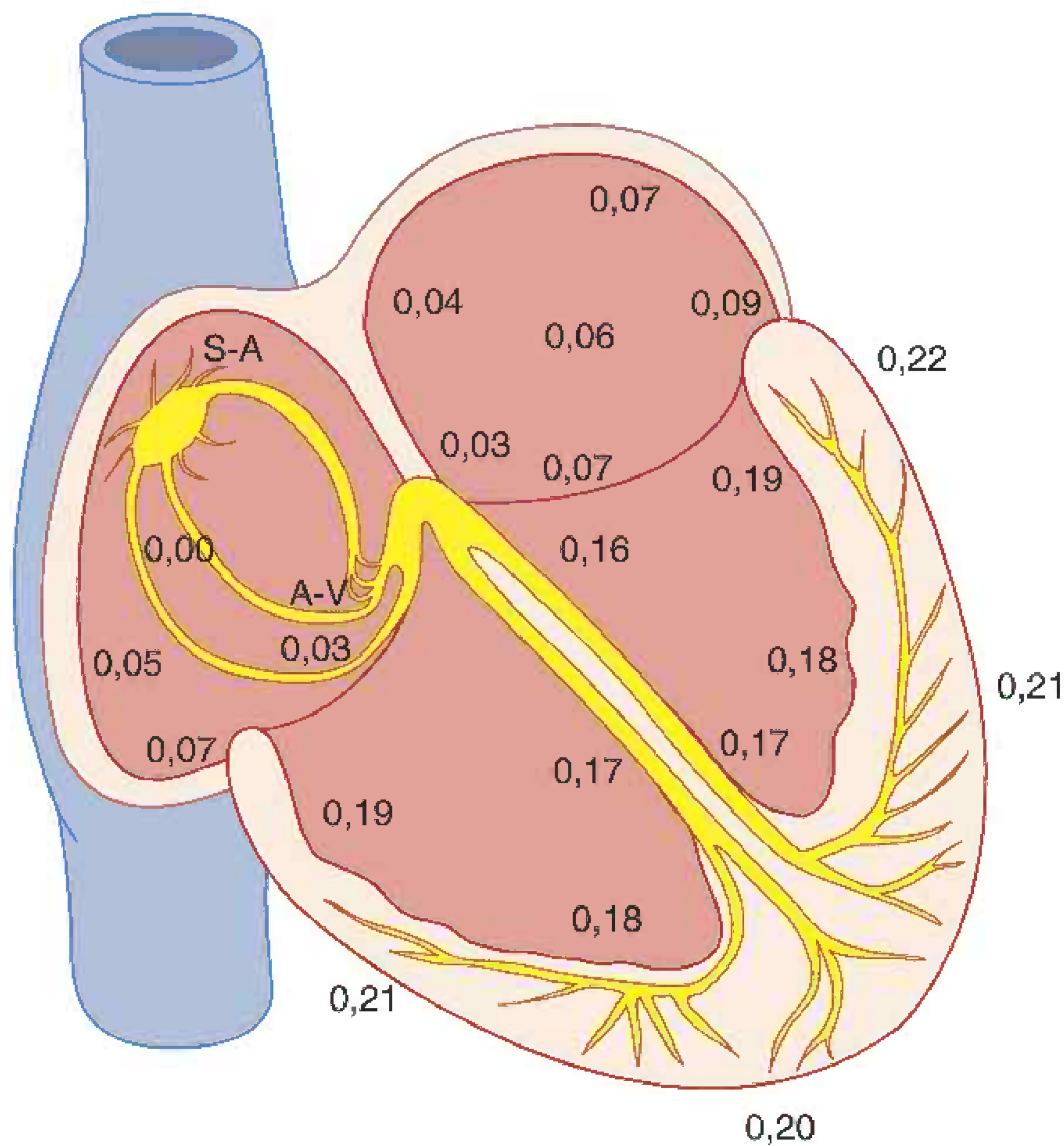



**Figura 10-4** Transmissão do impulso cardíaco pelo coração, mostrando o tempo de aparecimento nas diferentes partes do órgão (em frações de segundo, após o aparecimento inicial no nodo sinoatrial).

partes do coração também podem apresentar excitação intrínseca rítmica do mesmo modo que as fibras do nodo sinusal; isso é de modo particular verdadeiro para as fibras do nodo A-V e as de Purkinje.

As fibras do nodo A-V, quando não estimuladas a partir de local externo, emitem descargas intrínsecas rítmicas, com frequência aproximada de 40 a 60 vezes por minuto, e as fibras de Purkinje têm frequência de descarga entre 15 e 40 vezes por minuto. Esses valores diferem dos da frequência normal do nodo sinusal, de 70 a 80 vezes por minuto.

A questão a ser respondida é: por que o nodo sinusal controla a ritmicidade cardíaca, e não o nodo A-V ou as fibras de Purkinje? A resposta se baseia no fato de que a descarga do nodo sinusal é consideravelmente mais rápida que a autoexcitação natural do nodo A-V e das fibras de Purkinje. A cada descarga sinusal, seu impulso é conduzido para o nodo A-V e para as fibras de Purkinje, causando assim a descarga de suas membranas excitáveis. Mas o nodo sinusal pode de novo atingir seu limiar antes que o nodo A-V ou as fibras de Purkinje atinjam seus próprios limiares de autoexcitação. Portanto, o novo estímulo sinusal descarrega o nodo A-V e as fibras de Purkinje antes que suas autoexcitações ocorram.

Assim, o nodo sinusal controla o batimento cardíaco porque sua frequência de descargas rítmicas é mais alta que a de qualquer outra porção do coração. Portanto, o nodo sinusal é praticamente sempre o marca-passo do coração normal.

**Marca-passos Anormais — Marca-passo "Ectópico".** Ocasionalmente, alguma outra parte do coração desenvolve frequência de descargas rítmicas mais rápidas que a do nodo sinusal. Por exemplo, isso às vezes acontece no nodo A-V ou nas fibras de Purkinje quando um deles fica anormal. Nesses casos, o marca-passo passa a ser o nodo A-V ou as fibras de Purkinje excitadas. Sob certas condições mais raras, um local no músculo atrial ou ventricular desenvolve excitabilidade excessiva e passa a ser o marca-passo.

Um marca-passo em qualquer lugar que não o nodo sinusal é referido como *marca-passo "ectópico"*. O marca-passo ectópico produz sequências anormais da contração das diferentes partes do coração e pode comprometer de modo significativo o bombeamento.

Outra causa de troca do marca-passo é o bloqueio da condução do impulso cardíaco do nodo sinusal para as demais porções do coração. O novo marca-passo, então, mais frequentemente se situa no nodo A-V ou nas porções penetrantes do feixe A-V a caminho dos ventrículos.

Quando ocorre bloqueio A-V — ou seja, quando o impulso cardíaco falha em passar dos átrios para os ventrículos pelo sistema nodal e pelo feixe A-V —, os átrios continuam a se contrair com a frequência normal do nodo sinoatrial, enquanto novo marca-passo geralmente se desenvolve no sistema ventricular de Purkinje, conduzindo o músculo ventricular a novas frequências, entre 15 e 40 batimentos por minuto. Após bloqueio A-V repentino, o sistema de Purkinje não inicia imediatamente a emissão de impulsos, mas apenas após o intervalo de 5 a 20 segundos, pois antes do bloqueio as fibras de Purkinje estavam "sobrepujadas" (*overdriven*) pelos rápidos impulsos sinusais e se encontravam consequentemente em estado de supressão. Durante esses 5 a 20 segundos, os ventrículos não bombeiam sangue, e a pessoa desmaia após 4 a 5 segundos, em virtude da falta de fluxo sanguíneo para o cérebro. Essa retomada tardia dos batimentos cardíacos é chamada *síndrome de Stokes-Adams*. Se esse período de atraso se prolongar muito, pode ocasionar a morte.

## O Papel das Fibras de Purkinje na Sincronia da Contração do Músculo Ventricular

Fica claro, a partir da nossa descrição do sistema de Purkinje, que normalmente o impulso cardíaco chega a quase todas as porções do coração dentro de pequeno intervalo de tempo, excitando a primeira fibra muscular ventricular apenas 0,03 a 0,06 segundo antes de excitar o último cardiomiócito ventricular. Isso faz com que todas as porções musculares dos dois ventrículos iniciem sua contração praticamente ao mesmo tempo e em seguida se mantenham contraídos por mais 0,3 segundo.

O bombeamento eficaz de ambos os ventrículos depende dessa contração sincrônica. Se o impulso cardíaco tiver de ser conduzido lentamente pelos ventrículos, boa parte da massa muscular irá se contrair antes da massa restante; nesse caso, o efeito global do bombeamento ficará bastante prejudicado. Na realidade, em alguns casos de debilidade cardíaca, muitos dos quais serão dis-

cutidos nos Capítulos 12 e 13, ocorre transmissão lenta, e a eficácia do bombeamento pode ficar reduzida por até 20% a 30%.

## Controle da Ritmicidade Cardíaca e Condução de Impulsos pelos Nervos Cardíacos: os Nervos Simpáticos e Parassimpáticos

O coração recebe inervação pelos nervos simpáticos e pelos parassimpáticos, como mostrado na Figura 9-10 do Capítulo 9. Os nervos parassimpáticos (vagos) distribuem-se majoritariamente para os nodos S-A e A-V, pouco menos para a musculatura atrial e muito pouco para o músculo ventricular. Os nervos simpáticos, por outro lado, distribuem-se por todas as porções do coração com forte representação no músculo ventricular, bem como em outras áreas.

**A Estimulação Parassimpática (Vagal) Pode Reduzir ou até Mesmo Bloquear o Ritmo e a Condução — o "Escape Ventricular".** A estimulação da inervação parassimpática do coração (nervos vagos) provoca liberação do hormônio *acetilcolina* pelas terminações vagais. Esse hormônio tem dois efeitos principais sobre o coração. Primeiro, ele diminui o ritmo do nodo sinusal e, segundo, ele reduz a excitabilidade das fibras juncionais A-V entre a musculatura atrial e o nodo A-V, lentificando assim a transmissão do impulso cardíaco para os ventrículos.

A estimulação vagal, leve a moderada, reduz a frequência cardíaca frequentemente até cerca da metade do valor normal. E a estimulação intensa dos vagos pode interromper por completo a excitação rítmica do nodo sinusal ou pode bloquear a transmissão do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos pelo nodo A-V. Em ambos os casos, os sinais excitatórios não são conduzidos para os ventrículos. O batimento ventricular é interrompido por 5 a 20 segundos, mas então algum ponto das fibras de Purkinje, mais comumente na porção septal interventricular do feixe A-V, desenvolve ritmo próprio, causando contração ventricular na frequência de 15 a 40 batimentos por minuto. Esse fenômeno é denominado *escape ventricular*.

**Mecanismo dos Efeitos Vagais.** A liberação de acetilcolina pelas terminações vagais aumenta muito a permeabilidade da membrana aos íons potássio, permitindo o rápido vazamento desse íon para fora das fibras condutoras. Isso provoca aumento da negatividade no interior das células, efeito esse conhecido como *hiperpolarização*, que torna esses tecidos excitáveis muito menos excitáveis, como explicado no Capítulo 5.

No nodo sinusal, o estado de hiperpolarização baixa o potencial "de repouso" da membrana das fibras sinusais até nível consideravelmente mais negativo que o usual, entre −65 e −75 milivolts, em lugar dos −55 a −60 milivolts normais. Portanto, a subida inicial do potencial de membrana sinusal, devida ao influxo de sódio e cálcio, exige muito mais tempo para atingir o potencial limiar para a excitação. Isso reduz em muito a frequência da ritmicidade dessas fibras sinusais. Se o estímulo vagal for suficientemente intenso, é possível interromper por completo a autoexcitação desse nodo.

No nodo A-V, o estado de hiperpolarização provocado pela estimulação vagal faz com que fique mais difícil para as pequenas fibras atriais que chegam ao nodo gerarem eletricidade suficiente para excitar as fibras nodais. Portanto, o fator de segurança para a transmissão do impulso cardíaco pelas fibras transicionais para as fibras do nodo A-V diminui. A redução moderada simplesmente retarda a condução do estímulo, mas a redução mais intensa bloqueia completamente esse processo.

**Efeito da Estimulação Simpática sobre o Ritmo Cardíaco e a Condução.** A estimulação simpática causa essencialmente efeitos opostos aos observados no coração pela estimulação parassimpática, como se segue. Primeiro, aumentando a frequência de descargas do nodo sinusal. Segundo, aumentando a velocidade da condução, bem como a excitabilidade em todas as porções do coração. Terceiro, aumentando muito a força de contração de toda a musculatura cardíaca, tanto atrial como ventricular, como discutido no Capítulo 9.

Em resumo, o estímulo simpático aumenta a atividade global do coração. A estimulação máxima pode praticamente triplicar a frequência cardíaca e duplicar a força de contração.

**Mecanismo do Efeito Simpático.** A estimulação simpática leva à liberação do hormônio *norepinefrina* pelas terminações nervosas. A norepinefrina por sua vez estimula os *receptores adrenérgicos beta-1* mediadores do efeito sobre a frequência cardíaca. O mecanismo preciso pelo qual a estimulação adrenérgica beta-1 atua sobre as fibras musculares do coração ainda não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que aumente a permeabilidade das fibras aos íons sódio e cálcio. No nodo sinusal, o aumento da permeabilidade sódio-cálcio torna o potencial de repouso mais positivo, provocando também aumento da inclinação da elevação do potencial de membrana durante a diástole em direção ao nível limiar de autoexcitação, acelerando esse processo e, portanto, aumentando a frequência cardíaca.

No nodo A-V e nos feixes A-V, o aumento da permeabilidade ao sódio-cálcio torna mais fácil para o potencial de ação excitar as porções sucessivas do sistema condutor, reduzindo o tempo de condução entre os átrios e os ventrículos.

O aumento da permeabilidade aos íons cálcio é no mínimo parcialmente responsável pelo aumento da força de contração do miocárdio, sob a influência de estímulo simpático, já que o cálcio desempenha potente papel na excitação e nos processos contráteis das miofibrilas.

## Referências

Barbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease, *Ann N Y Acad Sci* 1123:213, 2008.

Baruscotti M, Robinson RB: Electrophysiology and pacemaker function of the developing sinoatrial node, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2613, 2007.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Chien KR, Domian IJ, Parker KK: Cardiogenesis and the complex biology of regenerative cardiovascular medicine, *Science* 322:1494, 2008.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome, *Circulation* 115:1921, 2007.

James TN: Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part I—structure, *Prog Cardiovasc Dis* 45:235, 2002.

James TN: Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part II—function, *Prog Cardiovasc Dis* 45:327, 2003.

Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, *Physiol Rev* 84:431, 2004.

Lakatta EG, Vinogradova TM, Maltsev VA: The missing link in the mystery of normal automaticity of cardiac pacemaker cells, *Ann N Y Acad Sci* 1123:41, 2008.

Leclercq C, Hare JM: Ventricular resynchronization: current state of the art, *Circulation* 109:296, 2004.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.

Mazgalev TN, Ho SY, Anderson RH: Anatomic-electrophysiological correlations concerning the pathways for atrioventricular conduction, *Circulation* 103:2660, 2001.

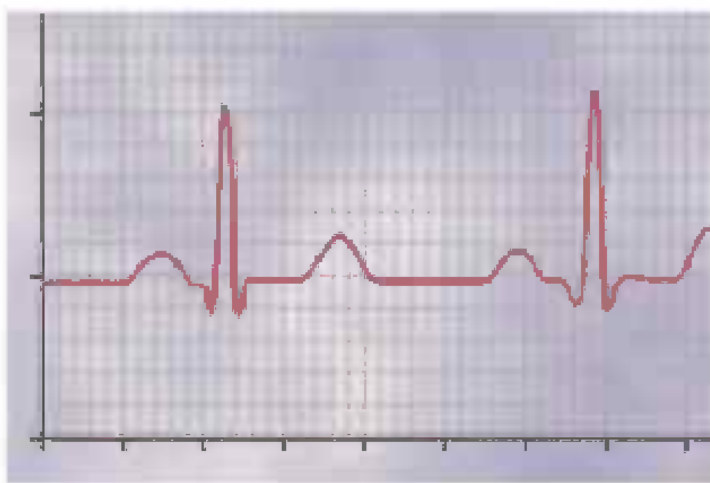
Schram G, Pourrier M, Melnyk P, et al: Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function, *Circ Res* 90:939, 2002.

Yasuma F, Hayano J: Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest* 125:683, 2004.

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 11

# O Eletrocardiograma Normal



Quando o impulso cardíaco passa através do coração, uma corrente elétrica também se propaga do coração para os tecidos adjacentes que o circundam. E pequena parte da corrente se propaga até a superfície do corpo. Se eletrodos forem colocados sobre a pele, em lados opostos do coração, será possível registrar os potenciais elétricos gerados por essa corrente: esse registro é conhecido como eletrocardiograma. A Figura 11-1 mostra o registro de dois batimentos cardíacos de um eletrocardiograma normal.

## Características do Eletrocardiograma Normal

O eletrocardiograma normal (Fig. 11-1) é composto pela onda P, pelo complexo QRS e pela onda T. O complexo QRS apresenta com frequência mas não sempre três ondas distintas: a onda Q, a onda R e a onda S.

A onda P é produzida pelos potenciais elétricos gerados quando os átrios se despolarizam, antes de a contração atrial começar. O complexo QRS é produzido pelos potenciais gerados quando os ventrículos se despolarizam antes de sua contração, isto é, enquanto a onda de despolarização se propaga pelos ventrículos. Portanto, tanto a onda P como os componentes do complexo QRS são *ondas de despolarização.*

A onda T é produzida pelos potenciais gerados, enquanto os ventrículos se restabelecem do estado de despolarização. Esse processo no músculo ventricular normalmente ocorre 0,25 a 0,35 segundo após a sua despolarização, e a onda T é conhecida como *onda de repolarização.*

Assim, o eletrocardiograma é formado por ondas de despolarização e por ondas de repolarização. Os princípios da despolarização e da repolarização foram discutidos no Capítulo 5. A distinção entre as ondas de despolarização e as ondas de repolarização é tão importante na eletrocardiografia que esclarecimento adicional se faz necessário.

### Ondas de Despolarização *versus* Ondas de Repolarização

A Figura 11-2 mostra uma fibra muscular única do coração em quatro fases diferentes do processo de despolarização e de repolarização. Nessa figura, a cor vermelha indica a despolarização. Durante a despolarização, o potencial negativo normal presente no interior da fibra se inverte, ficando levemente positivo no interior, e negativo no exterior.

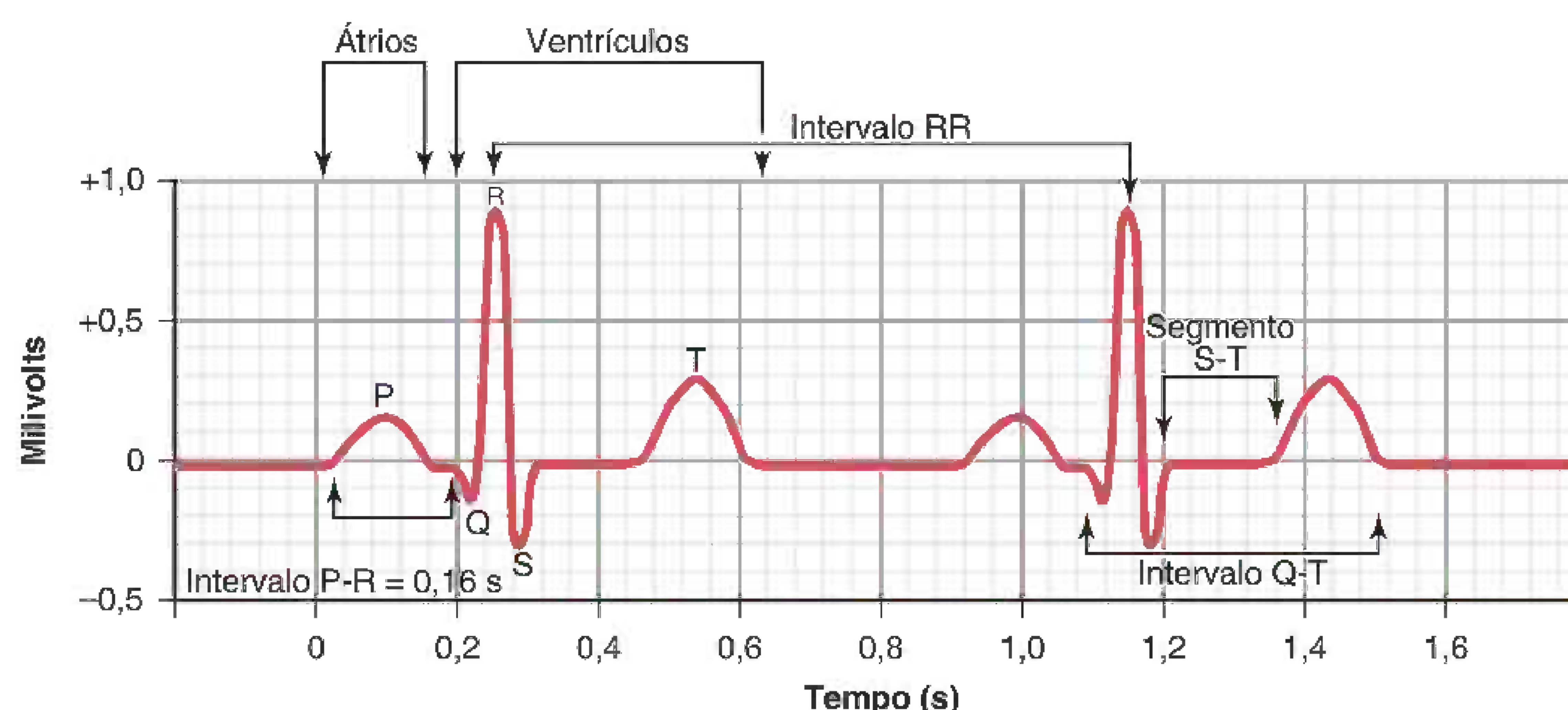



**Figura 11-1** Eletrocardiograma normal.

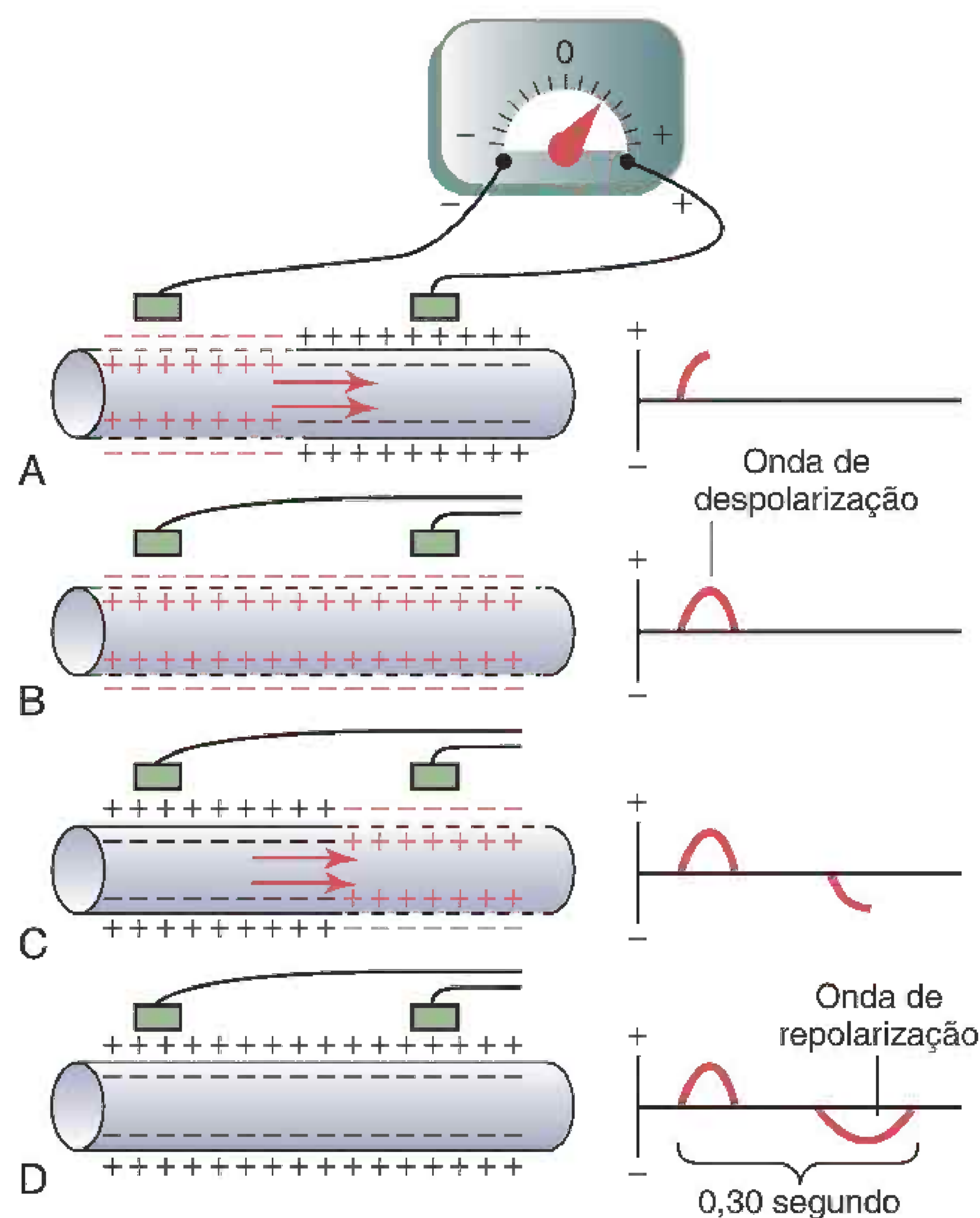



**Figura 11-2** Registro da onda de despolarização (*A* e *B*) e da onda de repolarização (*C* e *D*) de fibra muscular do coração.

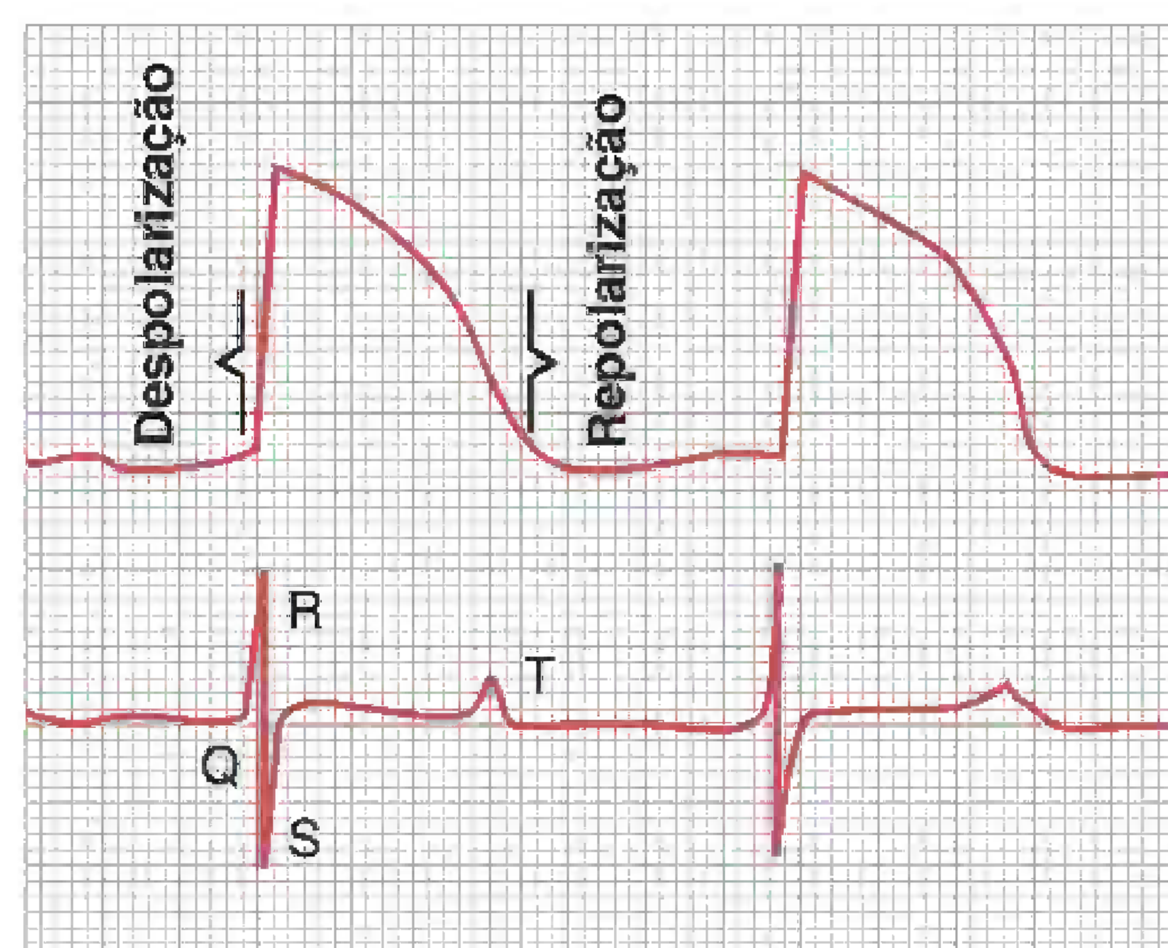



**Figura 11-3** *Acima*, Potencial de ação monofásico de fibra do músculo ventricular durante a função cardíaca normal, mostrando a despolarização rápida, seguida pela repolarização lenta, durante a fase de platô, e pela repolarização rápida, já próximo do final do processo. *Abaixo*, Registro eletrocardiográfico feito simultaneamente.

Na Figura 11-2*A*, a despolarização representada pelas cargas positivas vermelhas, no interior, e pelas cargas negativas vermelhas, no exterior da fibra, está se deslocando da esquerda para a direita. A primeira metade da fibra já se despolarizou, enquanto a metade restante ainda está polarizada. Entretanto, o eletrodo esquerdo, situado no exterior da fibra, está em área negativa, e o eletrodo direito está em área positiva; isso faz com que o aparelho registre valor positivo. À direita da fibra muscular, é mostrado o registro das variações que ocorrem no potencial entre os dois eletrodos como mostra o aparelho registrador de alta velocidade. Na Figura 11-2*A*, observe que, quando a despolarização alcança a metade do comprimento da fibra, o registro sobe até o valor positivo máximo.

Na Figura 11-2*B*, a despolarização já se estendeu por toda a fibra muscular, e o registro à direita retornou à linha de base zero porque ambos os eletrodos estão agora em áreas igualmente negativas. A onda completa é uma onda de despolarização, pois resulta da propagação da despolarização ao longo da membrana da fibra muscular.

A Figura 11-2*C* mostra metade do trecho da mesma fibra muscular já repolarizada. A positividade está retornando para o lado externo da fibra. Nesse momento, o eletrodo esquerdo está em área positiva, e o eletrodo direito em área negativa. A polaridade agora é oposta à mostrada na Figura 11-2*A*. Como consequência, o registro mostrado à direita fica negativo.

Na Figura 11-2*D*, a fibra muscular se repolarizou completamente, e ambos os eletrodos estão agora em áreas positivas, de modo que não existe diferença de potencial entre eles para ser registrada. Assim, no registro à direita o potencial retorna novamente ao zero. Essa onda negativa completa é uma onda de repolarização porque resulta da propagação da repolarização, ao longo da membrana da fibra muscular.

**Relação entre o Potencial de Ação Monofásico do Músculo Ventricular e as Ondas QRS e T do Eletrocardiograma Padrão.** O potencial de ação monofásico do músculo ventricular, discutido no Capítulo 10, dura normalmente de 0,25 a 0,35 segundo. A parte superior da Figura 11-3 mostra um potencial de ação monofásico registrado por um microeletrodo inserido no interior de uma fibra muscular única ventricular. A deflexão inicial, ascendente e íngreme desse potencial de ação é produzida pela despolarização, e o retorno do potencial à linha de base é causado pela repolarização.

Na parte inferior da figura, observa-se o registro eletrocardiográfico simultâneo desse mesmo ventrículo, que mostra as ondas QRS surgindo no início do potencial de ação monofásico e a onda T aparecendo no final. Observe, sobretudo, que *nenhum potencial é registrado no eletrocardiograma quando o músculo ventricular está completamente polarizado ou completamente despolarizado*. Somente quando o músculo está em parte polarizado e em parte despolarizado é que a corrente flui de uma parte dos ventrículos para outra e, consequentemente, flui também até a superfície do corpo, permitindo o registro eletrocardiográfico.

## Relação entre a Contração Atrial e a Ventricular e as Ondas do Eletrocardiograma

Antes que a contração do músculo possa ocorrer, é preciso que a despolarização se propague pelo músculo para iniciar os processos químicos da contração. Voltando à Figura 11-1: a onda P ocorre no início da contração dos átrios, e o complexo QRS de ondas ocorre no início da contração dos ventrículos. Os ventrículos permanecem

contraídos até que a repolarização tenha ocorrido, ou seja, até o final da onda T.

Os átrios se repolarizam cerca de 0,15 a 0,20 segundo, após o término da onda P. Quase nesse mesmo instante, o complexo QRS está sendo registrado no eletrocardiograma. Como consequência, a onda de repolarização atrial conhecida como *onda T atrial*, é em geral encoberta pelo complexo QRS que é muito maior. Por essa razão, raramente se observa uma onda T atrial no eletrocardiograma.

A onda de repolarização ventricular é a onda T do eletrocardiograma normal. Normalmente, a repolarização do músculo ventricular começa em algumas fibras, cerca de 0,20 segundo após o início da onda de despolarização (o complexo QRS), mas em muitas outras fibras demora até 0,35 segundo. Assim, o processo de repolarização ventricular se estende por período longo, cerca de 0,15 segundo. Por isso, a onda T do eletrocardiograma normal é uma onda de longa duração, mas sua voltagem é consideravelmente menor que a voltagem do complexo QRS, em parte por causa de sua duração prolongada.

### Calibração da Voltagem e do Tempo do Eletrocardiograma

Todos os registros eletrocardiográficos são feitos com linhas de calibração apropriadas no papel de registro. Essas linhas de calibração já podem estar traçadas no papel, como ocorre quando se utilizam aparelhos com pena inscritora, ou são registradas no papel ao mesmo tempo em que o eletrocardiograma é registrado, como ocorre nos eletrocardiógrafos de tipo fotográfico.

Como mostrado na Figura 11-1, as linhas de calibração horizontais do eletrocardiograma padrão estão dispostas de tal modo que cada 10 linhas horizontais correspondem a 1 milivolt, as linhas horizontais acima da linha de base indicam valores positivos, e as que estão abaixo da linha de base indicam valores negativos.

As linhas verticais do eletrocardiograma são as linhas de calibração do tempo. Um eletrocardiograma típico tem velocidade de impressão de 25 milímetros por segundo, embora às vezes sejam usadas velocidades maiores. Portanto, cada 25 milímetros na direção horizontal correspondem a 1 segundo, e cada segmento de 5 milímetros, indicado por linhas verticais escuras, representa 0,20 segundo. Os intervalos de 0,20 segundo estão, por sua vez, divididos em cinco intervalos menores por linhas finas, e cada um desses intervalos menores corresponde a 0,04 segundo.

**Voltagens Normais do Eletrocardiograma.** As voltagens das ondas registradas no eletrocardiograma normal dependem da maneira pela qual os eletrodos são postos em contato com a superfície do corpo e de quão próximos eles estão do coração. Quando um eletrodo é colocado diretamente sobre os ventrículos e um segundo eletrodo é colocado em outro lugar do corpo, distante do coração, a voltagem do complexo QRS pode atingir 3 a 4 milivolts. Mesmo essa voltagem sendo pequena, quando comparada com o potencial de ação monofásico de 110 milivolts registrado diretamente na membrana da fibra muscular cardíaca. Quando eletrocardiogramas são registrados por eletrodos colocados nos dois braços ou em um braço e uma perna, a voltagem do complexo QRS é geralmente de 1,0 a 1,5 milivolt desde o pico da onda R até o ponto mais baixo da onda S. Já a voltagem da onda P permanece entre 0,1 e 0,3 milivolt, e a da onda T fica entre 0,2 e 0,3 milivolt.

**Intervalo P-Q ou P-R.** O tempo decorrido entre o início da onda P e o início do complexo QRS corresponde ao intervalo entre o começo da estimulação elétrica dos átrios e o começo da estimulação dos ventrículos. Esse período é denominado *intervalo P-Q*. O intervalo P-Q normal é de cerca de 0,16 segundo. (Com frequência, esse intervalo é chamado *intervalo P-R*, porque é comum a onda Q estar ausente.)

**Intervalo Q-T.** A contração do ventrículo dura aproximadamente do início da onda Q (ou da onda R, quando a onda Q está ausente) até o final da onda T. Esse período é denominado *intervalo Q-T* e tem normalmente cerca de 0,35 segundo.

**Determinação da Frequência dos Batimentos Cardíacos por meio do Eletrocardiograma.** A frequência dos batimentos cardíacos pode ser determinada com facilidade no eletrocardiograma, visto que a frequência cardíaca corresponde ao inverso do intervalo de tempo entre dois batimentos cardíacos sucessivos. Se, de acordo com as linhas de calibração do tempo, o intervalo entre dois batimentos for de 1 segundo, a frequência cardíaca será de 60 batimentos por minuto. O intervalo de tempo normal entre dois complexos QRS sucessivos de adulto é de cerca de 0,83 segundo, o que corresponde a uma frequência cardíaca de 60/0,83 vezes por minuto, ou 72 batimentos por minuto.

## Métodos para o Registro de Eletrocardiogramas

Às vezes, as correntes elétricas geradas pelo músculo cardíaco durante cada batimento do coração alteram os potenciais elétricos e as polaridades, nos respectivos lados do coração, em menos de 0,01 segundo. Por essa razão, é essencial que qualquer aparelho para registro de eletrocardiogramas seja capaz de responder rapidamente a essas variações dos potenciais.

### Aparelhos para Registro de Eletrocardiógrafos

Muitos eletrocardiógrafos clínicos modernos utilizam sistemas computadorizados e monitores eletrônicos, ao passo que outros usam registrador com pena inscritora que grava o eletrocardiograma diretamente sobre a folha de papel em movimento. Às vezes, a pena inscritora consiste em um tubo fino com uma das extremidades conectada a um reservatório de tinta e a outra, a extremidade registradora, conectada a um poderoso sistema

eletromagnético, capaz de mover a pena de baixo para cima com alta velocidade. À medida que o papel se move para frente, a pena registra o eletrocardiograma. O movimento da pena é controlado por amplificadores eletrônicos apropriados, ligados a eletrodos eletrocardiográficos colocados no paciente.

Outros sistemas de registro com pena inscritora utilizam papéis especiais e um estilete inscritor que não necessita de tinta. Um desses tipos de papel fica preto quando exposto ao calor, e o próprio estilete é aquecido por corrente elétrica que flui por sua ponta. Existe outro tipo de papel que fica preto quando uma corrente elétrica flui da ponta do estilete, atravessa o papel e chega aos eletródios colocados por baixo do papel. Nesse processo, a ponta do estilete deixa uma linha preta no ponto onde toca o papel.

## O Fluxo da Corrente ao Redor do Coração durante o Ciclo Cardíaco

### Registro de Potenciais Elétricos de uma Massa de Músculo Cardíaco Sincicial Parcialmente Despolarizada

A Figura 11-4 mostra uma massa sincicial de músculo cardíaco que recebeu um estímulo na região central. Antes da estimulação, a parte externa das células musculares estava positiva, e a parte interna, negativa. Pelas razões apresentadas no Capítulo 5, durante a discussão sobre os potenciais de membrana, assim que uma área do sincício cardíaco fica despolarizada, cargas negativas escapam para o lado externo das fibras musculares despolarizadas, tornando essa parte da superfície eletronegativa, conforme representado pelos sinais negativos da Figura 11-4. O restante da superfície do coração ainda polarizado é representado pelos sinais positivos. Por isso, quando o terminal negativo de um medidor é conectado à área de despolarização e o terminal positivo é conectado a uma das áreas ainda polarizadas, como mostrado à direita na figura, o registro é positivo.

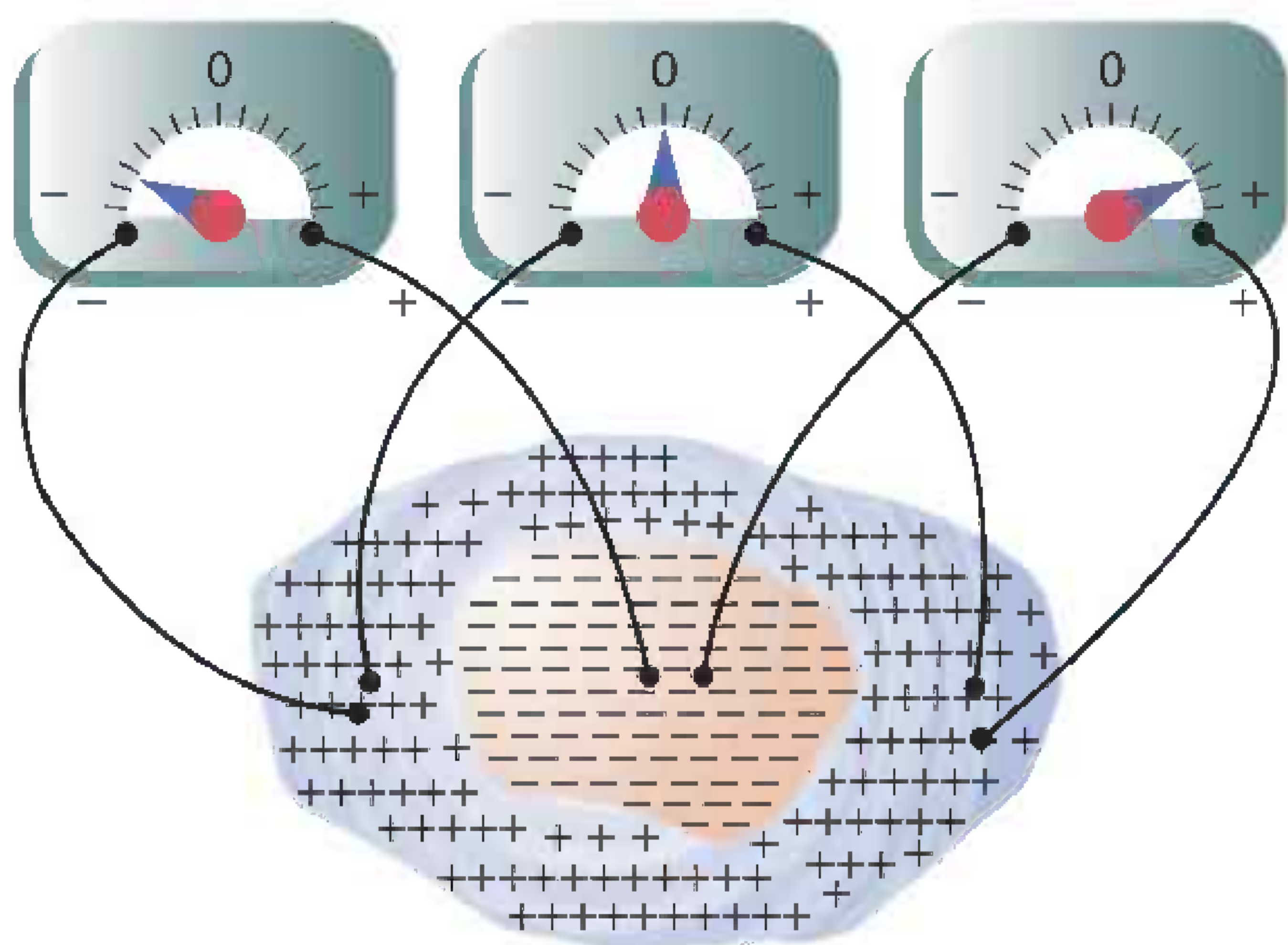



**Figura 11-4** Desenvolvimento de potenciais instantâneos na superfície de uma massa de músculo cardíaco despolarizada na região central.

A Figura 11-4 também mostra as leituras de dois outros medidores com terminais em posições diferentes da anterior. Esse assunto deve ser estudado cuidadosamente, e o leitor deve ser capaz de explicar as causas das leituras de cada medidor. Pelo fato de a despolarização se propagar em todas as direções pelo coração, as diferenças de potencial mostradas na figura só persistem por poucos milésimos de segundo, e as medições da voltagem real só podem ser realizadas com aparelho para registros de alta velocidade.

### O Fluxo das Correntes Elétricas no Tórax ao Redor do Coração

A Figura 11-5 mostra o músculo ventricular dentro do tórax. Mesmo os pulmões, que estão em sua maior parte cheios de ar, conduzem eletricidade em grau surpreendente, e os líquidos presentes nos outros tecidos que circundam o coração conduzem eletricidade ainda com maior facilidade. Portanto, o coração está de fato suspenso em meio condutor. Quando parte dos ventrículos se despolariza e, como consequência, fica eletronegativa em relação ao restante, a corrente elétrica flui da área despolarizada para a área polarizada por meio de grandes curvas, como pode ser observado na figura.

Vale lembrar aqui o que foi discutido sobre o sistema de Purkinje no Capítulo 10. O impulso cardíaco chega primeiro ao septo ventricular e, logo em seguida, se propaga para as superfícies internas da parte restante dos ventrículos, como mostram as áreas vermelhas e os sinais

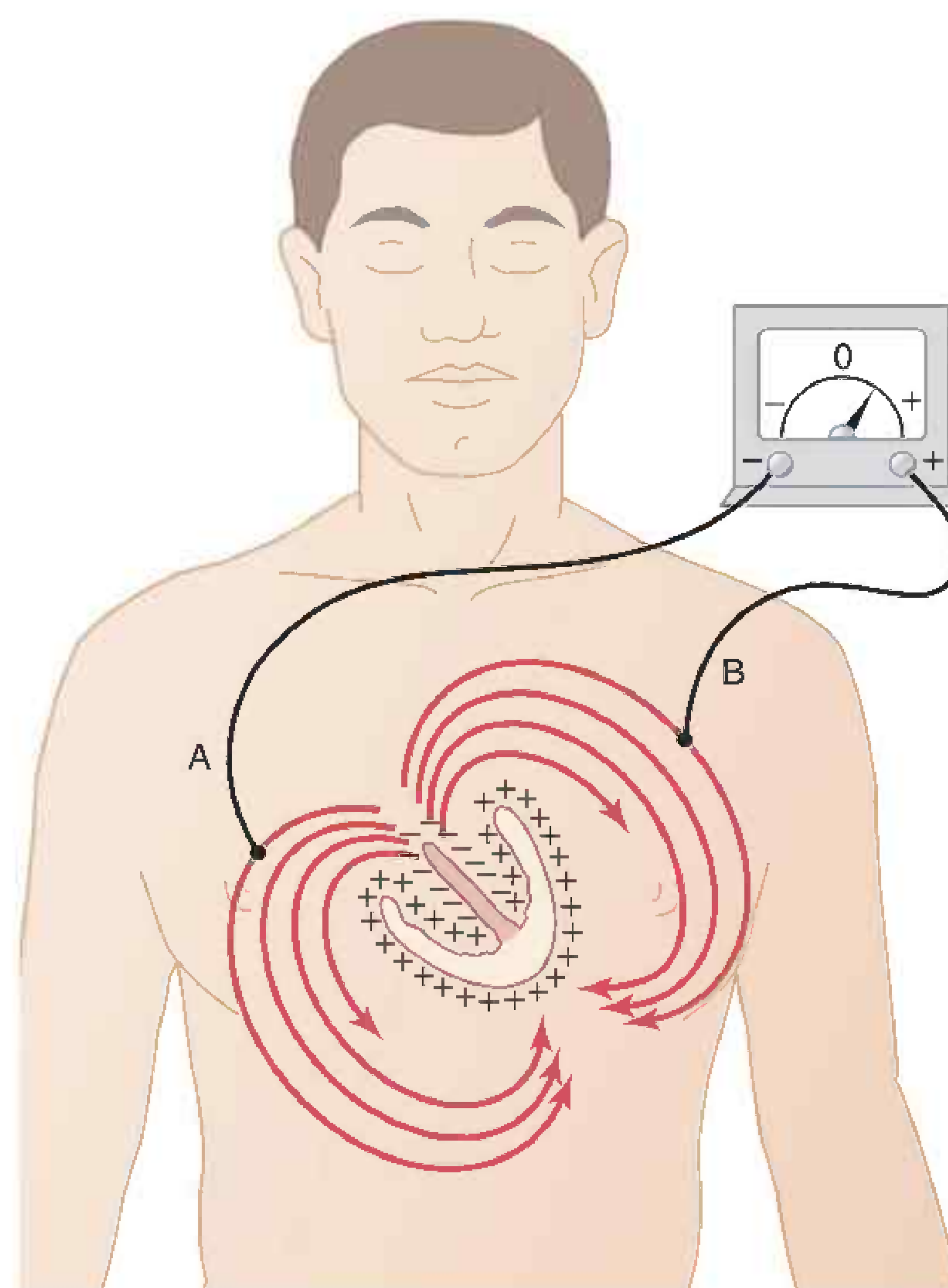



**Figura 11-5** Fluxo da corrente no tórax ao redor dos ventrículos parcialmente despolarizados.

negativos da Figura 11-5. Isso faz com que a parte interna dos ventrículos fique eletronegativa, e as paredes externas dos ventrículos, eletropositivas, com a corrente elétrica fluindo pelos líquidos que banham os ventrículos, seguindo percursos elípticos, como mostrados pelas setas curvas da figura. Se for calculada algebricamente a média de todas as linhas do fluxo da corrente (as linhas elípticas), será constatado que *o fluxo médio da corrente é negativo em direção à base do coração e positivo em direção ao ápice.*

Durante a maior parte do restante do processo de despolarização, a corrente também continua a fluir nessa mesma direção, enquanto a despolarização se propaga da superfície do endocárdio para o exterior do órgão pela massa do músculo ventricular. Em seguida, pouco antes de a despolarização completar seu curso pelos ventrículos, a direção média do fluxo da corrente se inverte durante cerca de 0,01 segundo, fluindo do ápice ventricular em direção à base, pois as paredes externas dos ventrículos, situadas junto à base do coração, são a última parte desse órgão a ser despolarizada.

Assim, nos ventrículos normais, a corrente flui das áreas negativas para as áreas positivas, principalmente da base do coração para o ápice, durante quase todo o ciclo de despolarização, exceto bem próximo do final do processo. E, se um aparelho medidor for conectado a eletrodos posicionados na superfície do corpo, como mostrado na Figura 11-5, o eletrodo que estiver mais próximo da base ficará negativo, ao passo que o eletrodo que estiver mais próximo do ápice ficará positivo, e o aparelho medidor mostrará registro positivo no eletrocardiograma.

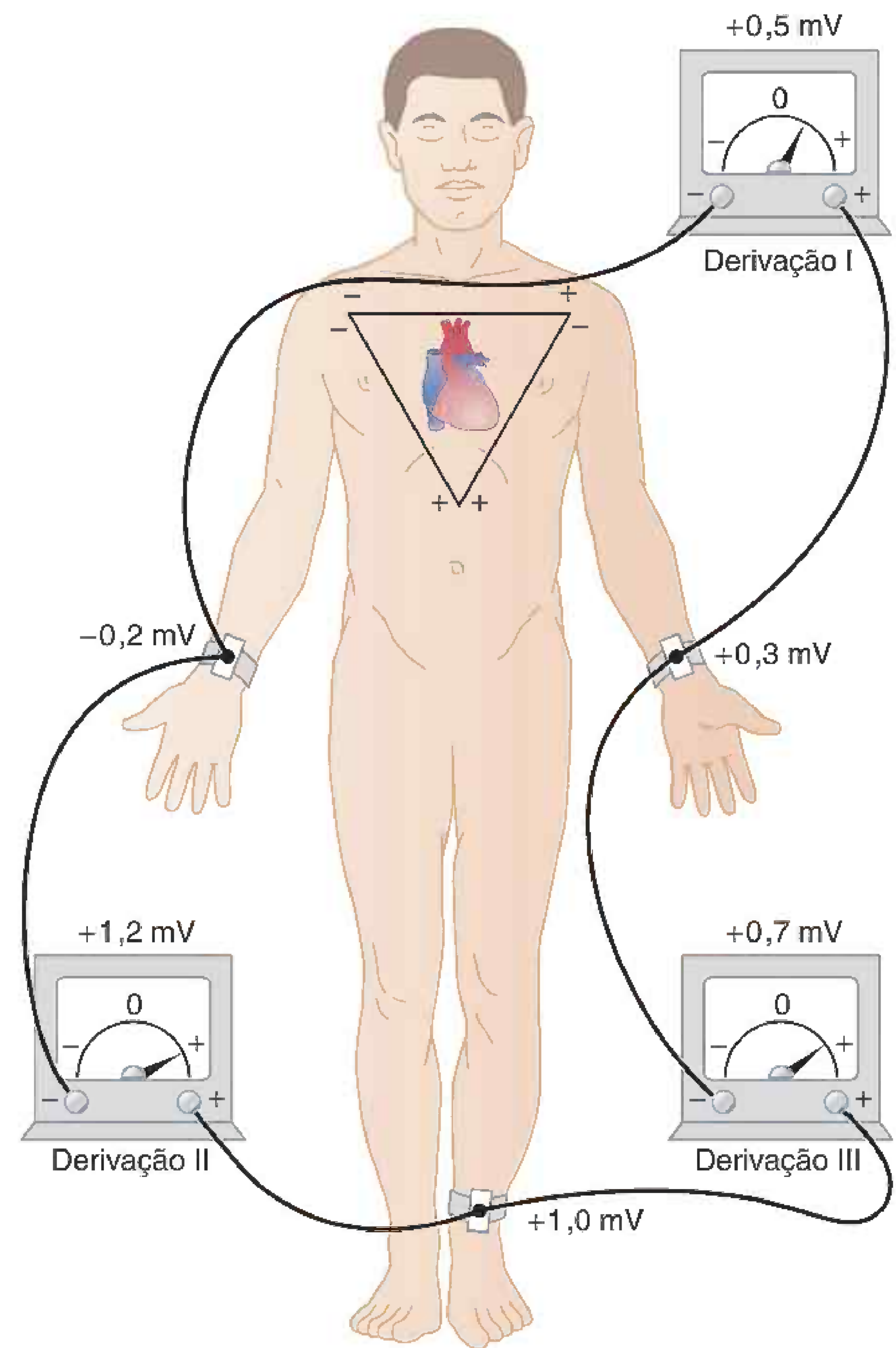



**Figura 11-6** Disposição convencional dos eletrodos para o registro das derivações eletrocardiográficas padrão. O triângulo de Einthoven está sobreposto ao tórax.

## Derivações Eletrocardiográficas

### As Três Derivações Bipolares dos Membros

A Figura 11-6 mostra as conexões elétricas entre os membros do paciente e o eletrocardiógrafo, para obtenção dos registros eletrocardiográficos das chamadas derivações *bipolares padrão* (ou *standard*) *dos membros*. O termo "bipolar" quer dizer que o eletrocardiograma é registrado por dois eletrodos posicionados em lados diferentes do coração — neste caso, nos membros. Assim, uma "derivação" não é um só fio conectado ao corpo, mas a combinação de dois fios e seus eletrodos para formar um circuito completo entre o corpo e o eletrocardiógrafo. Em cada exemplo, o eletrocardiógrafo está representado por aparelho elétrico de medida, embora o verdadeiro eletrocardiógrafo seja um aparelho registrador de alta velocidade, associado a uma tira de papel em movimento.

**Derivação I.** No registro da derivação I dos membros, o terminal negativo do eletrocardiógrafo é conectado ao braço direito, e o terminal positivo, ao braço esquerdo. Portanto, quando a área pela qual o braço direito se une ao tórax está eletronegativa, em relação à área pela qual o braço esquerdo se une ao tórax, o eletrocardiógrafo registra valor positivo, isto é, valor situado acima da linha de voltagem zero do eletrocardiograma. Quando ocorre o oposto, o eletrocardiógrafo registra valor situado abaixo da linha.

**Derivação II.** Para registrar a derivação II dos membros, o terminal negativo do eletrocardiógrafo é conectado ao braço direito, e o terminal positivo, à perna esquerda. Portanto, quando o braço direito está negativo em relação à perna esquerda, o eletrocardiógrafo exibe registro positivo.

**Derivação III.** Para registrar a derivação III dos membros, o terminal negativo do eletrocardiógrafo é conectado ao braço esquerdo, e o terminal positivo, à perna esquerda. Isso significa que o eletrocardiógrafo apresentará registro positivo quando o braço esquerdo estiver negativo em relação à perna esquerda.

**Triângulo de Einthoven.** Na Figura 11-6, um triângulo, denominado *triângulo de Einthoven*, está traçado ao redor da área do coração. Essa figura geométrica mostra que os dois braços e a perna esquerda formam os ápices de um triângulo que circunda o coração. Os dois ápices da parte superior do triângulo representam os pontos pelos quais os dois braços se conectam eletricamente aos líquidos situados ao redor do coração, e o ápice inferior

é o ponto pelo qual a perna esquerda se conecta a esses líquidos.

**Lei de Einthoven.** A lei de Einthoven afirma que, se os potenciais elétricos de duas das três derivações eletrocardiográficas bipolares dos membros forem conhecidos em um dado momento, o potencial elétrico da terceira derivação poderá ser determinado matematicamente pela simples soma dos dois primeiros. Note, entretanto, que os sinais positivo e negativo das diferentes derivações precisam ser levados em consideração quando a soma for realizada.

Por exemplo, suponha-se que, momentaneamente, como mostrado na Figura 11-6, o braço direito apresente –0,2 milivolt (negativo) em relação ao potencial médio do corpo, o braço esquerdo apresente +0,3 milivolt (positivo) e a perna esquerda apresente +1,0 milivolt (positivo). Ao observarmos os medidores da figura, veremos que a derivação I registra potencial positivo de +0,5 milivolt, porque essa é a diferença entre –0,2 milivolt do braço direito e +0,3 milivolt do braço esquerdo. De modo semelhante, a derivação III registra potencial positivo de +0,7 milivolt, e a derivação II registra potencial positivo de +1,2 milivolt, porque essas são as diferenças instantâneas de potencial entre os respectivos pares de membros.

Agora, note que a soma das voltagens das derivações I e III é igual à voltagem da derivação II, ou seja, 0,5 mais 0,7 são iguais a 1,2. Matematicamente, esse princípio, denominado lei de Einthoven, é válido em dado momento enquanto os três eletrocardiogramas bipolares "padrão" estão sendo registrados.

**Eletrocardiogramas Normais, Registrados pelas Três Derivações Bipolares Padrão dos Membros.** A Figura 11-7 mostra os registros dos eletrocardiogramas nas derivações I, II e III. É óbvio que os eletrocardiogramas, obtidos por essas três derivações, são semelhantes entre si, porque todos eles registram ondas P e T positivas, e a parte principal do complexo QRS também é positiva.

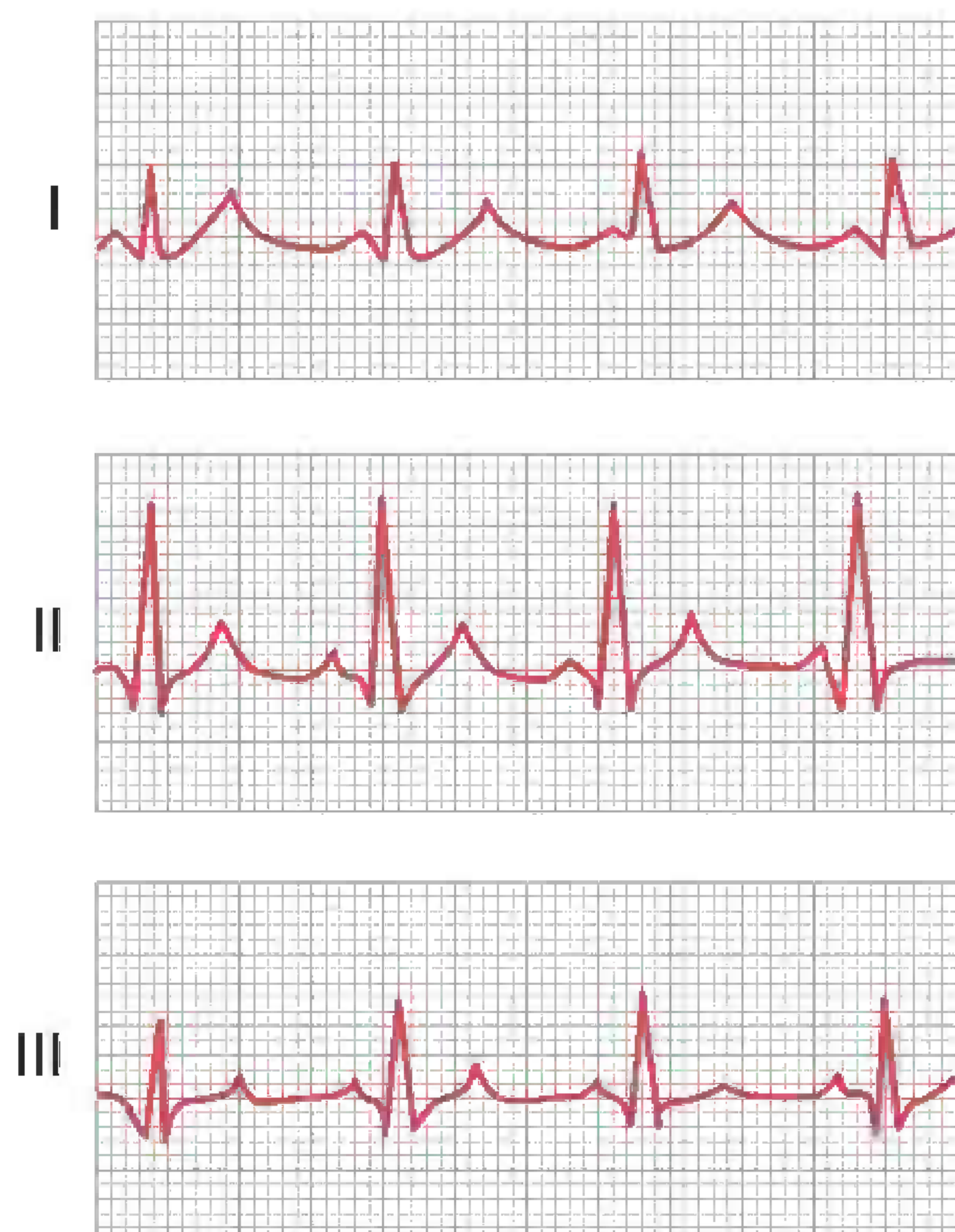



**Figura 11-7** Eletrocardiogramas normais, registrados das três derivações eletrocardiográficas padrão.

Quando se analisam os três eletrocardiogramas, é possível mostrar, por meio de medidas cuidadosas e da observação adequada das polaridades, que, em dado momento, a soma dos potenciais nas derivações I e III é igual ao potencial na derivação II, demonstrando assim a validade da lei de Einthoven.

Pelo fato de os registros obtidos pelas derivações bipolares dos membros serem semelhantes entre si, não importa muito qual derivação está sendo registrada quando se quer diagnosticar diferentes arritmias cardíacas, pois o diagnóstico das arritmias depende principalmente das relações temporais entre as diferentes ondas do ciclo cardíaco. Mas, quando se busca diagnosticar lesão no músculo atrial ou ventricular ou no sistema de condução de Purkinje, é muito importante saber quais derivações estão sendo registradas, pois as anormalidades da contração do músculo cardíaco ou da condução do impulso cardíaco alteram muito os padrões de algumas derivações, porém podem não afetar outras. A interpretação eletrocardiográfica desses dois tipos de distúrbios — miopatias cardíacas e arritmias cardíacas — é discutida separadamente nos Capítulos 12 e 13.

## As Derivações Torácicas (Derivações Precordiais)

Com frequência, os eletrocardiogramas são registrados pela colocação de eletrodo na superfície anterior do tórax, diretamente sobre o coração, em um dos pontos mostrados na Figura 11-8. Esse eletrodo é conectado ao terminal positivo do eletrocardiógrafo, e o eletrodo negativo, denominado *eletrodo indiferente*, é conectado, simultaneamente, ao braço direito, ao braço esquerdo e à perna esquerda, por meio de resistências elétricas iguais, como mostrado na mesma figura. Em geral, faz-se o registro de seis derivações torácicas padrão, uma por vez, na parede anterior do tórax, colocando-se o eletrodo torácico de forma sequencial nos seis pontos mostrados no diagrama. Os diferentes registros são conhecidos como derivações V1, V2, V3, V4, V5 e V6.

A Figura 11-9 mostra eletrocardiogramas de coração saudável, registrados por essas seis derivações torácicas padrão. Pelo fato de as superfícies do coração estarem próximas da parede do tórax, cada derivação torácica registra principalmente o potencial elétrico da musculatura cardíaca situada imediatamente abaixo do eletrodo. Por essa razão, anormalidades relativamente pequenas dos ventrículos, em especial na parede ventricular anterior, podem provocar alterações acentuadas nos eletrocardiogramas registrados pelas derivações torácicas individuais.

Nas derivações V1 e V2, os registros do complexo QRS do coração normal são, na maioria das vezes, negativos porque, como mostrado na Figura 11-8, o eletrodo torácico dessas derivações está mais próximo da base cardíaca que do ápice, e a base do coração permanece eletronegativa durante a maior parte do processo de despolarização ventricular. De modo oposto, nas derivações V4, V5 e V6, os complexos QRS são em sua maior parte positivos, porque o eletrodo torácico dessas derivações está mais pró-

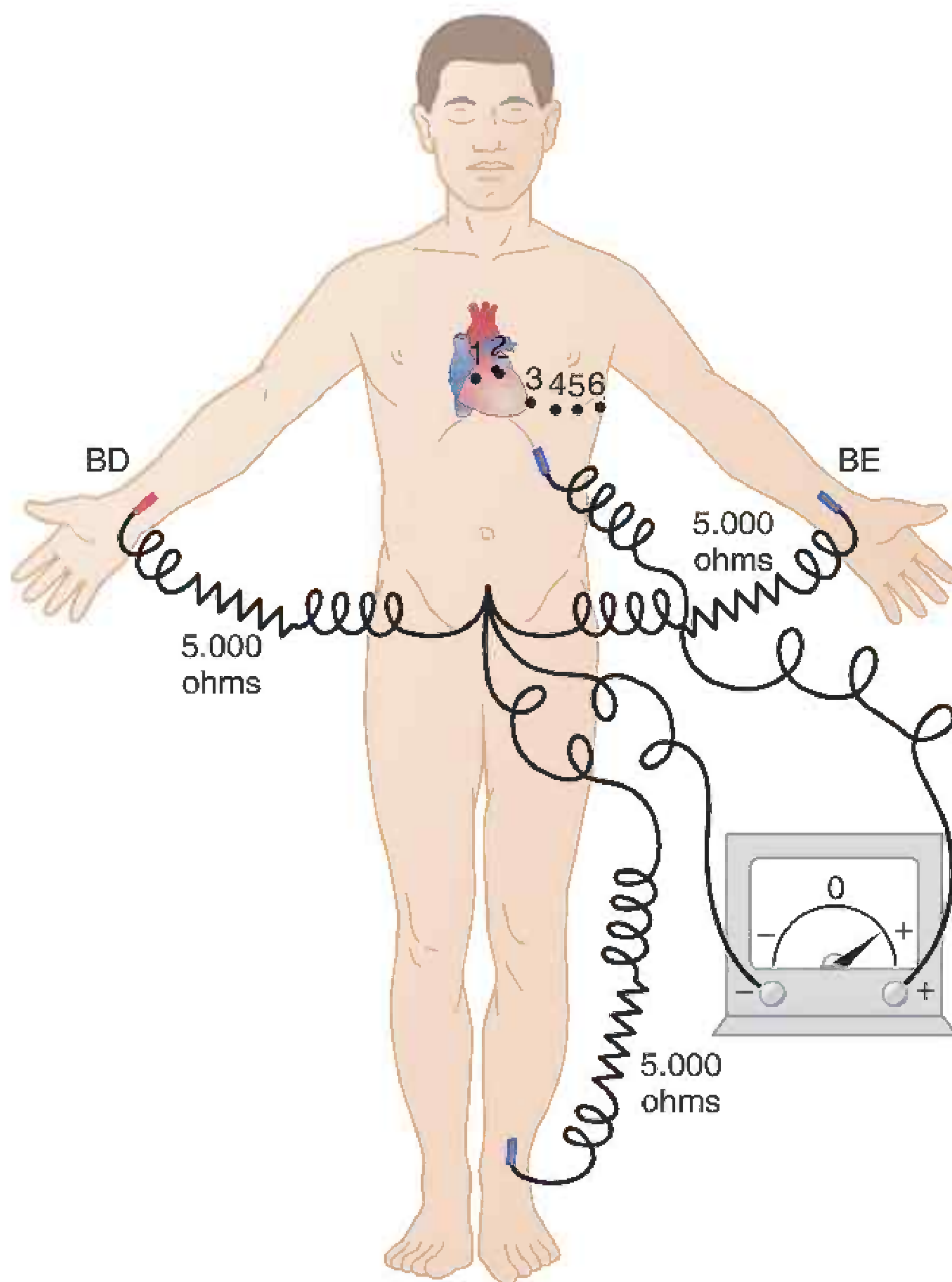



Figura 11-8 Conexões do corpo com o eletrocardiógrafo para o registro das derivações torácicas. BE, braço esquerdo; BD, braço direito.

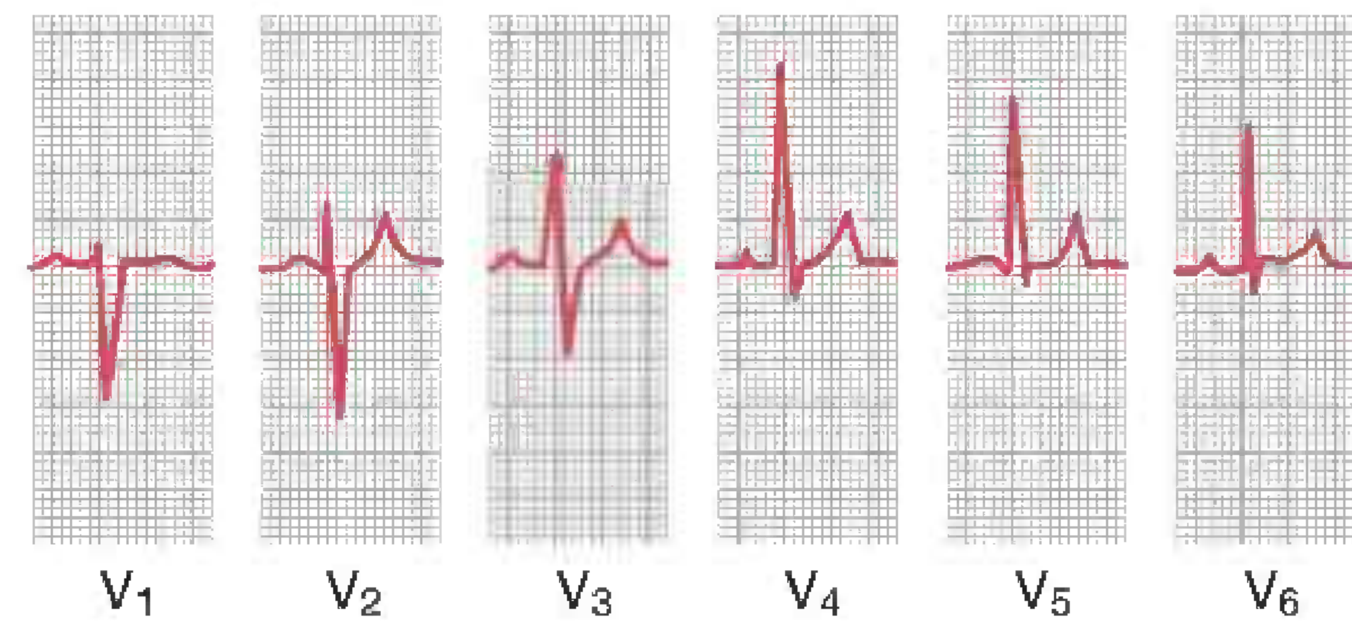



**Figura 11-9** Eletrocardiogramas normais registrados pelas seis derivações torácicas padrão.

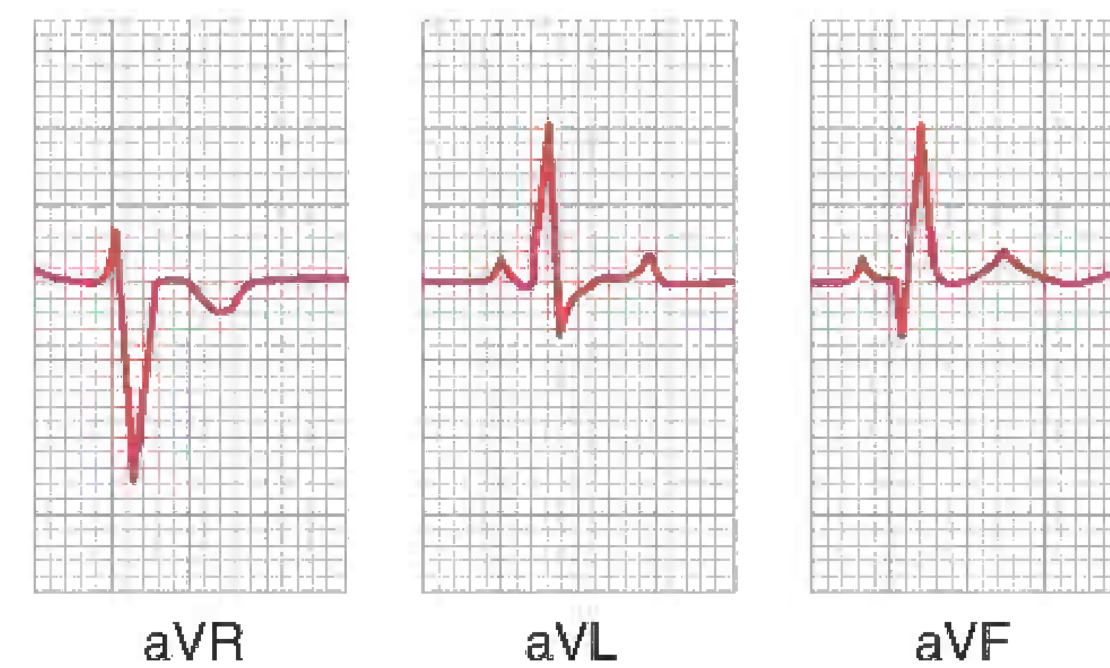



**Figura 11-10** Eletrocardiogramas normais registrados pelas três derivações unipolares aumentadas dos membros.

ximo do ápice do coração que permanece eletropositivo durante a maior parte da despolarização.

## As Derivações Unipolares Aumentadas dos Membros

Outro sistema de derivações muito utilizado consiste na *derivação unipolar aumentada dos membros.* Nesse tipo de registro, dois dos membros são conectados ao terminal negativo do eletrocardiógrafo por meio de resistências elétricas, e o terceiro membro é conectado ao terminal positivo. Quando o terminal positivo está no braço direito, a derivação é denominada aVR; quando está no braço esquerdo, aVL; e quando está na perna esquerda, aVF.

A Figura 11-10 mostra registros normais das derivações unipolares aumentadas dos membros. Eles são semelhantes aos registros das derivações padrão dos membros, com exceção do registro da derivação aVR, que é invertido. (Por que ocorre essa inversão? Estude as conexões das polaridades com o eletrocardiógrafo para determinar o motivo dessa inversão.)

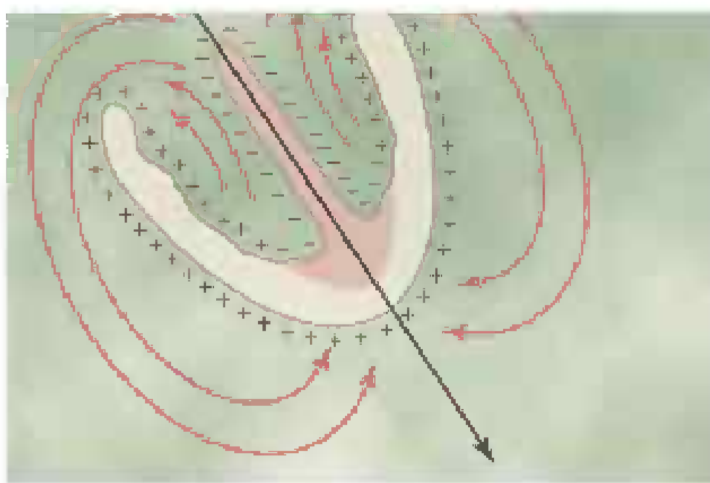
## Referências

Veja as referências do Capítulo 13.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 12

# Interpretação Eletrocardiográfica das Anormalidades do Músculo Cardíaco e do Fluxo Sanguíneo Coronariano: Análise Vetorial



Pela discussão do Capítulo 10, sobre a transmissão do impulso pelo coração, é óbvio que qualquer variação desse padrão de transmissão pode causar potenciais elétricos anormais em volta do coração e consequentemente alterar os formatos das ondas no eletrocardiograma. Por essa razão, muitas anormalidades sérias do músculo cardíaco podem ser diagnosticadas pela análise dos contornos das ondas, nas diferentes derivações eletrocardiográficas.

## Princípios da Análise Vetorial dos Eletrocardiogramas

### Uso de Vetores para Representar Potenciais Elétricos

Antes de poder compreender como as anormalidades cardíacas afetam os contornos do eletrocardiograma, deve-se inicialmente estar totalmente familiarizado com os conceitos de *vetores* e de *análise vetorial*, aplicados aos potenciais elétricos dentro e em volta do coração.

Várias vezes, no Capítulo 11, foi apontado que as correntes cardíacas seguem em direção particular pelo coração, em dado momento, durante o ciclo cardíaco. Um vetor é uma seta que aponta na direção do potencial elétrico, gerado pelo fluxo de corrente, *com a ponta voltada para a direção positiva*. Também, por convenção, o comprimento da seta é traçado *em proporção à voltagem do potencial*.

**Vetor "Resultante" no Coração em Qualquer Momento Dado.** A Figura 12-1 mostra, pela área sombreada e os sinais negativos, a despolarização do septo ventricular e de partes das paredes endocárdicas apicais dos dois ventrículos. Nesse momento da excitação cardíaca, a corrente elétrica segue entre as áreas despolarizadas, dentro do coração, e as áreas não despolarizadas fora do coração, como indicado pelas longas setas elípticas. Alguma corrente também segue por dentro das câmaras cardíacas diretamente das áreas despolarizadas em direção às áreas ainda polarizadas. No geral, muito mais corrente segue para baixo, da base dos ventrículos em direção ao ápice, do que para cima. Portanto, o vetor somado do potencial, gerado nesse instante particular, chamado *vetor instantâneo médio*, é representado pela longa seta *preta*, traçada pelo centro dos ventrículos, na direção da base para o ápice. Além disso, como a corrente somada tem quantidade considerável, o potencial é grande, e o vetor é longo.

### A Direção de um Vetor É Definida em Termos de Graus

Quando um vetor está exatamente na horizontal e direcionado para o lado esquerdo da pessoa, diz-se que ele está na direção de 0 grau, como mostrado na Figura 12-2. Desse ponto de referência zero, a escala dos vetores gira em sentido horário: quando o vetor é vertical e vem de cima para baixo, tem a direção de +90°; quando se estende do lado esquerdo ao direito da pessoa, ele tem a direção de +180°; e quando vai de baixo para cima, tem a direção de −90° (ou +270).

No coração normal, a direção usual do vetor durante a propagação da onda de despolarização pelos ventrículos, chamado *vetor QRS médio*, é por volta de +59°, que é representado pelo vetor A, traçado do centro da Figura 12-2 na direção +59°. Isso significa que, durante a maior

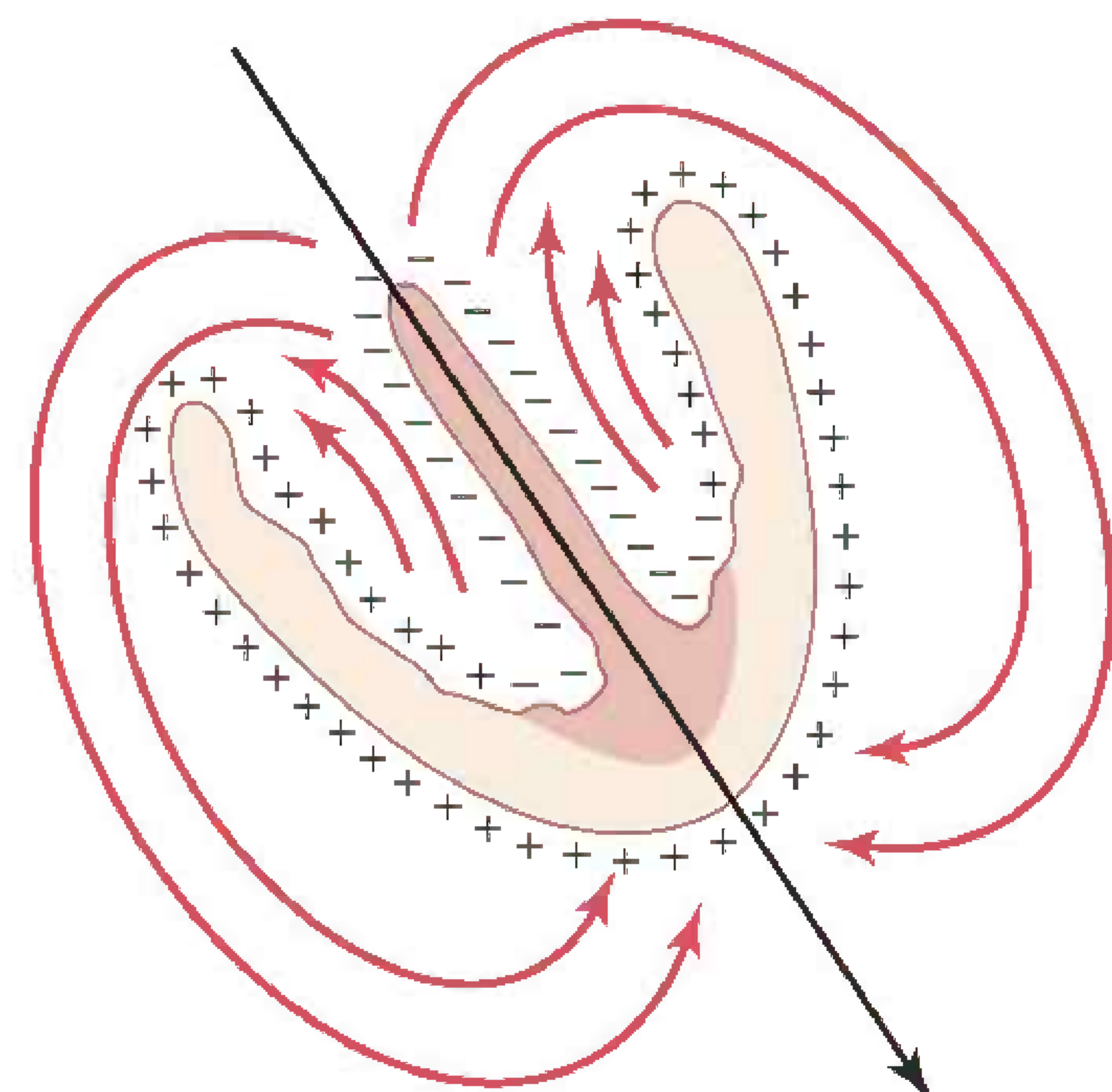


**Figura 12-1** Vetor médio de ventrículos parcialmente despolarizados.

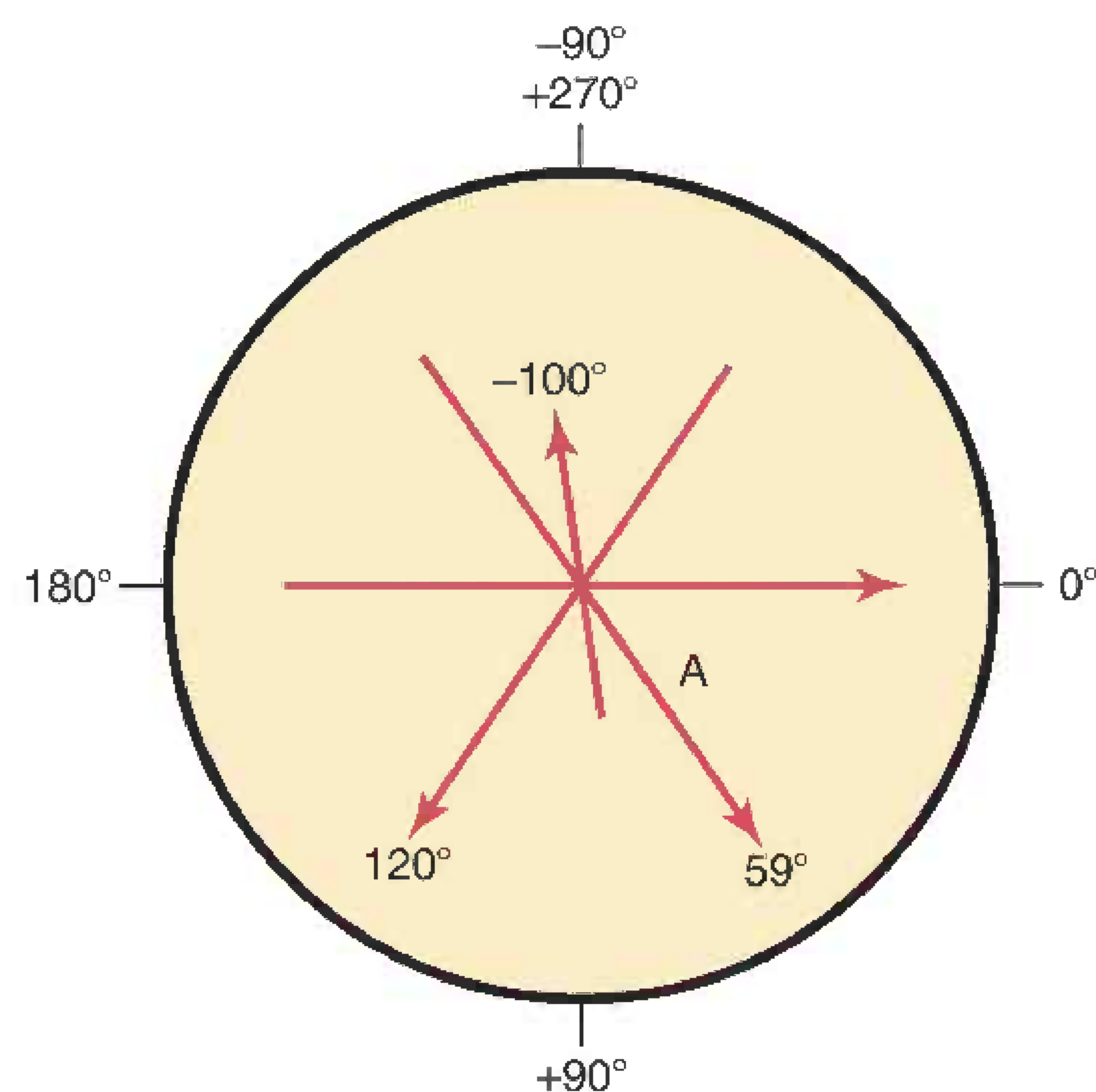



**Figura 12-2** Vetores traçados para representar potenciais de vários corações diferentes, e o "eixo" do potencial (expresso em graus) para cada coração.

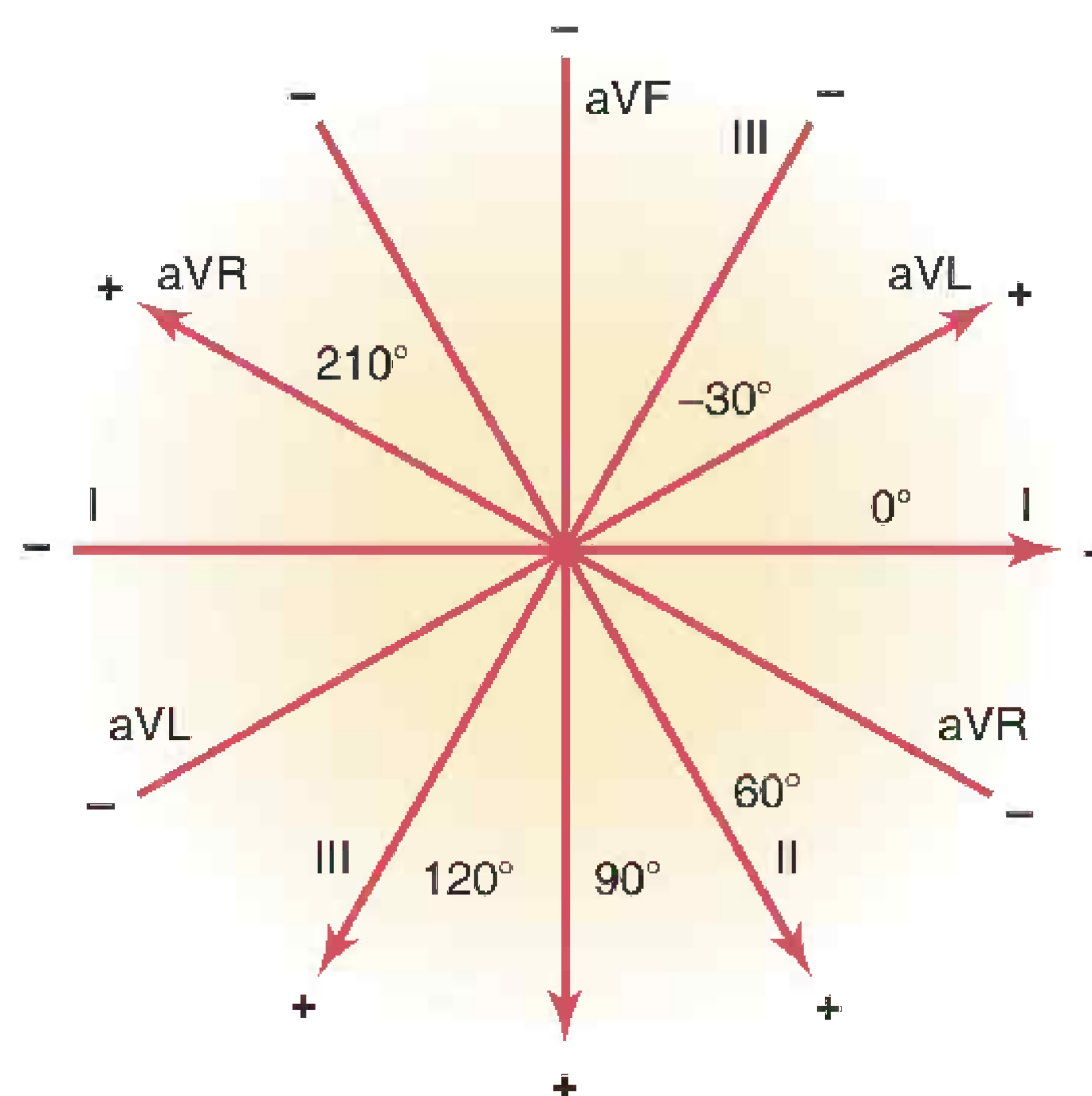



**Figura 12-3** Eixos das três derivações bipolares e das três derivações unipolares.

parte da onda de despolarização, o ápice do coração permanece positivo em relação à base, como discutido adiante, neste capítulo.

## Eixo para Cada Derivação Bipolar Padrão e Cada Derivação Unipolar dos Membros

No Capítulo 11, as três derivações bipolares padrão e as três derivações unipolares dos membros foram descritas. Cada derivação é, de fato, um par de eletródios conectados ao corpo em lados opostos do coração, e a direção do eletródio negativo para o eletródio positivo é chamada "eixo" da derivação. A derivação I é registrada por dois eletródios colocados, respectivamente, em um dos braços. Como os eletródios ficam exatamente na direção horizontal, com o eletródio positivo na esquerda, o eixo da derivação I é de 0 grau.

Para registrar a derivação II, os eletródios são colocados no braço direito e na perna. O braço direito se liga ao tronco em seu limite superior direito, e a perna esquerda, no limite inferior esquerdo. Portanto, a direção dessa derivação é cerca de +60°.

Por análise semelhante, pode ser visto que a derivação III tem eixo de cerca de +120°; a derivação aVR, +210°; aVF, +90°; e aVL, –30°. As direções dos eixos de todas essas derivações estão mostradas na Figura 12-3, que é referida como *sistema de referência hexagonal*. As polaridades dos eletródios são mostradas pelos sinais de mais e de menos na figura. *O leitor deve aprender esses eixos e suas polaridades particularmente para as derivações bipolares dos membros I, II e III, para compreender o restante deste capítulo.*

## Análise Vetorial dos Potenciais Registrados em Diferentes Derivações

Agora que já discutimos, primeiro, as convenções para representar os potenciais cardíacos por meio de vetores e, segundo, os eixos das derivações, é possível usá-los em conjunto para determinar o potencial instantâneo que será registrado no eletrocardiograma em cada derivação para dado vetor cardíaco, como se segue.

A Figura 12-4 mostra um coração parcialmente despolarizado; o vetor *A* representa a direção média instantânea do fluxo de corrente nos ventrículos. Nesse caso, a direção do vetor é +55°, e a voltagem do potencial, representada pelo comprimento do vetor *A*, é de 2 milivolts. Abaixo, no diagrama do coração, o vetor *A* é mostrado de novo, com uma linha traçada para representar o eixo da derivação I, na direção de 0 grau. Para determinar quanto da voltagem do vetor *A* será registrado na derivação I, é traçada uma linha perpendicular ao eixo da derivação I, da ponta do vetor *A* ao eixo da derivação I, e um chamado *vetor projetado (B)* é marcado ao longo do eixo da derivação I. A seta desse vetor projetado aponta na direção da extremidade positiva do eixo da derivação I, o que significa que o registro no eletrocardiograma da derivação I é positivo. E a voltagem instantânea registrada será igual ao tamanho de *B* dividido pelo tamanho de *A* vezes 2 milivolts ou cerca de 1 milivolt.

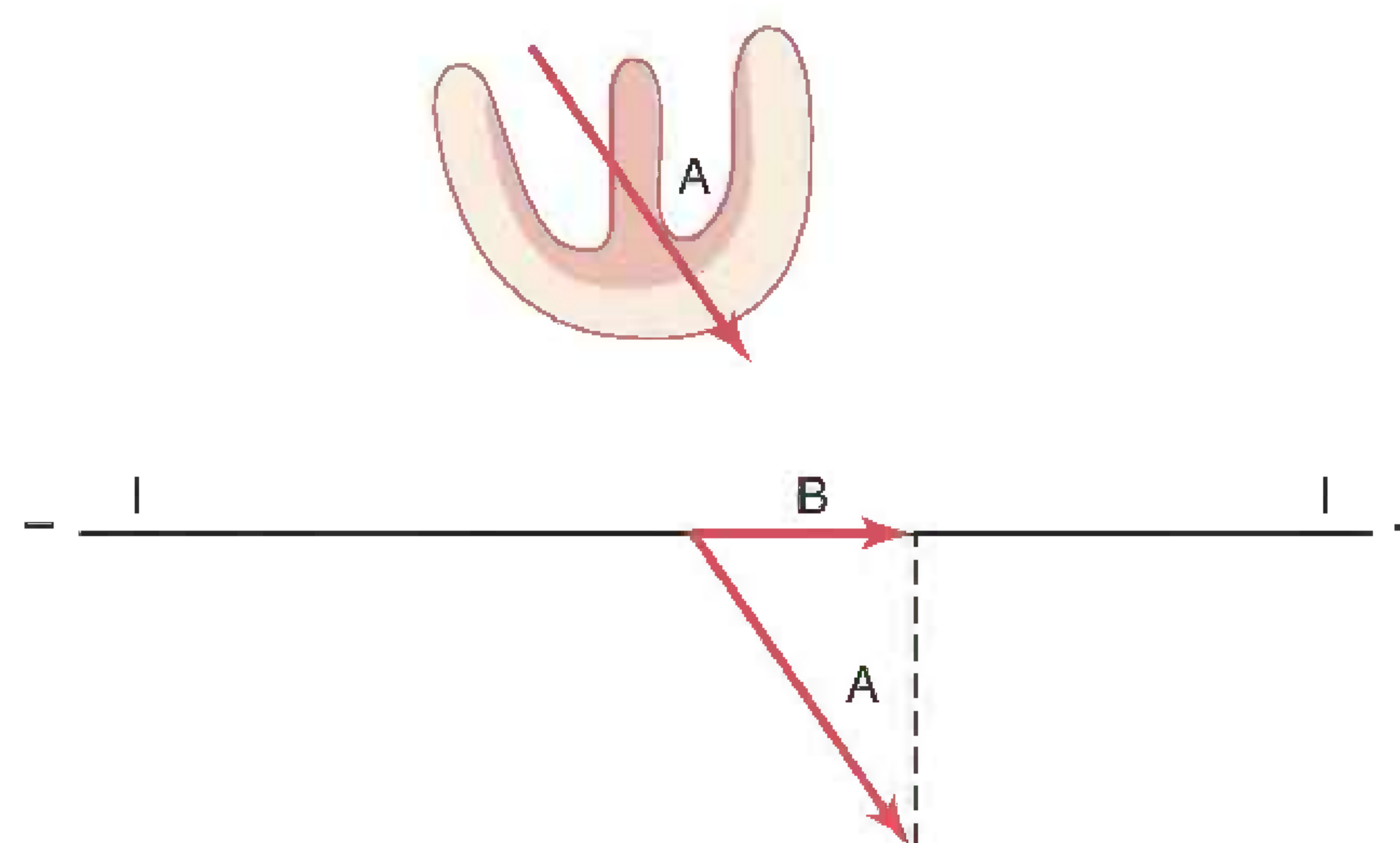



**Figura 12-4** Determinação do vetor projetado B ao longo do eixo da derivação I quando o vetor A representa o potencial instantâneo dos ventrículos.

A Figura 12-5 mostra outro exemplo de análise vetorial. Nesse exemplo, o vetor *A* representa o potencial elétrico e seu eixo em dado momento durante a despolarização ventricular, em coração onde o lado esquerdo se despolariza mais rápido que o direito. Nesse caso, o vetor instantâneo tem a direção de 100º, e sua voltagem é de novo 2 milivolts. Para determinar o potencial realmente registrado na derivação I, traça-se uma linha perpendicular, da ponta do vetor *A* ao eixo da derivação I, e encontra-se o vetor projetado *B*. O vetor *B* é muito pequeno e, nesse exemplo, fica na direção negativa, indicando que nesse instante particular o registro na derivação I será negativo (abaixo da linha zero no eletrocardiograma), e a voltagem registrada será pequena, cerca de –0,3 milivolts. Essa figura demonstra que, *quando o vetor cardíaco está em direção praticamente perpendicular ao eixo da derivação, a voltagem registrada no eletrocardiograma dessa derivação será muito baixa*. Por sua vez, *quando o vetor cardíaco tem quase o mesmo eixo da derivação, praticamente toda a voltagem do vetor será registrada*.

**Análise Vetorial dos Potenciais nas Três Derivações Bipolares Padronizadas dos Membros.** Na Figura 12-6, o vetor *A* representa o potencial elétrico instantâneo de coração parcialmente despolarizado. Para determinar o potencial registrado nesse instante no eletrocardiograma, para cada uma das três derivações bipolares padronizadas dos membros, linhas perpendiculares (as linhas tracejadas) são traçadas da ponta do vetor *A* para as três linhas representando os eixos das três diferentes derivações padronizadas, como mostrado na figura. O vetor projetado *B* representa o potencial registrado nesse instante na derivação I, o vetor projetado *C* representa o potencial na derivação II, e o vetor projetado *D* representa o potencial na derivação III. Em todos eles, o registro no eletrocardiograma é positivo — ou seja, acima da linha zero — porque os vetores projetados apontam nas direções positivas, ao longo dos eixos, de todas as derivações. O potencial no eixo I (vetor *B*) é cerca da metade do potencial real no coração (vetor *A*); na derivação II (vetor *C*), é quase igual ao do coração; e na derivação III (vetor *D*) é cerca de um terço do coração.

Análise idêntica pode ser usada para determinar os potenciais registrados nas derivações aumentadas dos membros; a diferença é que os respectivos eixos das derivações aumentadas (Fig. 12-3) são usados no lugar dos eixos das derivações bipolares padronizadas dos membros, usados na Figura 12-6.

## Análise Vetorial do Eletrocardiograma Normal

### Vetores que Ocorrem a Intervalos Sucessivos Durante a Despolarização dos Ventrículos — o Complexo QRS

Quando o impulso cardíaco chega aos ventrículos pelo feixe atrioventricular, a primeira parte dos ventrículos a se despolarizar é a superfície endocárdica esquerda do septo. Então, a despolarização se espalha rapidamente para atingir ambas as superfícies endocárdicas do septo, como demonstrado pela porção sombreada do ventrículo, na Figura 12-7*A*. Depois, a despolarização se espalha ao longo das superfícies endocárdicas do restante dos dois ventrículos, como mostrado na Figura 12-7*B* e *C*. Por fim, ela se espalha pelo músculo ventricular, até a superfície externa do coração, como mostrado progressivamente na Figura 12-7*C*, *D* e *E*.

Em cada estágio na Figura 12-7, partes *A* a *E*, o potencial elétrico médio instantâneo dos ventrículos é representado pelo vetor vermelho, sobreposto ao ventrículo em cada painel da figura. Cada um desses vetores é então analisado pelo método descrito na seção anterior, para determinar as voltagens que serão registradas a cada instante em cada uma das três derivações eletrocardiográficas padronizadas. À direita, em cada figura, é mostrado o desenvolvimento progressivo do complexo QRS eletrocardiográfico. *Tenha em mente que vetor positivo em*

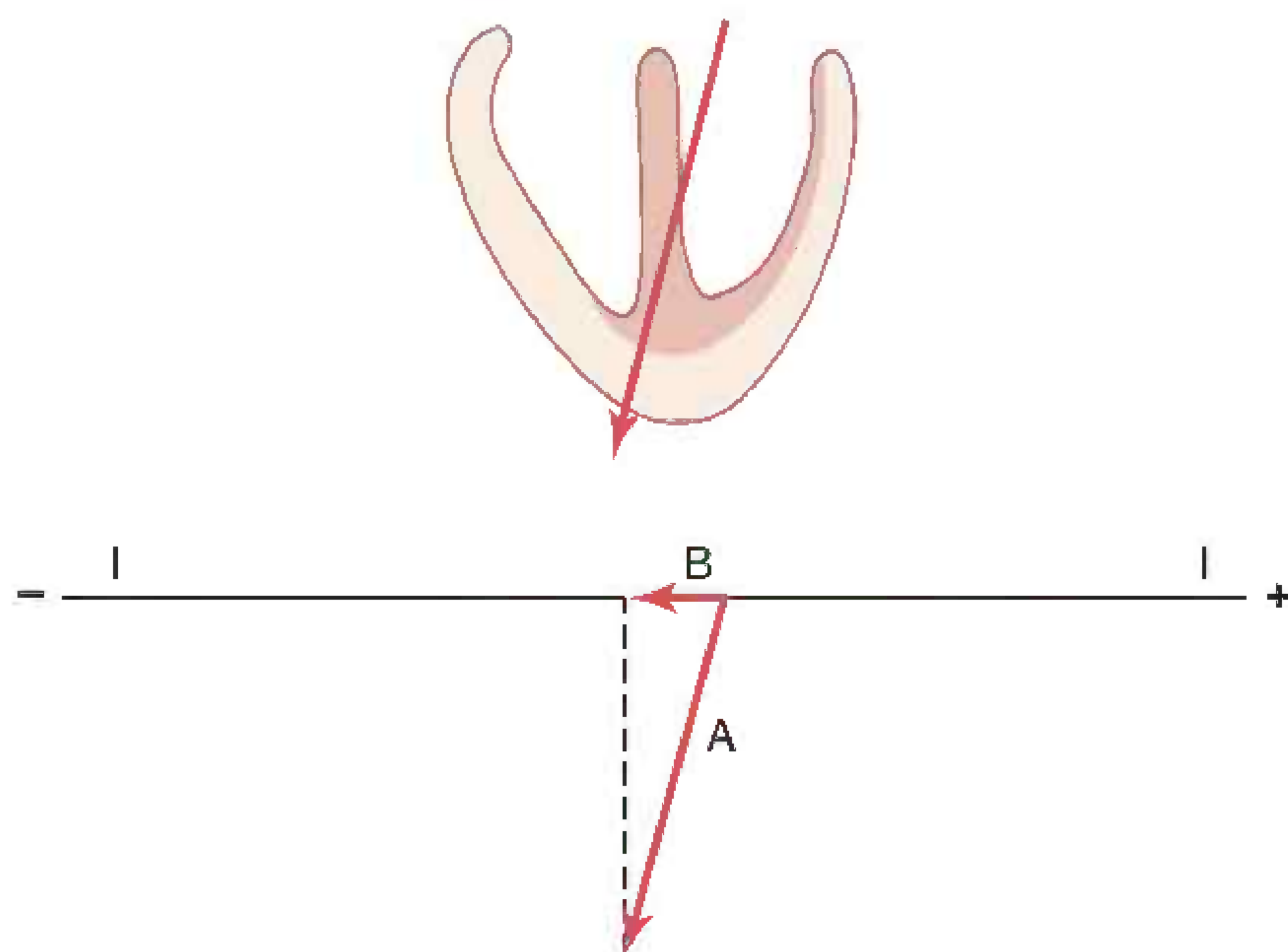



Figura 12-5 Determinação do vetor projetado B ao longo do eixo da derivação I quando o vetor A representa o potencial instantâneo dos ventrículos.

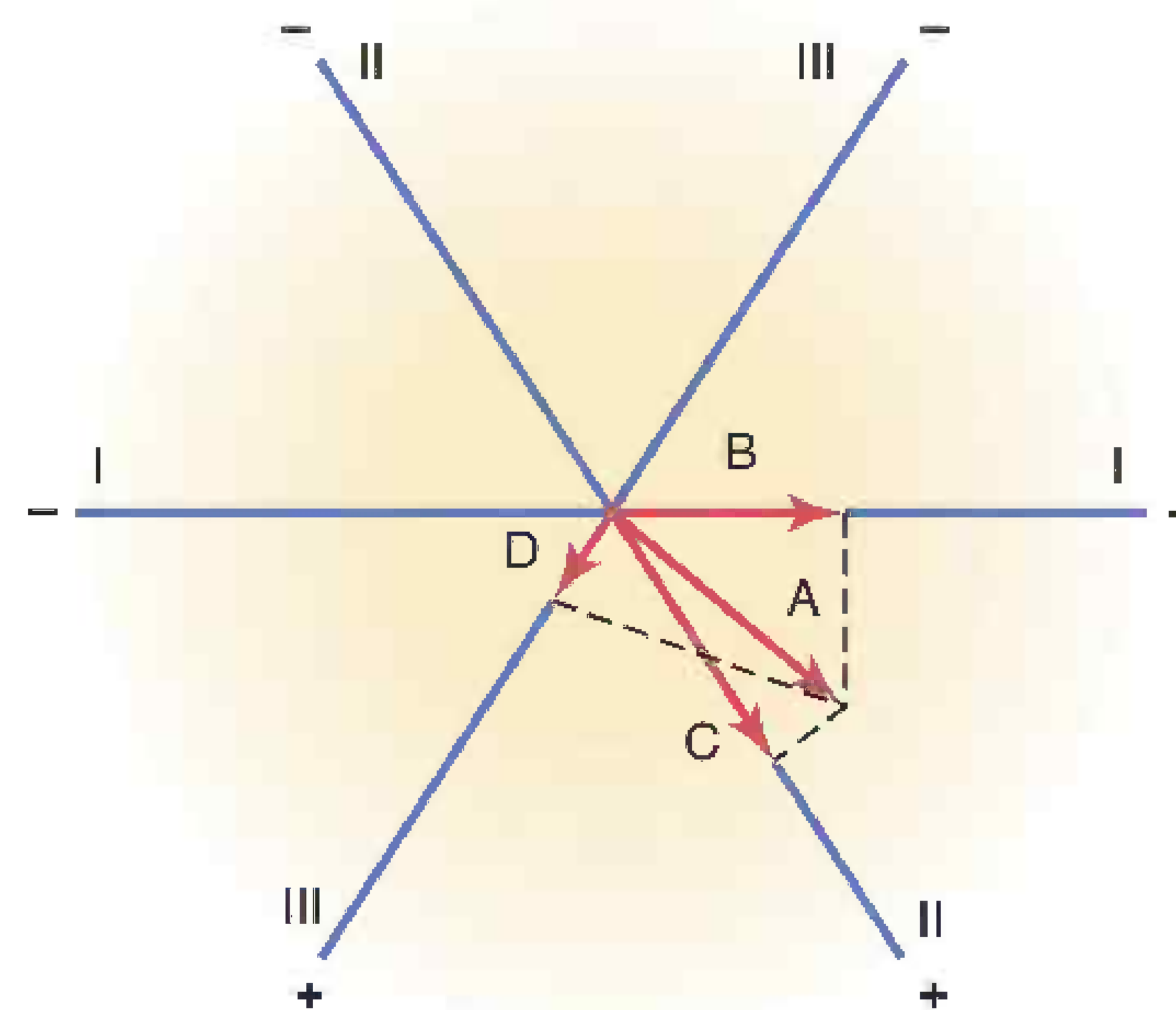



Figura 12-6 Determinação dos vetores projetados nas derivações I, II e III quando o vetor A representa o potencial instantâneo nos ventrículos.

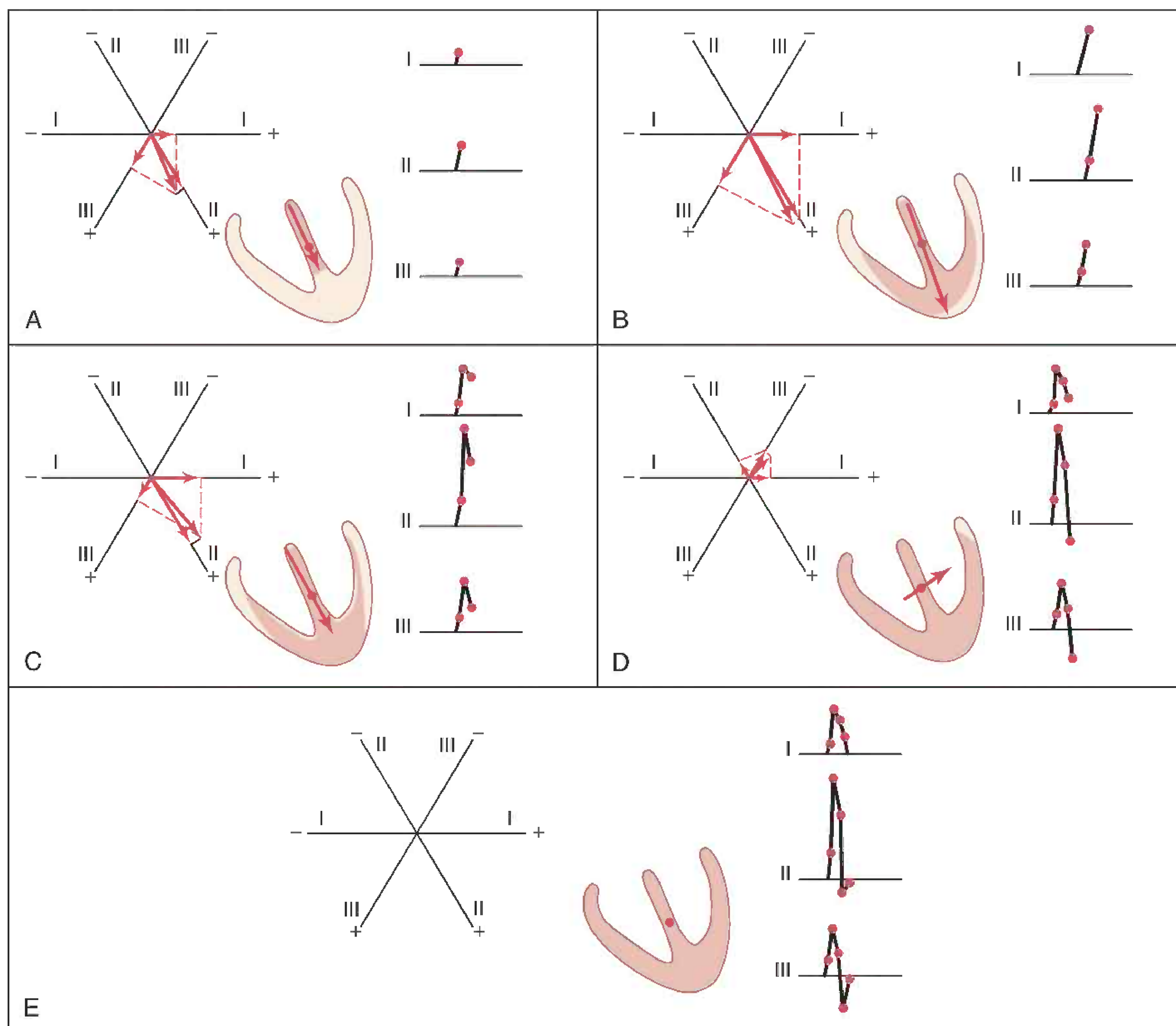



**Figura 12-7** As áreas sombreadas dos ventrículos estão despolarizadas (–); as áreas não sombreadas ainda estão polarizadas (+). Os vetores ventriculares e os complexos QRS, 0,01 segundo após o início da despolarização ventricular (*A*); 0,02 segundo depois do início da despolarização (*B*); 0,035 segundo depois do início da despolarização (*C*); 0,05 segundo depois do início da despolarização (*D*); e depois que a despolarização dos ventrículos se completou, 0,06 segundo depois do início (*E*).

*uma derivação terá registro acima da linha zero no eletrocardiograma, ao passo que vetor negativo terá registro abaixo da linha zero.*

Antes de continuarmos com considerações adicionais da análise vetorial, é essencial que essa análise dos vetores normais sucessivos, apresentada na Figura 12-7, seja entendida. Cada uma dessas análises deve ser estudada detalhadamente pelo procedimento exposto aqui. Um pequeno resumo dessa sequência vem a seguir.

Na Figura 12-7*A*, o músculo ventricular apenas começou a ser despolarizado, representando um instante de cerca de 0,01 segundo depois do início da despolarização. Nesse momento, o vetor é pequeno porque apenas pequena porção dos ventrículos — o septo — está despolarizada. Portanto, todas as voltagens eletrocardiográficas são baixas e registradas para a direita do músculo ventricular em cada uma das derivações. A voltagem na derivação II é maior que as voltagens nas derivações I e III porque o vetor cardíaco se estende, de forma preponderante, na mesma direção que o eixo da derivação II.

Na Figura 12-7*B*, que representa cerca de 0,02 segundo após o início da despolarização, o vetor cardíaco é grande porque muito da massa muscular ventricular já se despolarizou. Portanto, as voltagens em todas as derivações eletrocardiográficas aumentaram.

Na Figura 12-7*C*, cerca de 0,035 segundo depois do início da despolarização, o vetor cardíaco está ficando menor, e as voltagens eletrocardiográficas registradas estão menores porque o lado externo do ápice do coração está agora eletronegativo, neutralizando grande parte da positividade nas outras superfícies epicárdicas do coração. Também, o eixo do vetor está começando a girar para o lado esquerdo do tórax porque o ventrículo esquerdo se despolariza pouco mais lentamente que o direito. Por conseguinte, a proporção entre as voltagens da derivação I e da derivação III está aumentando.

Na Figura 12-7*D*, cerca de 0,05 segundo depois do início da despolarização, o vetor cardíaco aponta na direção da base do ventrículo esquerdo, e é curto porque apenas uma porção muito pequena do músculo ventricular ainda está polarizada. Por causa da direção do vetor nesse momento, as voltagens registradas nas derivações II e III são ambas negativas — isto é, abaixo da linha zero —, enquanto a voltagem na derivação I ainda é positiva.

Na Figura 12-7*E*, cerca de 0,06 segundo depois do início da despolarização, toda a massa muscular ventricular está despolarizada e, então, nenhuma corrente flui em torno do coração, e nenhum potencial elétrico é gerado. O vetor passa a ser zero, e as voltagens em todas as derivações são zeradas.

Assim, os complexos QRS são completados nas três derivações bipolares padronizadas dos membros.

Às vezes, o complexo QRS apresenta pequena depressão negativa em seu início, em uma ou mais das derivações, o que não é mostrado na Figura 12-7; essa depressão é a onda Q. Quando ela ocorre, é devida à despolarização inicial do lado esquerdo do septo, antes do lado direito, que cria um fraco vetor da esquerda para a direita por fração de segundo, antes que o usual vetor base-para-ápice ocorra. A maior deflexão positiva, mostrada na Figura 12-7, é a onda R, e a deflexão final negativa é a onda S.

## Eletrocardiograma durante a Repolarização — a Onda T

Depois de o músculo ventricular ter sido despolarizado, a repolarização começa, cerca de 0,15 segundo após, e continua até se completar em cerca de 0,35 segundo. Essa repolarização causa a onda T no eletrocardiograma.

Como o septo e as áreas endocárdicas do músculo ventricular se despolarizam primeiro, parece lógico que essas áreas deveriam se repolarizar também em primeiro lugar. No entanto, isso não é o usual porque o septo e as outras áreas endocárdicas têm período de contração mais longo que a maior parte das superfícies externas do coração. Portanto, *a maior porção da massa muscular ventricular a se repolarizar primeiro é toda a superfície externa dos ventrículos, especialmente perto do ápice do coração.* As áreas endocárdicas normalmente se repolarizam por último. Postula-se que essa sequência de repolarização seja causada pela alta pressão sanguínea dentro dos ventrículos durante a contração, o que reduz muito o fluxo sanguíneo coronariano para o endocárdio, retardando assim a repolarização das áreas endocárdicas.

Como as superfícies apicais externas dos ventrículos se repolarizam antes das superfícies internas, a extremidade positiva do vetor ventricular resultante, durante a repolarização, é na direção do ápice do coração. *Como consequência, a onda T normal em todas as derivações bipolares dos membros é positiva que é também a polaridade da maioria dos complexos QRS normais.*

Na Figura 12-8, cinco estágios da repolarização dos ventrículos estão representados pelo aumento progressivo das áreas claras — as áreas repolarizadas. Em cada estágio, o vetor se estende da base do coração em direção ao ápice, até desaparecer no último estágio. Primeiro, o vetor é relativamente pequeno porque a área de repolarização é pequena. Depois, o vetor fica maior em virtude dos graus maiores de repolarização. Por fim, o vetor volta a ficar menor porque as áreas de despolarização que ainda persistem são tão pequenas que a quantidade total de fluxo de corrente fica muito pequena. Essas variações demonstram também que o vetor é máximo quando cerca da metade do coração está no estado polarizado, e cerca da metade está despolarizada.

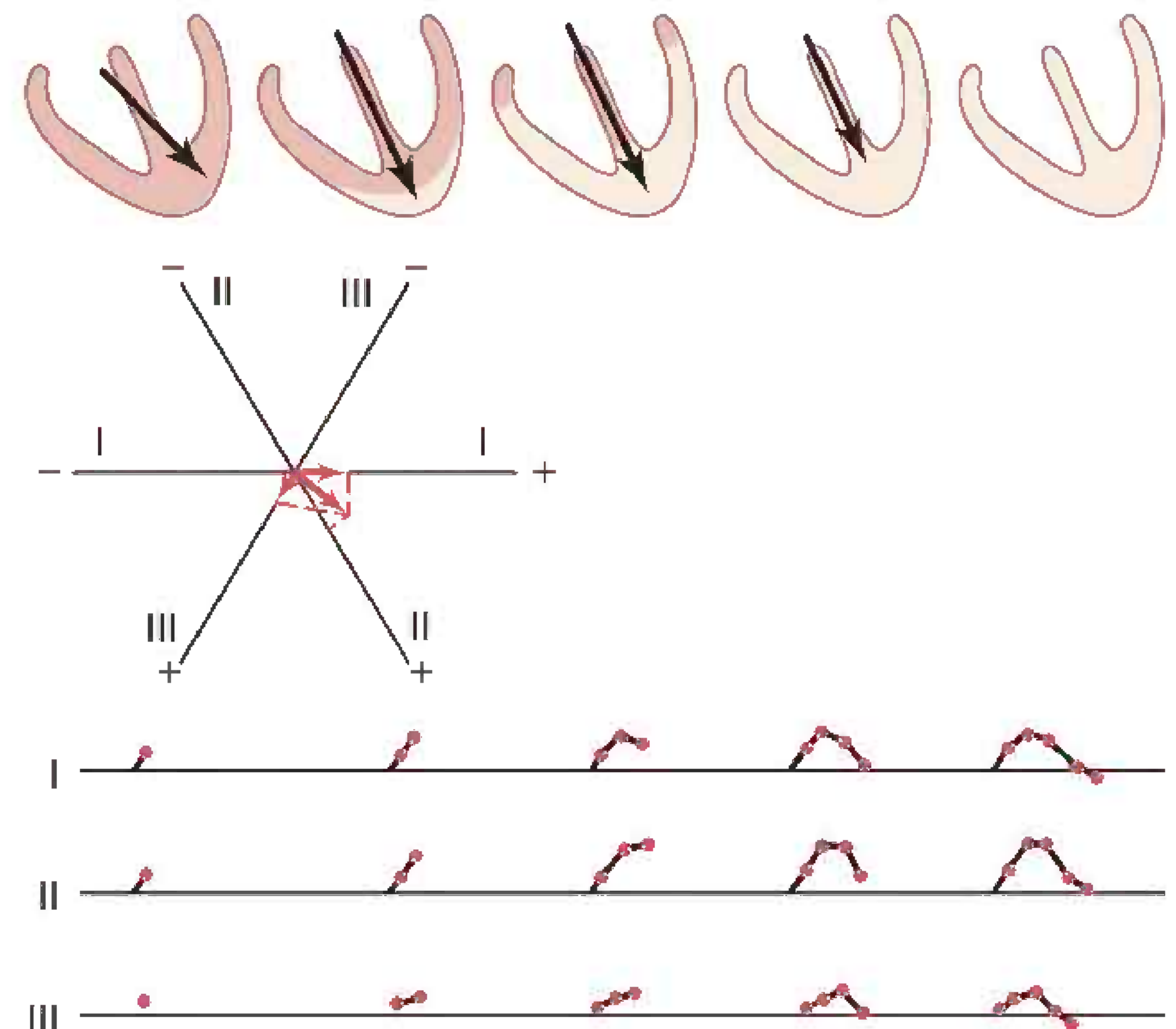



**Figura 12-8** Geração da onda T durante a repolarização dos ventrículos, mostrando também a análise vetorial do primeiro estágio da repolarização. O tempo total decorrido, desde o início da onda T até seu término, é de aproximadamente 0,15 segundo.

As variações nos eletrocardiogramas das três derivações padronizadas dos membros, durante a repolarização, são representadas abaixo de cada um dos ventrículos, mostrando os estágios progressivos da repolarização. Assim, após cerca de 0,15 segundo, o tempo necessário para que todo o processo aconteça, é gerada a onda T do eletrocardiograma.

## Despolarização dos Átrios — a Onda P

A despolarização dos átrios começa no nodo sinusal e se espalha em todas as direções pelos átrios. Por isso, o ponto original de eletronegatividade nos átrios fica, aproximadamente, no ponto de entrada da veia cava superior, onde está situado o nodo sinusal: a direção da despolarização inicial é mostrada pelo vetor preto, na Figura 12-9. Além disso, o vetor permanece em geral nessa direção durante todo o processo da despolarização atrial normal. Como essa direção é usualmente na direção positiva dos eixos das três derivações bipolares padronizadas dos membros padrão I, II e III, os eletrocardiogramas registrados nos átrios durante a despolarização são também, em geral, positivos em todas essas derivações, como mostrados na Figura 12-9. Esse registro da despolarização atrial é conhecido como onda P atrial.

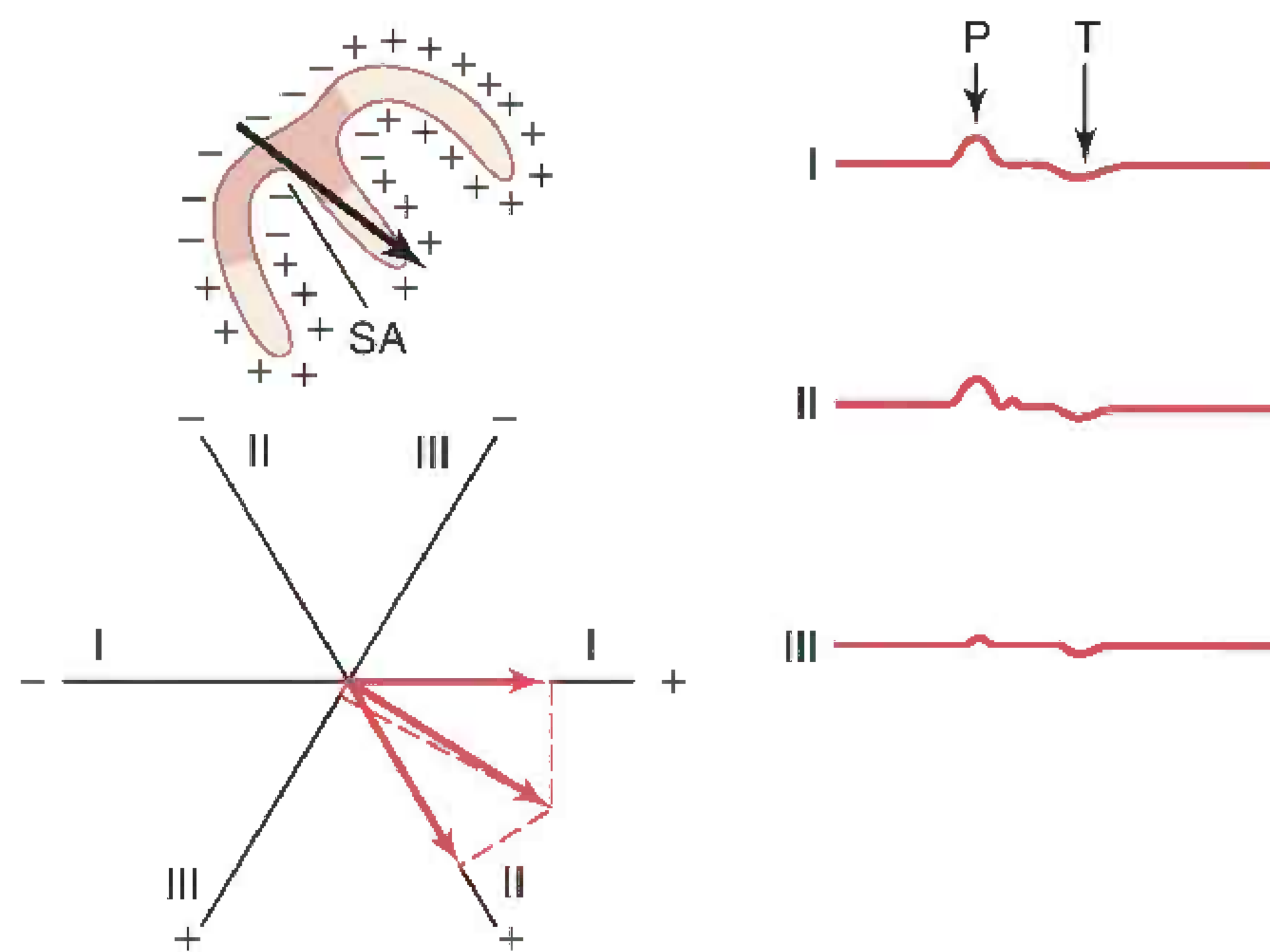



Figura 12-9 Despolarização dos átrios e geração da onda P, mostrando o vetor máximo dos átrios e os vetores resultantes nas três derivações padrão. À direita são mostradas as ondas P e T atriais. SA, nodo sinoatrial.

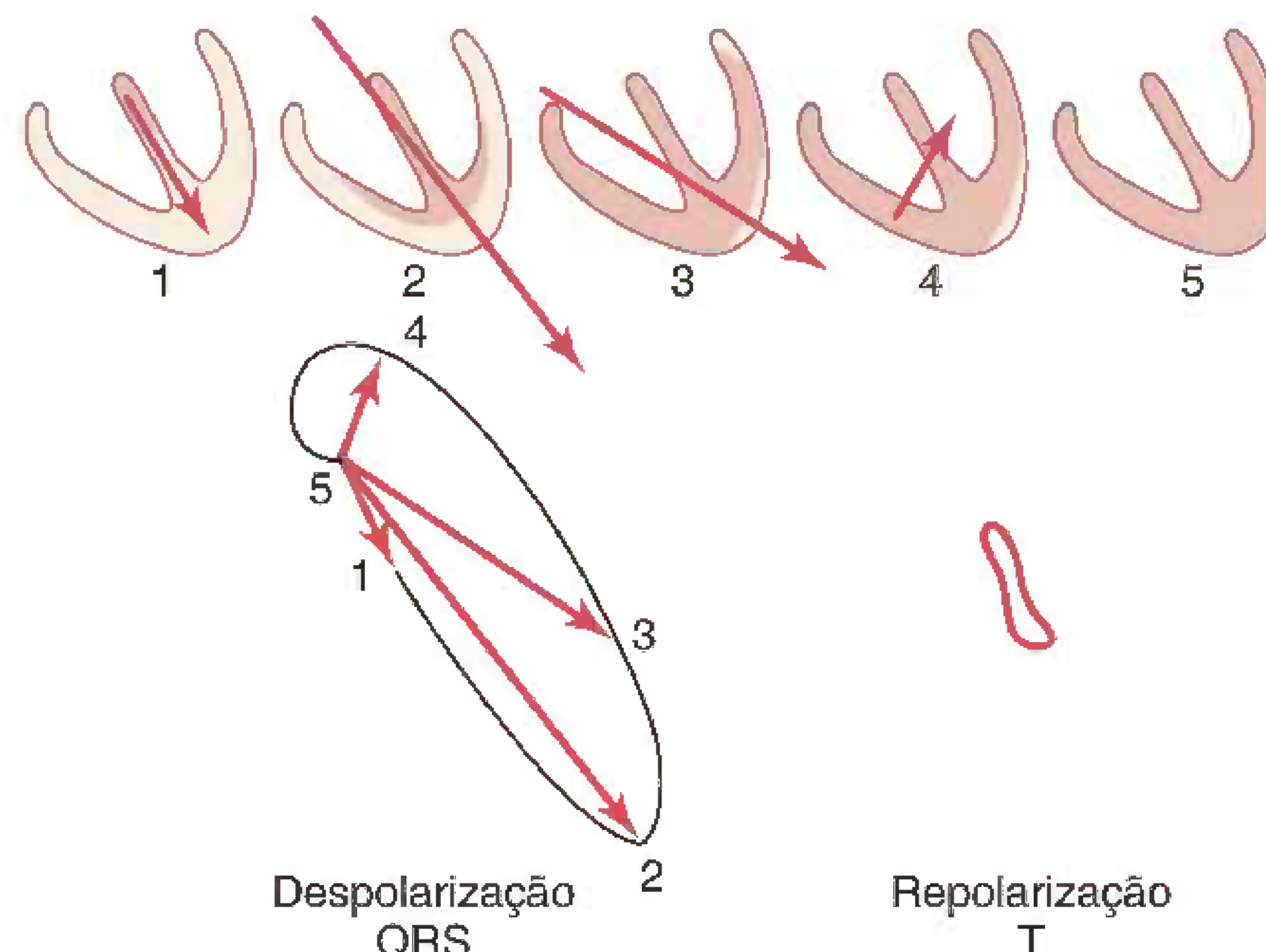



Figura 12-10 Vetorcardiogramas de QRS e T.

**Repolarização dos Átrios — a Onda T Atrial.** A propagação da despolarização pelo músculo atrial é *muito mais lenta que nos ventrículos* porque os átrios não têm sistema de Purkinje para a condução rápida do sinal de despolarização. Assim, a musculatura ao redor do nodo sinusal fica despolarizada por longo tempo, antes que a musculatura nas partes distais dos átrios o seja. Por isso, *a área nos átrios que também se repolariza primeiro é a região do nodo sinusal, a área que originalmente tinha se despolarizado primeiro*. Assim, quando a repolarização começa, a região em volta do nodo sinusal fica positiva em relação ao restante dos átrios. Portanto, o vetor de repolarização atrial é *o oposto em relação ao vetor de despolarização*. (Note que isso é contrário ao que ocorre nos ventrículos.) Assim, como mostrado à direita, na Figura 12-9, a chamada onda T atrial vem cerca de 0,15 segundo depois da onda P atrial, mas essa onda T ocorre no lado oposto da linha zero de referência da onda P; isto é, usualmente ela é negativa em vez de positiva nas três derivações bipolares padronizadas dos membros.

No eletrocardiograma normal, a onda T *atrial* ocorre quase ao mesmo tempo que o complexo QRS dos ventrículos. Assim, ela é quase sempre totalmente obscurecida pelo grande complexo QRS *ventricular*, apesar de que, em alguns estados muito anormais, ela realmente apareça no registro do eletrocardiograma.

## Vetorcardiograma

Notou-se, na discussão até este ponto, que o vetor do fluxo da corrente pelo coração varia rapidamente à medida que o impulso se espalha pelo miocárdio. Ele varia por dois aspectos: primeiro, o vetor aumenta e diminui de tamanho, em virtude da voltagem crescente e decrescente do vetor. Segundo, o vetor muda de direção, por causa das variações da direção média do potencial elétrico originário do coração. O chamado *vetorcardiograma* mostra essas variações em diferentes tempos durante o ciclo cardíaco, como representado na Figura 12-10.

No grande vetorcardiograma da Figura 12-10, o ponto 5 é o *ponto de referência zero*; esse ponto é a extremidade negativa de todos os vetores que se sucedem. Enquanto o músculo cardíaco fica polarizado entre os batimentos cardíacos, a extremidade positiva do vetor permanece no ponto zero por não existir potencial elétrico vetorial. Entretanto, tão logo a corrente comece a fluir pelos ventrículos, no início da despolarização ventricular a extremidade positiva do vetor sai do ponto de referência zero.

Quando o septo é despolarizado primeiro o vetor se estende para baixo em direção ao ápice dos ventrículos, mas é relativamente fraco, gerando assim a primeira porção do vetorcardiograma ventricular, como mostrado pela extremidade positiva do vetor 1. À medida que mais músculo ventricular é despolarizado, o vetor fica mais e mais forte, em geral pouco se desviando para um lado. Assim, o vetor 2 da Figura 12-10 representa o estado de despolarização dos ventrículos cerca de 0,02 segundo depois do vetor 1. Após mais 0,02 segundo, o vetor 3 representa o potencial, e o vetor 4 ocorre em mais 0,01 segundo. Finalmente, os ventrículos ficam totalmente despolarizados, e o vetor volta de novo ao valor zero, como mostrado no ponto 5.

A figura elíptica, gerada pelas extremidades positivas dos vetores, é referida como *vetorcardiograma do QRS*. Vetorcardiogramas podem ser registrados em osciloscópio, conectando os eletródios na superfície do pescoço e do abdome inferior às placas verticais do osciloscópio e conectando os eletródios na superfície torácica de cada lado do coração às placas horizontais. Quando o vetor varia, o ponto de luz na tela do osciloscópio segue o percurso da extremidade positiva do vetor, inscrevendo desse modo o vetorcardiograma no visor do osciloscópio.

## Eixo Elétrico Médio do QRS Ventricular — e seu Significado

O vetorcardiograma, durante a despolarização ventricular (o vetorcardiograma do QRS), mostrado na Figura 12-10,

é de um coração normal. Note nesse vetorcardiograma que a direção predominante dos vetores dos ventrículos durante a despolarização é em direção ao ápice do coração. Isto é, durante a maior parte do ciclo de despolarização ventricular, a direção do potencial elétrico (negativo para positivo) é da base dos ventrículos para o ápice. Essa direção predominante do potencial durante a despolarização é referida como *eixo elétrico médio dos ventrículos*. O eixo elétrico médio dos ventrículos normais é de 59°. Em muitas condições patológicas cardíacas, essa direção se altera de modo pronunciado, às vezes, até para polos opostos do coração.

## Determinação do Eixo Elétrico pelas Derivações Eletrocardiográficas Padronizadas

Na prática clínica, usualmente se estima o eixo elétrico do coração por meio das derivações eletrocardiográficas bipolares padronizadas dos membros, em vez de pelo vetorcardiograma. A Figura 12-11 apresenta o método para se fazer isso. Depois de registrar as derivações padronizadas, determinam-se o potencial e a polaridade resultantes nos registros das derivações I e III. Na derivação I da Figura 12-11, o registro é positivo, e na derivação III, o registro é preponderantemente positivo, mas negativo durante parte do ciclo. Se alguma parte do registro for negativa, *esse potencial negativo será subtraído da parte positiva do potencial* para determinar o *potencial resultante (ou efetivo)* para essa derivação, como mostrado pela seta à direita do complexo QRS, na derivação III. Em seguida, cada potencial resultante, para as derivações I e III, é marcado nos eixos das respectivas derivações, com a base do potencial no ponto de interseção dos eixos, como mostrado na Figura 12-11.

Se o potencial resultante da derivação I for positivo, ele será marcado, com direção positiva, ao longo da linha que representa a derivação I. Inversamente, se esse potencial for negativo, ele será marcado na direção negativa. Também para a derivação III, o potencial resultante é representado com sua base no ponto de interseção e, se positivo, é marcado na direção positiva, ao longo da linha representando a derivação III. E, se for negativo, será marcado na direção negativa.

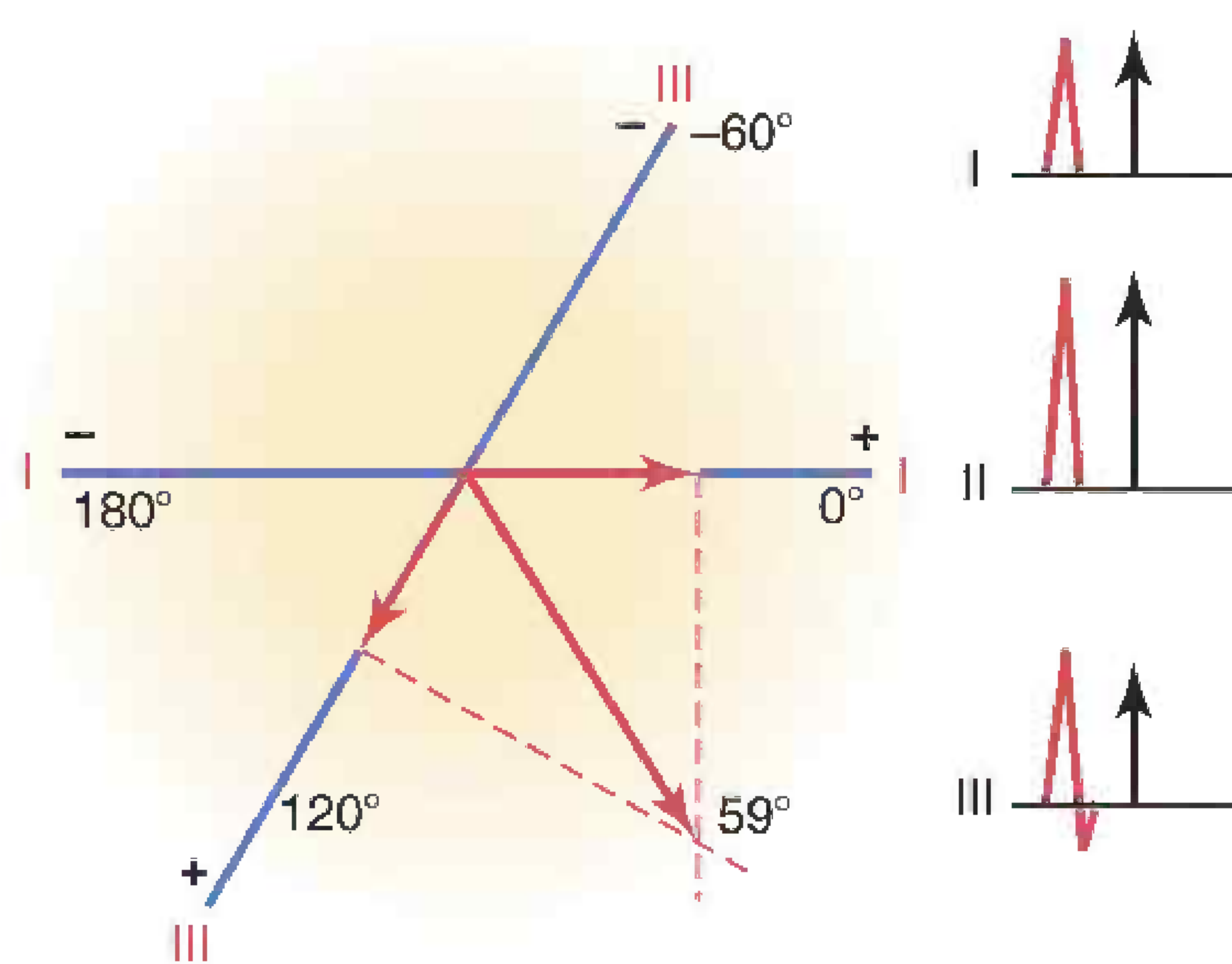



**Figura 12-11** Determinação do eixo elétrico médio dos ventrículos por meio de duas derivações eletrocardiográficas (derivações I e III).

Para determinar o vetor do potencial elétrico ventricular médio total do QRS, traçam-se linhas perpendiculares (as linhas tracejadas na figura), pelas pontas das derivações I e III, respectivamente. O ponto de interseção dessas duas linhas perpendiculares representa, por análise vetorial, a ponta do vetor QRS *médio* nos ventrículos, e o ponto de interseção dos eixos das derivações I e III representa a extremidade negativa do vetor médio. Assim, o *vetor QRS médio* é traçado entre esses dois pontos. O potencial médio aproximado gerado pelos ventrículos durante a despolarização é representado pelo comprimento desse vetor QRS médio, e o eixo elétrico médio é representado pela direção do vetor médio. Assim, a orientação do eixo elétrico médio dos ventrículos normais, como determinada na Figura 12-11, é de 59° positivos (+59°).

## Condições Ventriculares Anormais que Causam Desvio de Eixo

Apesar de o eixo elétrico médio dos ventrículos ser em geral por volta de 59°, esse eixo pode se desviar mesmo no coração normal de cerca de 20° até cerca de 100°. As causas das variações normais são, em sua maior parte, diferenças anatômicas do sistema de distribuição de Purkinje ou da própria musculatura dos diferentes corações. Entretanto, várias condições cardíacas anormais podem causar desvio do eixo, além dos limites normais, como se segue.

**Mudança da Posição do Coração no Tórax.** Se o coração está angulado para a esquerda, o eixo elétrico médio do coração também é *desviado para a esquerda*. Esse desvio ocorre (1) ao final de expiração profunda, (2) quando a pessoa se deita, porque o conteúdo abdominal faz pressão para cima, contra o diafragma e (3) de forma relativamente frequente em pessoas obesas, cujos diafragmas, via de regra, exercem pressão para cima, contra o coração todo o tempo, devido ao aumento da adiposidade visceral.

Analogamente, a angulação do coração para a direita causa o *desvio* do eixo elétrico médio dos ventrículos *para a direita*. Isso ocorre (1) ao final de inspiração profunda, (2) quando a pessoa se levanta, e, (3) usualmente, nas pessoas altas e longilíneas cujos corações pendem.

**Hipertrofia de um Ventrículo.** Quando um ventrículo apresenta hipertrofia acentuada, *o eixo do coração é desviado na direção do ventrículo hipertrofiado* por duas razões. Primeira, existe quantidade muito maior de músculo no lado hipertrofiado do coração, em relação ao outro lado, e isso faz com que ocorra geração maior de potencial elétrico nesse lado. Segunda, é necessário mais tempo para que a onda de despolarização passe pelo ventrículo hipertrofiado que pelo ventrículo normal. Consequentemente, o ventrículo *normal* é despolarizado muito antes que o ventrículo *hipertrofiado*, e isso causa grande vetor do lado normal do coração para o lado hiper-

trofiado, que permanece com forte carga positiva. Assim, o eixo se desvia em direção ao ventrículo hipertrofiado.

**Análise Vetorial do Desvio de Eixo para a Esquerda em Decorrência da Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo.** A Figura 12-12 mostra as três derivações eletrocadiográficas bipolares padronizadas dos membros. A análise vetorial demonstra desvio à esquerda do eixo, apontando na direção de −15°. Esse é um eletrocardiograma típico, causado pelo aumento de massa muscular do ventrículo esquerdo. Nesse caso, o desvio do eixo foi causado por *hipertensão* (alta pressão sanguínea arterial), que fez o ventrículo esquerdo se hipertrofiar para poder bombear sangue contra a pressão arterial sistêmica elevada. Ocorre quadro semelhante de desvio do eixo para a esquerda quando o ventrículo esquerdo se hipertrofia, como resultado de *estenose valvar aórtica*, *regurgitação valvar aórtica* ou várias *condições cardíacas congênitas*, nas quais o ventrículo esquerdo aumenta, enquanto o ventrículo direito permanece com tamanho relativamente normal.

**Análise Vetorial do Desvio de Eixo para a Direita em Decorrência da Hipertrofia do Ventrículo Direito.** O eletrocardiograma da Figura 12-13 mostra desvio acentuado do eixo para a direita, para eixo elétrico de 170°, que é 111° à direita do eixo ventricular médio do QRS de 59°. O desvio do eixo para a direita, mostrado nessa figura, foi causado por hipertrofia do ventrículo direito, resultante de *estenose valvar pulmonar congênita*. O desvio do eixo para a direita também pode ocorrer em outras condições cardíacas congênitas, causadoras de hipertrofia do ventrículo direito, como a *tetralogia de Fallot* e o *defeito do septo interventricular*.

**Bloqueio de Ramo Causa Desvio de Eixo.** Normalmente, as paredes laterais dos dois ventrículos se despolarizam quase ao mesmo instante, porque os ramos esquerdo e direito do sistema de Purkinje transmitem o impulso cardíaco, de forma quase simultânea, para as duas paredes ventriculares. Como resultado, os potenciais gerados pelos dois ventrículos (nos dois lados opostos do coração) quase se neutralizam mutuamente. Mas, se um dos maiores ramos dos feixes estiver bloqueado, o impulso cardíaco se espalhará pelo ventrículo normal muito antes do que pelo outro. Assim, a despolarização dos dois ventrículos fica muito longe de ser simultânea, e os potenciais de despolarização não se neutralizam mutuamente. Como consequência, ocorre desvio do eixo como se segue.

**Análise Vetorial do Desvio do Eixo para a Esquerda no Bloqueio de Ramo Esquerdo.** Quando o ramo esquerdo é bloqueado, a despolarização cardíaca se espalha pelo ventrículo direito com rapidez duas ou três vezes maior que pelo ventrículo esquerdo. Consequentemente, grande porção do ventrículo esquerdo permanece polarizada por até 0,1 segundo após o ventrículo direito ter sido totalmente despolarizado. Assim, o ventrículo direito passa a ser eletronegativo, enquanto o ventrículo esquerdo permanece eletropositivo durante a maior parte do processo de despolarização, e um grande vetor se projeta do ventrículo direito na direção do ventrículo esquerdo. Em outras palavras, ocorre desvio acentuado do eixo para a esquerda, de cerca de −50°, porque a extremidade positiva do vetor aponta na direção do ventrículo esquerdo. Isso é mostrado na Figura 12-14, que apresenta um típico desvio do eixo para a esquerda, resultante de bloqueio do ramo esquerdo.

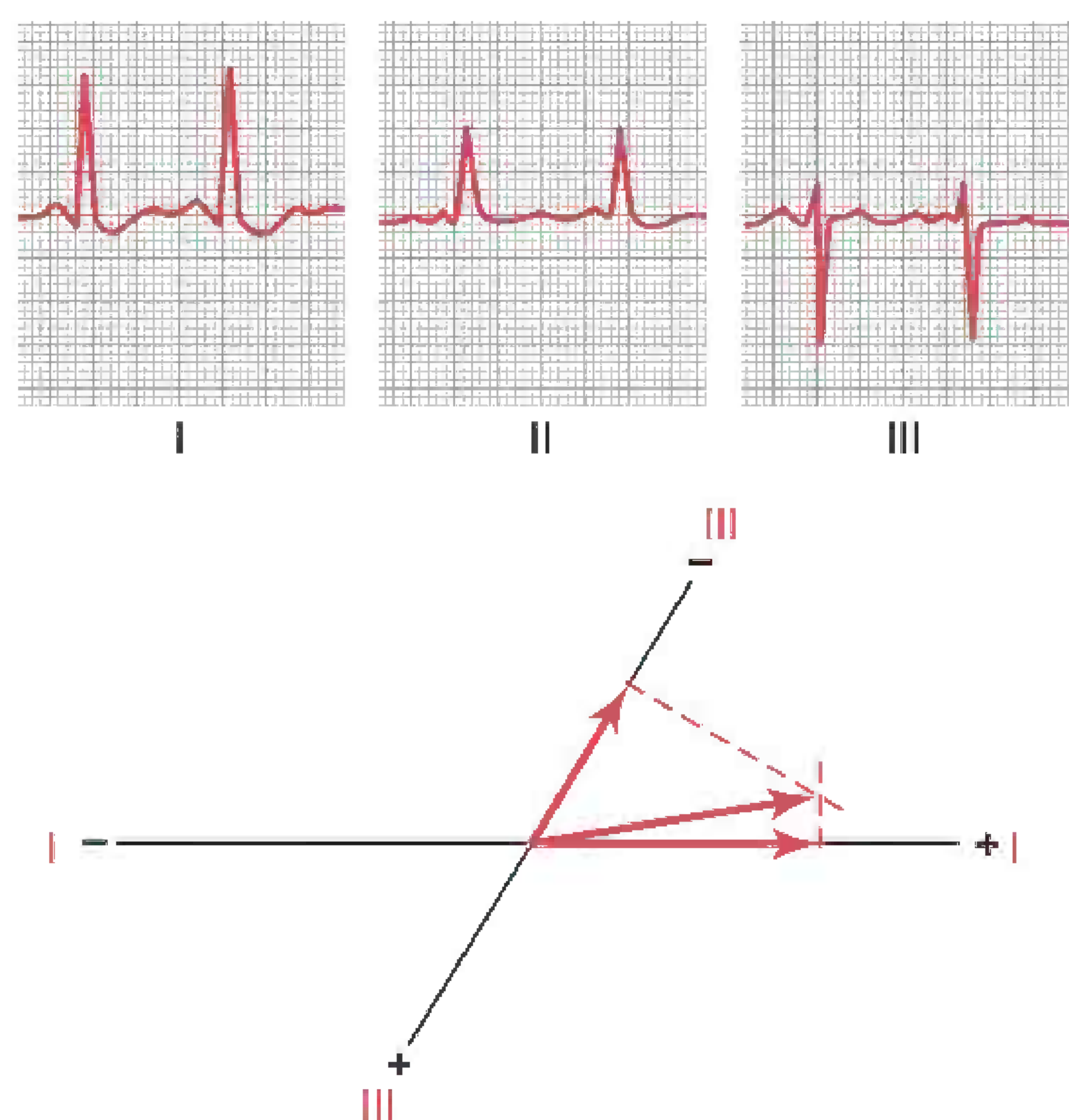



**Figura 12-12** Desvio do eixo para a esquerda em um ***coração hipertenso*** *(**ventrículo esquerdo hipertrófico**)*. Note também o complexo QRS discretamente alargado.

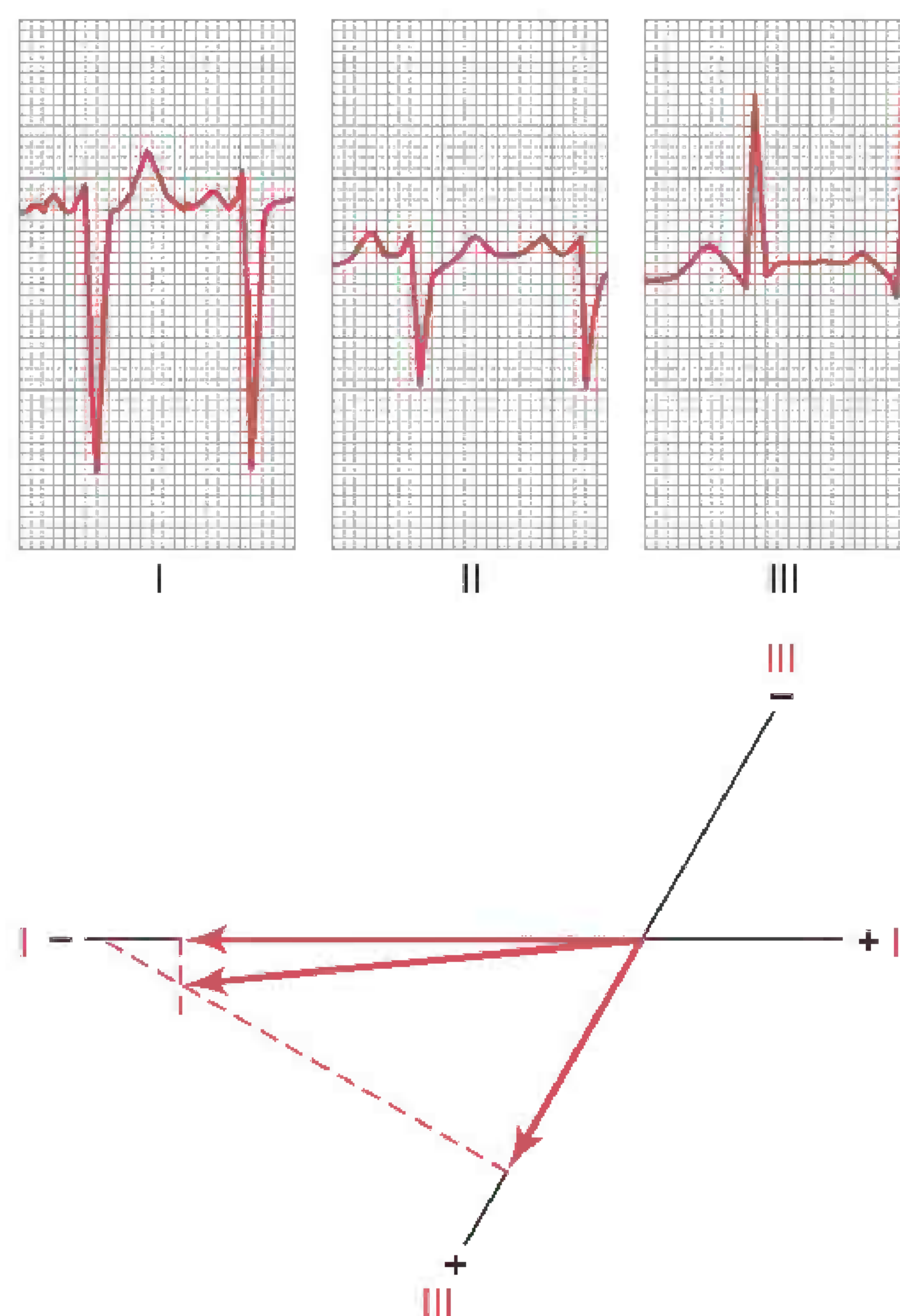



**Figura 12-13** Eletrocardiograma de alta voltagem em estenose de *valva pulmonar congênita com **hipertrofia ventricular direita***. Também podem ser vistos o intenso desvio do eixo para a direita e o complexo QRS discretamente prolongado.

Além do desvio do eixo, devido à lentidão da condução do impulso quando o sistema de Purkinje está bloqueado, a duração do complexo QRS é muito prolongada, em decorrência da extrema lentidão da despolarização no lado afetado do coração. Pode-se ver isso ao notar a largura excessiva das ondas QRS na Figura 12-14. Isso é discutido com mais detalhes adiante, neste capítulo. Esse complexo QRS extremamente prolongado diferencia o bloqueio de ramo do desvio causado por hipertrofia.

**Análise Vetorial do Desvio do Eixo para a Direita no Bloqueio de Ramo Direito.** Quando o ramo direito é bloqueado, o ventrículo esquerdo é despolarizado muito mais rápido que o ventrículo direito; então, o lado esquerdo dos ventrículos fica eletronegativo até 0,1 segundo antes do direito. Assim, se desenvolve grande vetor, com sua extremidade negativa na direção do ventrículo esquerdo e sua extremidade positiva na direção do ventrículo direito. Em outras palavras, ocorre intenso desvio do eixo para a direita. Na Figura 12-15, é mostrado um desvio de eixo para a direita causado por bloqueio do ramo direito, e seu vetor é analisado, nessa mesma figura, com eixo de cerca de 105°, no lugar dos 59° normais, e complexo QRS alargado, decorrente da condução lenta.

## Condições que Causam Voltagens Anormais do Complexo QRS

### Voltagem Aumentada nas Derivações Bipolares Padronizadas dos Membros

Em condições normais, as voltagens nas três derivações bipolares padronizadas dos membros, medidas do pico da onda R ao fundo da onda S, variam entre 0,5 e 2,0 milivolts, com a derivação III usualmente registrando a voltagem mínima, e a derivação II, a máxima. Entretanto, essas relações não são invariáveis, mesmo para o coração normal. Em geral, quando a soma das voltagens de todos os complexos QRS nas três derivações padrão é maior que 4 milivolts, considera-se que o paciente apresenta eletrocardiograma de alta voltagem.

Com muita frequência a causa dos complexos QRS de alta voltagem é o aumento da massa muscular do coração que usualmente resulta de *hipertrofia do músculo* em resposta à carga excessiva sobre uma parte do coração ou a outra. Por exemplo, o ventrículo direito se hipertrofia quando tem de bombear sangue por valva pulmonar estenosada, e o ventrículo esquerdo se hipertrofia nos casos de hipertensão arterial. A quantidade aumentada de músculo provoca geração de quantidade aumentada de eletricidade em volta do coração. Como resultado, os potenciais elétricos, registrados nas derivações eletrocardiográficas, são muito maiores que os normais, como mostrado nas Figuras 12-12 e 12-13.

### Voltagem Diminuída no Eletrocardiograma

**Voltagem Diminuída Causada por Miopatia Cardíaca.** Uma das causas mais comuns de voltagem diminuída do complexo QRS é série de *antigos infartos miocárdicos* que resultam em *massa muscular diminuída*. Isso também faz com que a onda de despolarização se espalhe de forma lenta pelos ventrículos e impeça que grandes porções do coração fiquem maciçamente despolarizadas ao mesmo tempo. Consequentemente, essa condição causa alargamento do complexo QRS, além da diminuição de voltagem. A Figura 12-16 mostra típico eletrocardiograma de baixa voltagem com alargamento do complexo QRS, que é comum após múltiplos infartos miocárdicos pequenos terem causado atrasos locais da condução de impulso e voltagens reduzidas, devido à perda de massa muscular dos ventrículos.

**Voltagem Diminuída Causada por Condições Circundantes do Coração.** Uma das causas mais importantes de voltagem diminuída nas derivações eletrocardiográficas é a presença de *líquido no pericárdio*. Como o líquido extracelular conduz as correntes elétricas com muita

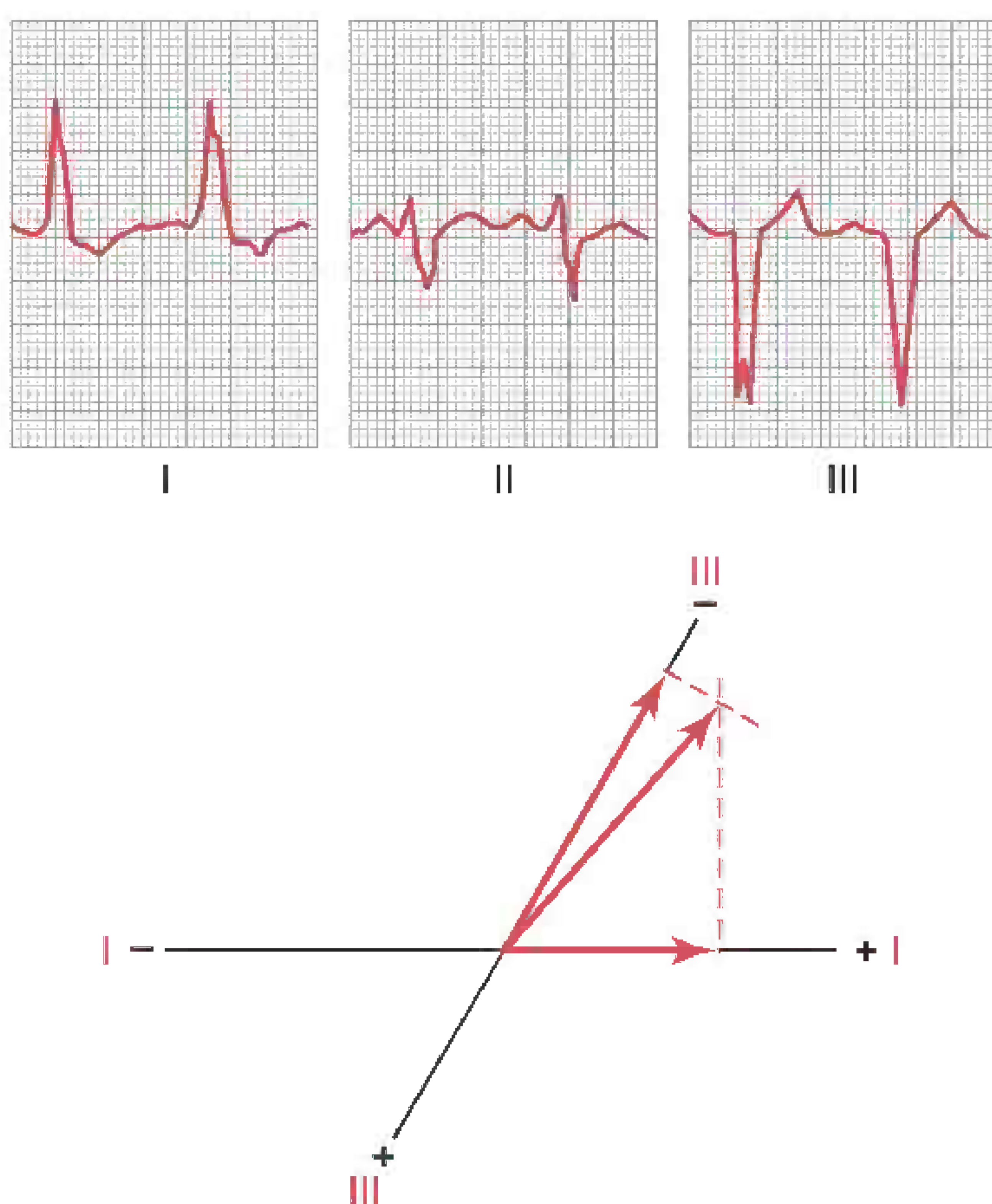



**Figura 12-14** Desvio do eixo para a esquerda causado por *bloqueio do ramo esquerdo*. Note também o complexo QRS muito prolongado.

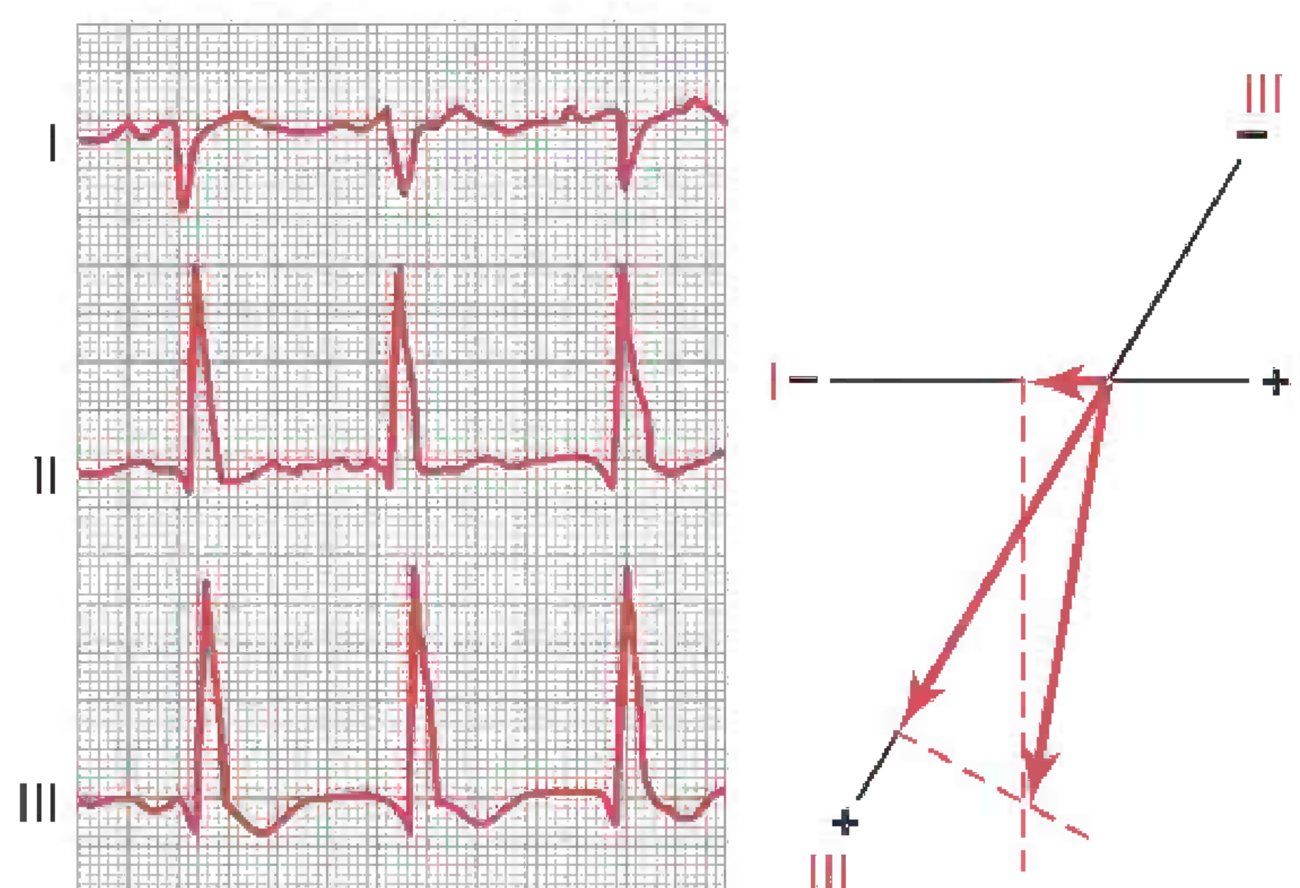



**Figura 12-15** Desvio do eixo para a direita causado por *bloqueio do ramo direito*. Note também o complexo QRS muito prolongado.

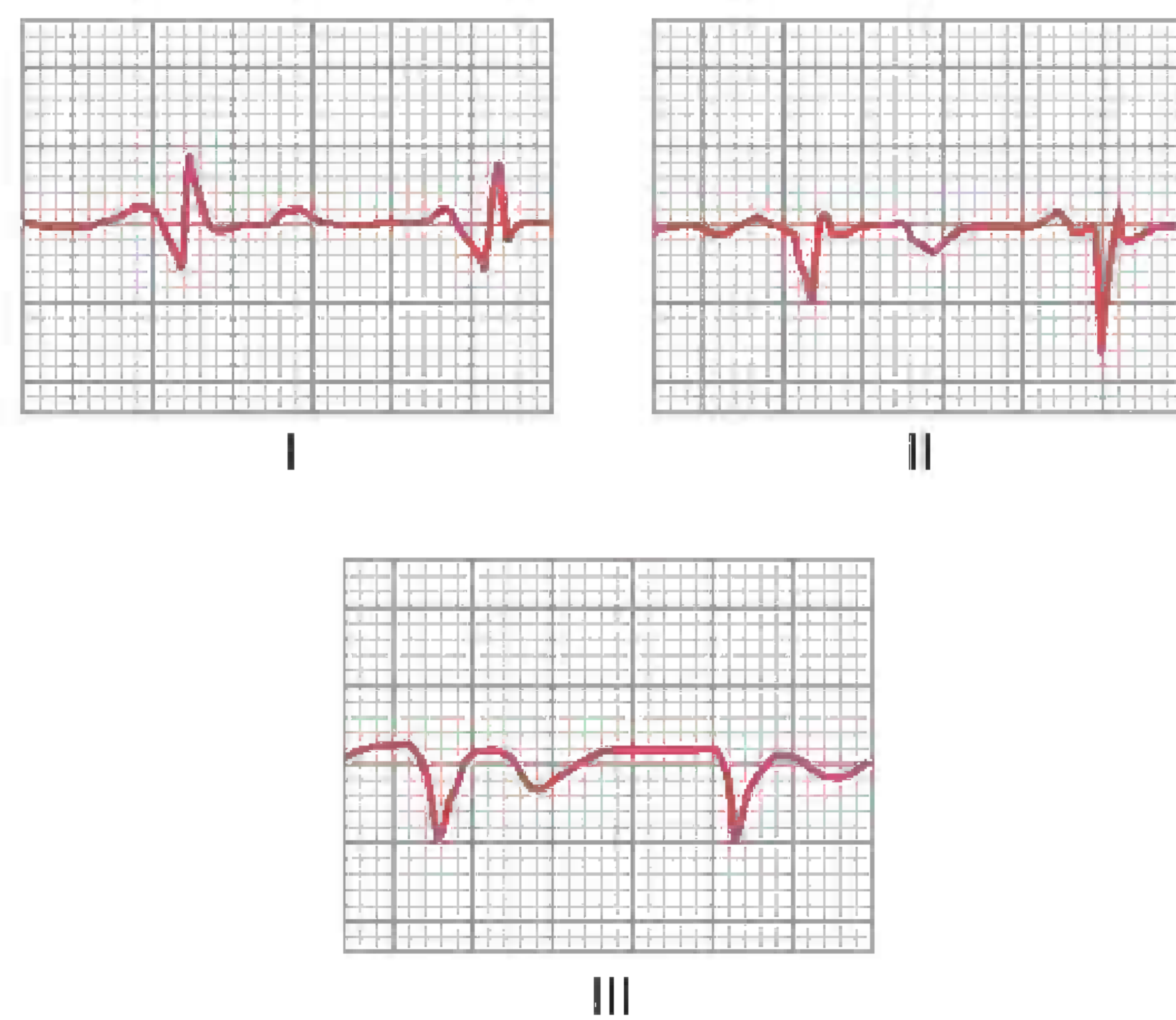



**Figura 12-16** Eletrocardiograma de baixa voltagem secundário à lesão local dos ventrículos, causada por *infarto miocárdico prévio*.

facilidade, grande proporção da eletricidade gerada pelo coração é conduzida de uma parte do coração para a outra pelo líquido pericárdico. Assim, essa efusão efetivamente produz "curto-circuito" dos potenciais elétricos cardíacos, diminuindo as voltagens eletrocardiográficas que atingem as superfícies externas do corpo. O *derrame pleural* menos frequentemente também pode criar "curto-circuito" da eletricidade em volta do coração, de modo que as voltagens na superfície do corpo e nos eletrocardiogramas fiquem diminuídas.

O *enfisema pulmonar* pode diminuir os potenciais eletrocardiográficos, mas por razão diferente do derrame pericárdico. No enfisema pulmonar, a condução da corrente elétrica pelos pulmões é muito diminuída por causa da quantidade excessiva de ar nos pulmões. Além disso, a cavidade torácica aumenta, e os pulmões tendem a envolver o coração em maior grau que o normal. Como resultado, os pulmões agem como isolante para impedir a dispersão da voltagem elétrica cardíaca para a superfície do corpo, e isso produz potenciais eletrocardiográficos diminuídos nas várias derivações.

## Padrões Prolongados e Bizarros do Complexo QRS

### Complexo QRS Prolongado como Resultado de Hipertrofia ou Dilatação Cardíaca

O complexo QRS perdura enquanto a despolarização continua a se espalhar pelos ventrículos — isto é, enquanto parte dos ventrículos está despolarizada e o restante ainda está polarizado. Por conseguinte, a *condução prolongada* do impulso pelos ventrículos sempre causa o prolongamento do complexo QRS. Esse prolongamento em geral ocorre quando um ou ambos os ventrículos estão hipertrofiados ou dilatados em virtude do percurso mais longo que o impulso tem de percorrer. O complexo QRS normal dura de 0,06 a 0,08 segundo, enquanto, na hipertrofia ou dilatação do ventrículo direito ou esquerdo, o complexo QRS pode estar prolongado por até 0,09 a 0,12 segundo.

### Complexo QRS Prolongado Decorrente de Bloqueio do Sistema de Purkinje

Quando as fibras de Purkinje são bloqueadas, o impulso cardíaco deve ser conduzido pelo músculo ventricular, em vez de pela via do sistema de Purkinje. Isso diminui a velocidade da condução do impulso a cerca de um terço do normal. Assim, quando ocorre bloqueio completo de um dos ramos, a duração do complexo QRS usualmente aumenta para 0,14 segundo ou ainda mais.

Em geral, o complexo QRS é considerado anormalmente longo quando dura mais de 0,09 segundo; quando ele dura mais de 0,12 segundo, o prolongamento é quase certamente causado por bloqueio patológico em algum ponto do sistema de condução ventricular, como mostrado nos eletrocardiogramas de bloqueio de ramo, nas Figuras 12-14 e 12-15.

### Condições que Causam Complexos QRS Bizarros

Padrões bizarros do complexo QRS, na maioria das vezes, são causados por duas condições: (1) destruição do músculo cardíaco em várias áreas do sistema ventricular, com substituição desse músculo por tecido cicatricial, e (2) múltiplos bloqueios pequenos e locais da condução do impulso em vários pontos do sistema de Purkinje. Como resultado, a condução do impulso cardíaco passa a ser irregular, causando rápidas inversões das voltagens e desvios de eixo. Isso geralmente causa picos duplos ou até mesmo triplos em algumas das derivações eletrocardiográficas, como as mostradas na Figura 12-14.

## Corrente de Lesão

Muitas anormalidades cardíacas distintas, em especial as que lesam o próprio músculo cardíaco, fazem com que, em geral, parte do coração permaneça parcial ou totalmente *despolarizada durante todo o tempo*. Quando isso ocorre, a corrente flui entre as áreas despolarizadas por patologias e as normalmente polarizadas, mesmo entre os batimentos cardíacos. Essa condição é referida como *corrente de lesão*. Note principalmente que *a parte lesada do coração é negativa, porque essa é a parte que é despolarizada e lança cargas negativas nos líquidos circundantes, enquanto a polaridade do resto do coração é neutra ou positiva*.

Algumas anormalidades causadoras de corrente de lesão são (1) *trauma mecânico*, que, às vezes, faz com que as membranas celulares permaneçam tão permeáveis que não permitem que ocorra a repolarização; (2) *processos infecciosos* que lesam as membranas musculares; e (3) *isquemia de áreas do músculo cardíaco, causada por oclusões coronarianas locais*, que é de longe a causa mais comum de corrente de lesão no coração. Durante a isquemia, nutrientes suficientes no sangue coronariano não ficam disponíveis para o músculo cardíaco para manter a polarização normal das membranas celulares.

## Efeito da Corrente de Lesão no Complexo QRS

Na Figura 12-17, pequena área na base do ventrículo esquerdo foi recentemente infartada (perda do fluxo sanguíneo coronariano). Assim, durante o intervalo T-P — isto é, quando o músculo ventricular normal está totalmente polarizado —, ainda flui uma corrente *negativa* anormal da área infartada na base do ventrículo esquerdo e que se espalha para o restante dos ventrículos.

O vetor dessa "corrente de lesão", como mostrado no primeiro coração na Figura 12-17, está na direção de cerca de 125°, com a base do vetor, a *extremidade negativa*, voltada para o músculo lesado. Como mostrado na parte inferior da figura, mesmo antes do início do complexo QRS, *esse vetor produz registro inicial na derivação I abaixo da linha de potencial zero*, porque o vetor projetado da corrente de lesão na derivação I aponta na direção da extremidade negativa do eixo da derivação I. Na derivação II, o registro é acima da linha porque o vetor projetado aponta de forma predominante para a extremidade positiva da derivação. Na derivação III, o vetor projetado aponta na mesma direção que a extremidade positiva da derivação III, de modo que o registro é positivo. Além disso, como o vetor fica quase exatamente na direção do eixo da derivação III, a voltagem da corrente de lesão na derivação III é muito maior que nas derivações I ou II.

À medida que o coração continua em seu processo normal de despolarização, o septo é despolarizado primeiro; em seguida, a despolarização se espalha para baixo, em direção ao ápice, e para trás, em direção às bases dos ventrículos. A última porção dos ventrículos a ser totalmente despolarizada é a base do ventrículo direito, porque a base do ventrículo esquerdo já está total e permanentemente despolarizada. Por análise vetorial, os estágios sucessivos da geração do eletrocardiograma, pela propagação da onda de despolarização pelos ventrículos, podem ser construídos graficamente, como demonstrados na parte inferior da Figura 12-17.

Quando o coração fica totalmente despolarizado, ao final do processo de despolarização (como observado no estágio próximo ao final, na Fig. 12-17), todo o músculo ventricular está no estado negativo. Portanto, nesse instante do eletrocardiograma, nenhuma corrente flui dos ventrículos para os eletródios do eletrocardiógrafo, porque agora tanto o músculo cardíaco lesado como o músculo que se contrai estão despolarizados.

Depois, à medida que ocorre a repolarização, todo o coração por fim se repolariza, exceto a área de despolarização permanente, na base lesada do ventrículo esquerdo. Assim, a repolarização produz o reaparecimento da corrente de lesão em todas as derivações, como mostrado na extrema direita da Figura 12-17.

## O Ponto J — O Potencial de Referência Zero para Analisar Corrente de Lesão

Pode-se pensar que os eletrocardiógrafos, para registro dos eletrocardiogramas, poderiam determinar quando não existe corrente fluindo em torno do coração. Entretanto, muitas correntes extras existem no corpo, como correntes decorrentes dos "potenciais da pele" e das diferenças de concentrações iônicas nos diferentes líquidos do corpo. Assim, quando dois eletródios são conectados entre os braços ou entre um braço e uma perna, essas correntes extras fazem com que seja impossível predeterminar o nível exato de referência zero no eletrocardiograma.

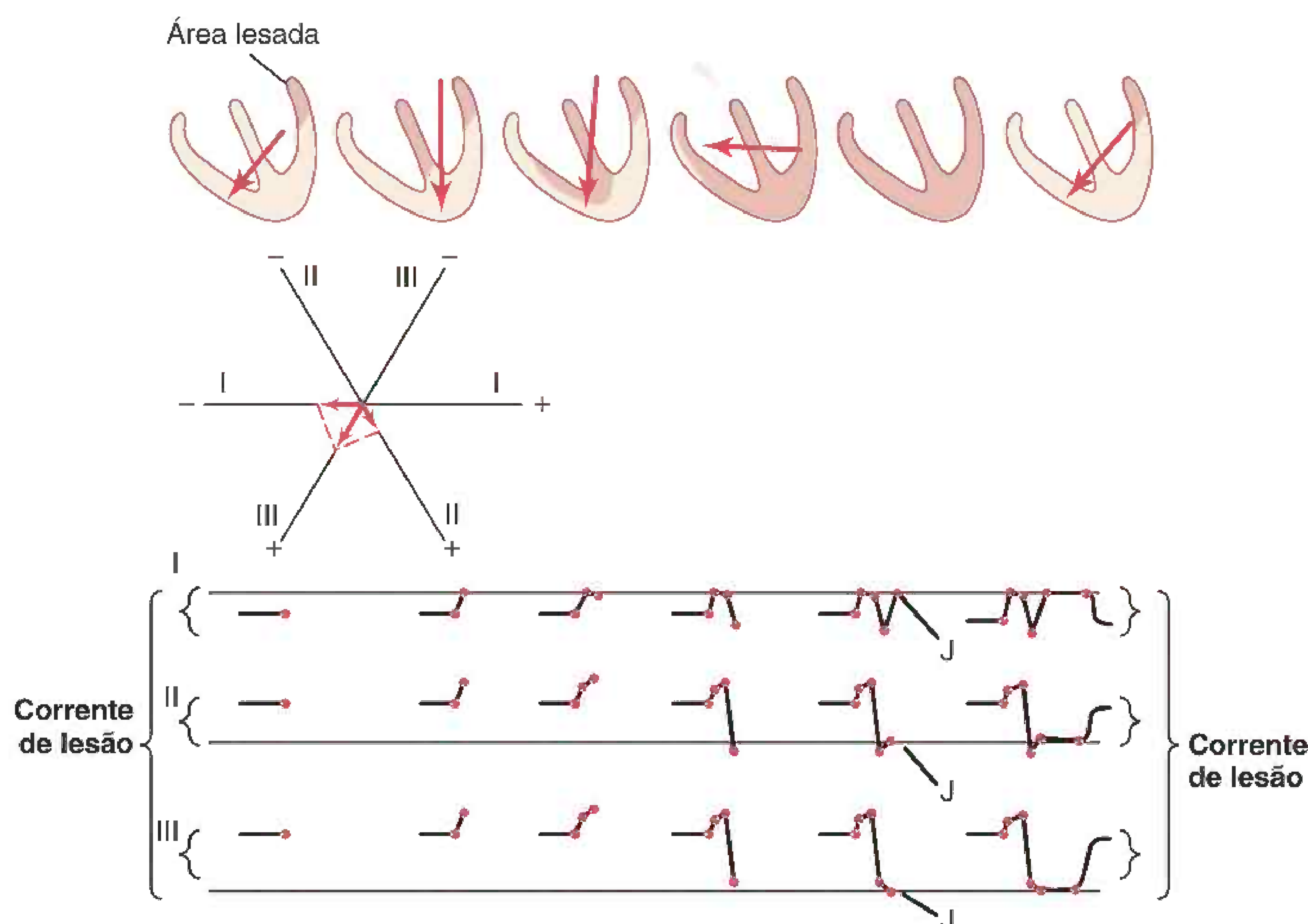



**Figura 12-17** Efeito da corrente de lesão no eletrocardiograma.

Por essas razões, o procedimento seguinte deve ser usado para determinar o nível de potencial zero: primeiro, verifica-se *o ponto exato em que a onda de despolarização acaba de completar sua passagem pelo coração*, o que ocorre ao final do complexo QRS. Exatamente nesse ponto, todas as partes dos ventrículos se tornaram despolarizadas, incluindo tanto as partes lesadas como as normais; assim, não existe fluxo de corrente em volta do coração. Mesmo a corrente de lesão desaparece nesse ponto. Assim, o potencial do eletrocardiograma nesse instante está no zero. Esse ponto é conhecido como ponto "J" no eletrocardiograma, como mostrado na Figura 12-18.

Então, para análise do eixo elétrico do potencial de lesão, causado pela corrente de lesão, é traçada uma linha horizontal no eletrocardiograma para cada derivação no nível do ponto J. Essa linha horizontal é o *nível de potencial zero* no eletrocardiograma, referência para a medida de todos os potenciais causados por correntes de lesão.

**Uso do Ponto J para Determinar o Eixo do Potencial de Lesão.** A Figura 12-18 mostra eletrocardiogramas (derivações I e III) de coração lesado. Ambos os registros mostram potenciais de lesão. Em outras palavras, o ponto J de cada um desses eletrocardiogramas não está na mesma linha que o segmento T-P. Na figura, foi traçada uma linha horizontal passando pelo ponto J para representar o nível de voltagem zero em cada um desses registros. O potencial de lesão em cada derivação é a diferença entre a voltagem do eletrocardiograma, imediatamente antes do aparecimento da onda P, e o nível de voltagem zero, determinado pelo ponto J. Na derivação I, a voltagem registrada do potencial de lesão está acima do nível de potencial zero e é, portanto, positiva. Ao contrário, na derivação III, o potencial de lesão está abaixo do nível de voltagem zero e, portanto, é negativo.

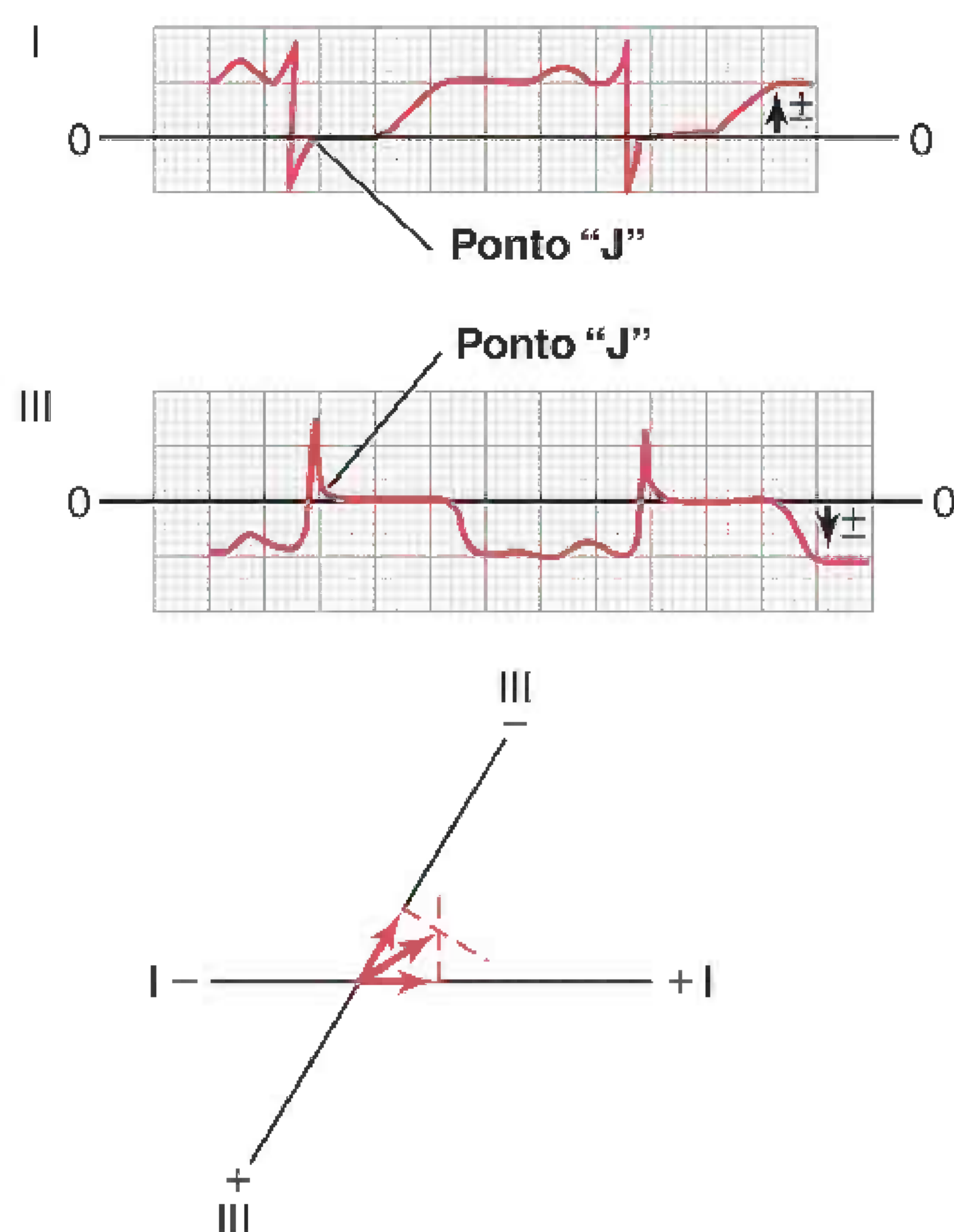



**Figura 12-18** Ponto J como potencial de referência zero dos eletrocardiogramas nas derivações I e III. Também, na parte inferior da figura, é mostrado o método para determinar o eixo do potencial de lesão.

Na parte superior da Figura 12-18, estão representados nas coordenadas dessas derivações os respectivos potenciais de lesão nas derivações I e III, e o vetor resultante do potencial de lesão para toda a massa muscular ventricular é determinado por análise vetorial como descrito. Nesse caso, o vetor resultante se estende do lado direito dos ventrículos, na direção esquerda, e ligeiramente para cima, com eixo de cerca de −30°. Se esse vetor para o potencial de lesão for colocado diretamente sobre os ventrículos, *a extremidade negativa do vetor apontará na direção da área permanentemente despolarizada e "lesada" dos ventrículos*. No exemplo mostrado na Figura 12-18, a área lesada estaria na parede lateral do ventrículo direito.

Obviamente, essa análise é complexa. Entretanto, é essencial que o estudante retorne a ela até entendê-la completamente. Nenhum outro aspecto da análise eletrocardiográfica é mais importante.

## Isquemia Coronariana como Causa do Potencial de Lesão

A insuficiência do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco diminui o metabolismo das células musculares por três processos: (1) falta de oxigênio, (2) acúmulo excessivo de dióxido de carbono e (3) falta de nutrientes. Consequentemente, a repolarização das membranas musculares não pode ocorrer nas áreas de isquemia coronariana grave. Em geral, o músculo cardíaco não morre porque o fluxo de sangue é suficiente para manter a vida do músculo, ainda que não seja suficiente para permitir a repolarização de suas membranas. Enquanto esse estado persistir, um potencial de lesão continua a fluir durante o tempo diastólico (o segmento T-P) de cada ciclo cardíaco.

Ocorre isquemia extrema do músculo cardíaco depois de oclusão coronária, e forte corrente de lesão flui da área infartada dos ventrículos durante o intervalo T-P entre os batimentos cardíacos, como mostrado nas Figuras 12-19 e 12-20. Assim, um dos aspectos diagnósticos mais importantes dos eletrocardiogramas registrados após trombose coronariana aguda é a corrente de lesão.

**Infarto Agudo da Parede Anterior.** A Figura 12-19 mostra o eletrocardiograma nas três derivações bipolares padronizadas dos membros e em uma derivação torácica (derivação $V_2$), registrado em paciente com infarto agudo da parede anterior do miocárdio. O aspecto diagnóstico mais importante desse eletrocardiograma é o grande potencial de lesão na derivação torácica $V_2$. Se for traçada a linha horizontal do potencial zero pelo ponto J nesse eletrocardiograma, será encontrado um forte potencial de lesão *negativo* durante o intervalo T-P, significando que o eletródio torácico na parte anterior do coração está em área de potencial fortemente negativo. Em outras palavras, a extremidade negativa do vetor do potencial de lesão nesse coração está contra a parede torácica anterior. Isso significa que a corrente de lesão está emanando da parede anterior dos ventrículos, o que diagnostica essa condição como *infarto da parede anterior*.

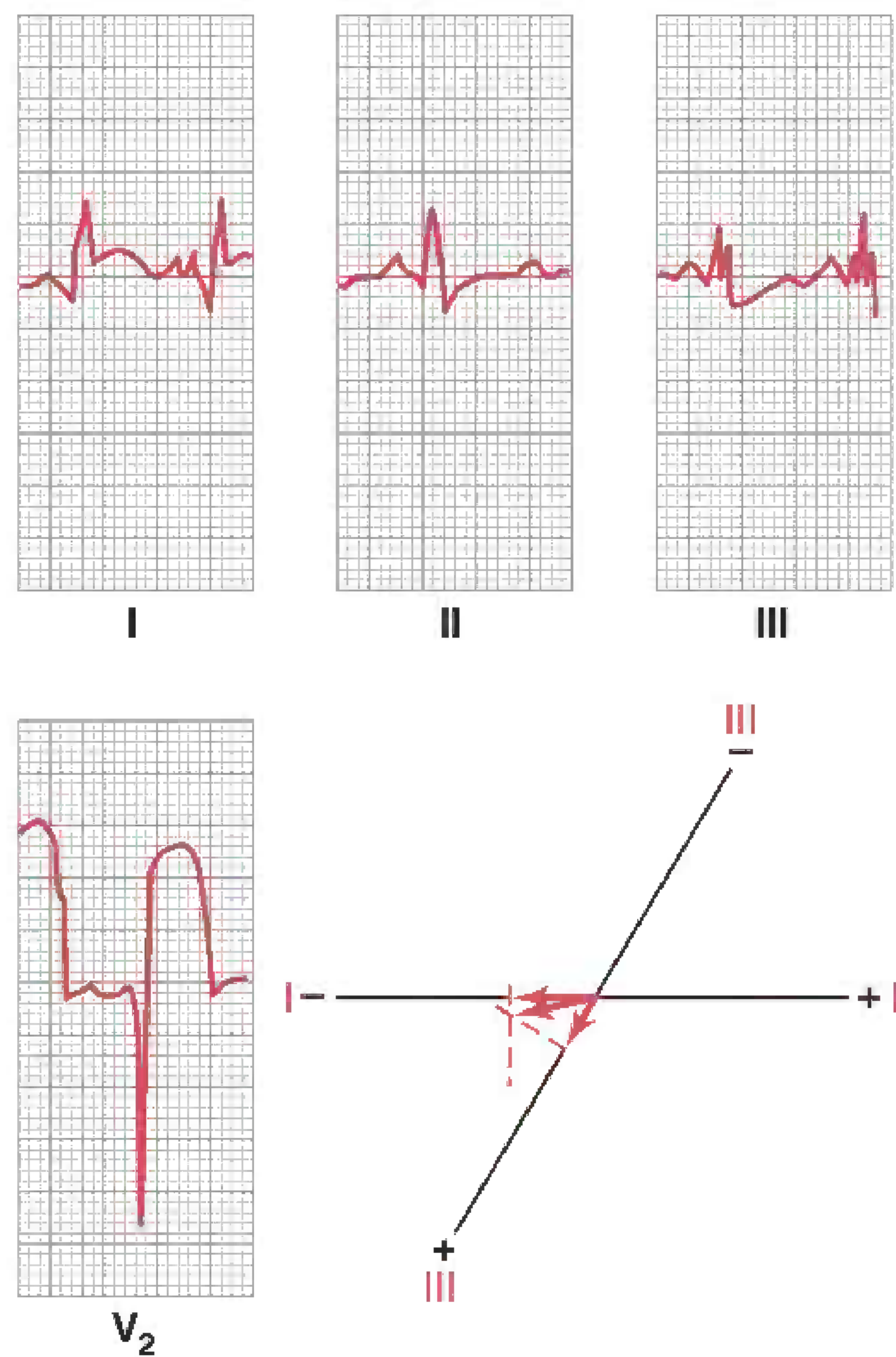



**Figura 12-19** Corrente de lesão em ***infarto agudo da parede anterior***. Note o intenso potencial de lesão na derivação $V_2$.

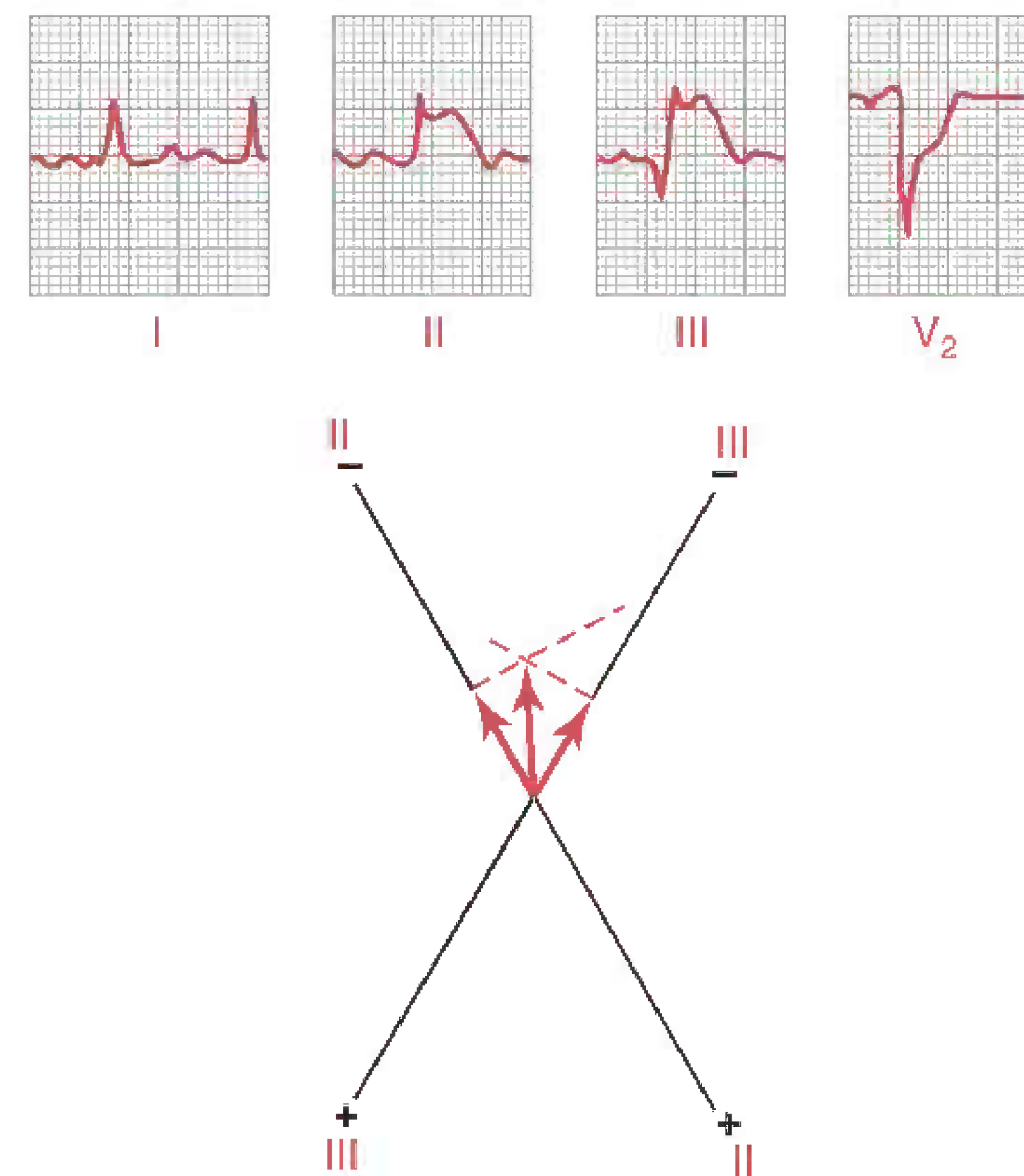



**Figura 12-20** Potencial de lesão em ***infarto agudo da parte apical da parede posterior***.

Analisando-se os potenciais de lesão, nas derivações I e III, encontra-se um potencial negativo na derivação I e um potencial positivo na derivação III. Isso significa que o vetor resultante do potencial de lesão no coração está em cerca de +150°, com a extremidade negativa apontando para o ventrículo esquerdo e a extremidade positiva apontando para o ventrículo direito. Portanto, nesse eletrocardiograma em particular, a corrente de lesão está vindo principalmente do ventrículo esquerdo e da parede anterior do coração. Assim, conclui-se que esse infarto da parede anterior quase certamente foi causado por trombose do ramo descendente anterior da artéria coronária esquerda.

**Infarto da Parede Posterior.** A Figura 12-20 mostra as três derivações bipolares padrão dos membros e uma derivação torácica (derivação $V_2$) de paciente com infarto da parede posterior. O principal aspecto diagnóstico desse eletrocardiograma está também na derivação torácica. Se for traçada uma linha de referência de potencial zero pelo ponto J nessa derivação, fica de pronto aparente que, durante o intervalo T-P, o potencial da corrente de lesão é positivo. Isso significa que a extremidade positiva do vetor está na direção da parede torácica anterior, e a extremidade negativa (extremidade lesada do vetor) aponta para fora da parede torácica. Em outras palavras, a corrente de lesão está vindo da parte de trás do coração, oposta à parede torácica anterior, que é a razão para que esse tipo de eletrocardiograma seja a base para diagnosticar infarto da parede posterior.

Se forem analisados os potenciais de lesão nas derivações II e III da Figura 12-20, estará aparente que o potencial de lesão é negativo em ambas as derivações. Por análise vetorial, como mostrado na figura, vê-se que o vetor resultante do potencial de lesão é de cerca de –95°, com a extremidade negativa apontando para baixo e a extremidade positiva apontando para cima. Assim, devido ao fato de o infarto, como indicado na derivação torácica, se encontrar na parede posterior do coração e, como indicado pelos potenciais de lesão nas derivações II e III, estar na porção apical do coração, infere-se que esse infarto está perto do ápice, na parede posterior do ventrículo esquerdo.

**Infarto em Outras Partes do Coração.** Pelos mesmos procedimentos demonstrados nas discussões anteriores dos infartos das paredes anterior e posterior, é possível determinar o local de qualquer área infartada causadora de corrente de lesão, independentemente de qual parte do coração está envolvida. Fazendo tais análises vetoriais, deve ser lembrado que *a extremidade positiva do vetor do potencial de lesão aponta na direção do músculo cardíaco normal, e a extremidade negativa aponta na direção da porção lesada do coração que está gerando a corrente de lesão.*

**Recuperação da Trombose Coronariana Aguda.** A Figura 12-21 mostra a derivação torácica $V_3$ de paciente com infarto agudo de parede posterior, demonstrando as variações no eletrocardiograma a partir do dia do ataque, 1 semana depois, 3 semanas depois e, finalmente, 1 ano depois. Por esse eletrocardiograma, pode-se ver que o potencial de lesão é forte, imediatamente após o ataque agudo (segmento T-P deslocado positivamente em relação ao segmento S-T). Entretanto, após cerca de 1 semana, o potencial de lesão diminuiu consideravelmente e, depois de 3 semanas, não existe mais. Depois disso, o eletrocardiograma não se altera muito durante o ano seguinte. Esse é o padrão usual de recuperação de infarto agudo do miocárdio de grau moderado, mostrando que o *novo fluxo sanguíneo coronariano colateral* se desen-

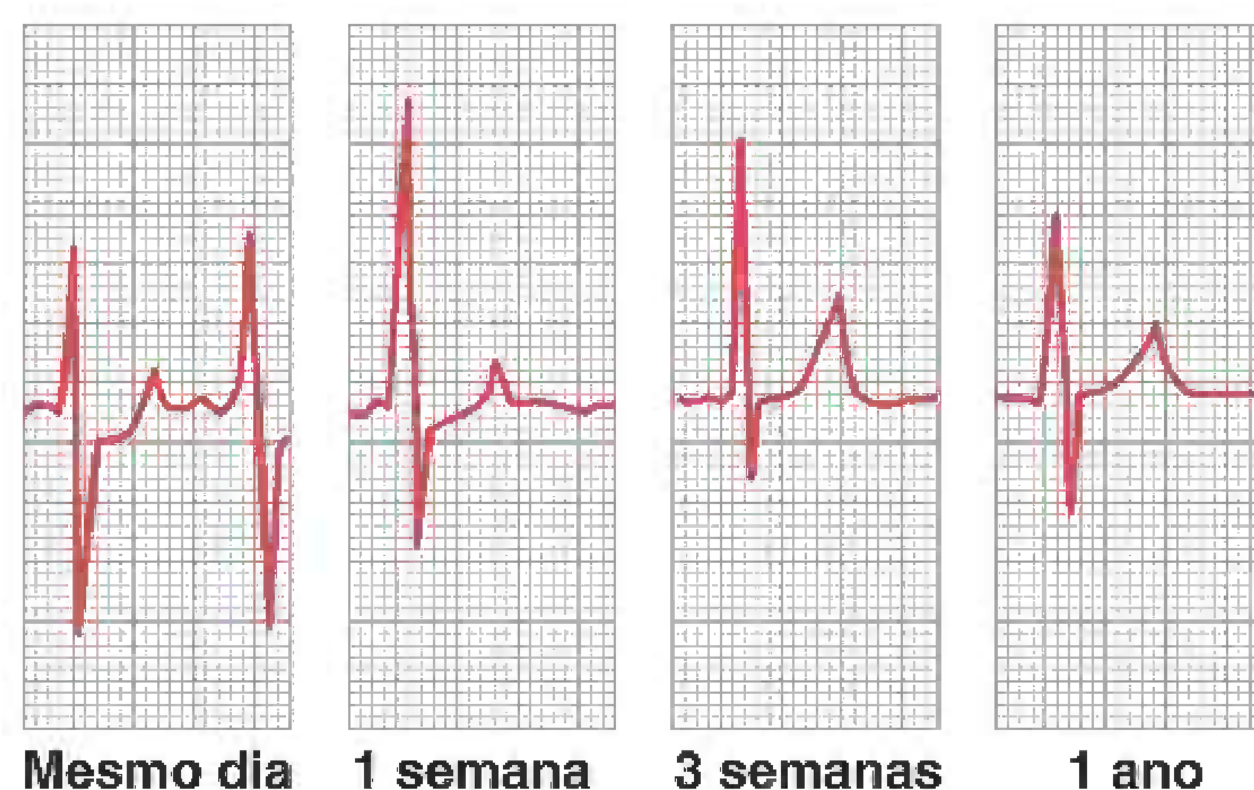



**Figura 12-21** Recuperação do miocárdio após ***infarto moderado da parede posterior***, mostrando o desaparecimento do potencial de lesão que está presente no primeiro dia depois do infarto e ainda presente, de forma discreta, após 1 semana.

volve o suficiente para restabelecer nutrição apropriada para a maior parte da área infartada.

Inversamente, em alguns pacientes com infarto do miocárdio, a área infartada nunca volta a desenvolver um aporte sanguíneo coronariano adequado. Geralmente, parte do músculo cardíaco morre, mas se o músculo não morrer ele continuará a mostrar um potencial de lesão enquanto a isquemia persistir, particularmente durante o exercício, quando o coração está sobrecarregado.

**Infarto Miocárdico Antigo Recuperado.** A Figura 12-22 mostra as derivações I e III depois *de infarto anterior* e as derivações I e III depois de *infarto posterior*, cerca de 1 ano depois do ataque agudo. Os registros mostram o que poderiam ser chamadas de configurações "ideais" do complexo QRS nesses tipos de infarto miocárdico recuperado. Em geral, desenvolve-se a onda Q no início do complexo QRS na derivação I no infarto anterior por causa da perda de massa muscular na parede anterior do ventrículo esquerdo, ao passo que, no infarto posterior, a onda Q se desenvolve na derivação III pela perda de músculo na parte apical posterior do ventrículo.

Essas configurações não são certamente encontradas em todos os casos de infarto cardíaco antigo. Perda local de músculo e pontos locais de bloqueio na condução do sinal cardíaco podem causar padrões de QRS muito bizarros (p. ex., ondas Q especialmente proeminentes), voltagem reduzida e alargamento do QRS.

**Corrente de Lesão na Angina *Pectoris*.** "Angina *pectoris*" significa dor vinda do coração, sentida nas regiões peitorais do tórax superior. Essa dor usualmente se irradia para o lado esquerdo do pescoço e para baixo, no braço esquerdo. Tipicamente, a dor é causada por isquemia moderada do coração. Em geral, a dor não é sentida enquanto a pessoa está em repouso, mas logo que ela sobrecarrega o coração a dor aparece.

Às vezes, aparece potencial de lesão no eletrocardiograma durante uma crise grave de angina *pectoris*, porque a insuficiência coronariana passa a ser suficientemente intensa para impedir a repolarização adequada de algumas áreas do coração durante a diástole.

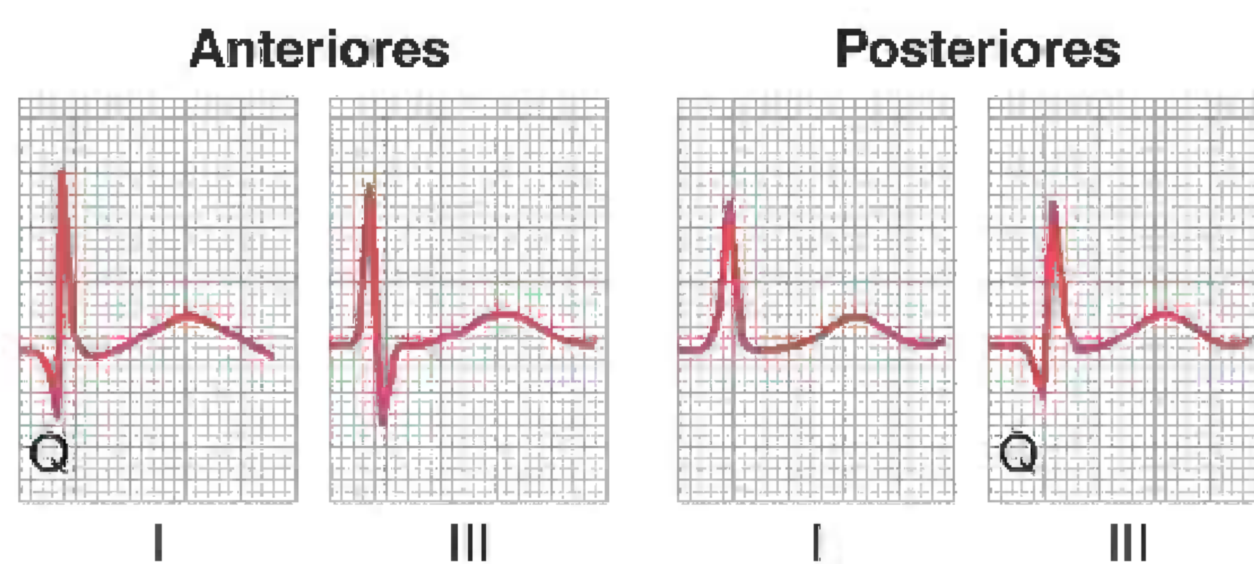



**Figura 12-22** Eletrocardiogramas de infarto das paredes anteriores e posteriores que ocorreram há cerca de 1 ano, mostrando a onda Q na derivação I no infarto de parede anterior e a onda Q na derivação III no ***infarto da parede posterior***.

## Anormalidades da Onda T

Antes, neste capítulo, foi apontado que a onda T é normalmente positiva em todas as derivações bipolares padrão dos membros e que isso é causado pela repolarização do ápice e das superfícies externas dos ventrículos, antes das superfícies intraventriculares. Isto é, a onda T fica anormal quando não ocorre a sequência normal da repolarização. Vários fatores podem alterar essa sequência de repolarização.

### Efeito da Condução Lenta da Onda de Despolarização nas Características da Onda T

Voltando para a Figura 12-14, nota-se que o complexo QRS é considerado alargado (prolongado). A razão para esse alargamento é o *retardo da condução no ventrículo esquerdo*, resultante do bloqueio do ramo esquerdo. Isso faz com que o ventrículo esquerdo fique despolarizado cerca de 0,08 segundo após a despolarização do ventrículo direito, o que dá grande vetor QRS médio *para a esquerda*. Entretanto, os períodos refratários das massas musculares ventriculares esquerda e direita não são muito diferentes uns dos outros. Portanto, o ventrículo direito começa a se repolarizar muito antes do ventrículo esquerdo; isso causa forte positividade no ventrículo direito e negatividade no ventrículo esquerdo, no momento em que a onda T está se desenvolvendo. Em outras palavras, o eixo médio da onda T está agora desviado *para a direita*, o que é contrário ao eixo elétrico médio do complexo QRS no mesmo eletrocardiograma. Assim, quando a condução do impulso de despolarização pelos ventrículos é muito retardada, a onda T tem quase sempre polaridade oposta à do complexo QRS.

### Despolarização Encurtada em Porções do Músculo Ventricular como Causa de Anormalidades da Onda T

Se a base dos ventrículos tiver período de despolarização anormalmente curto, isto é, um potencial de ação encurtado, a repolarização dos ventrículos não começará no ápice como ocorre normalmente. Em vez disso, a base dos ventrículos se repolarizaria antes do ápice, e o vetor de repolarização apontaria do ápice em direção à base do coração, oposto ao vetor padrão de repolariza-

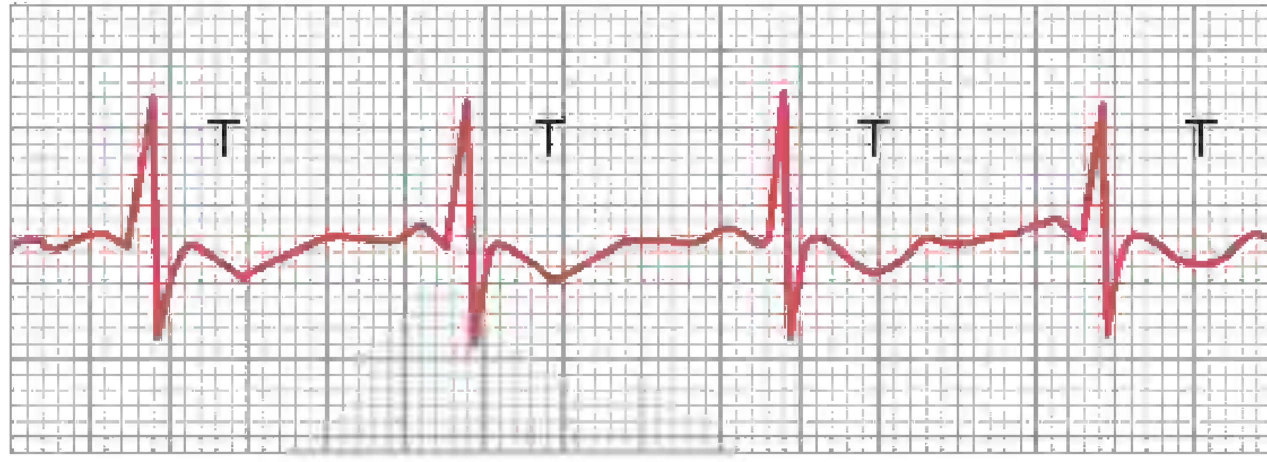



**Figura 12-23** Onda T invertida, resultante de *isquemia leve no ápice dos ventrículos.*

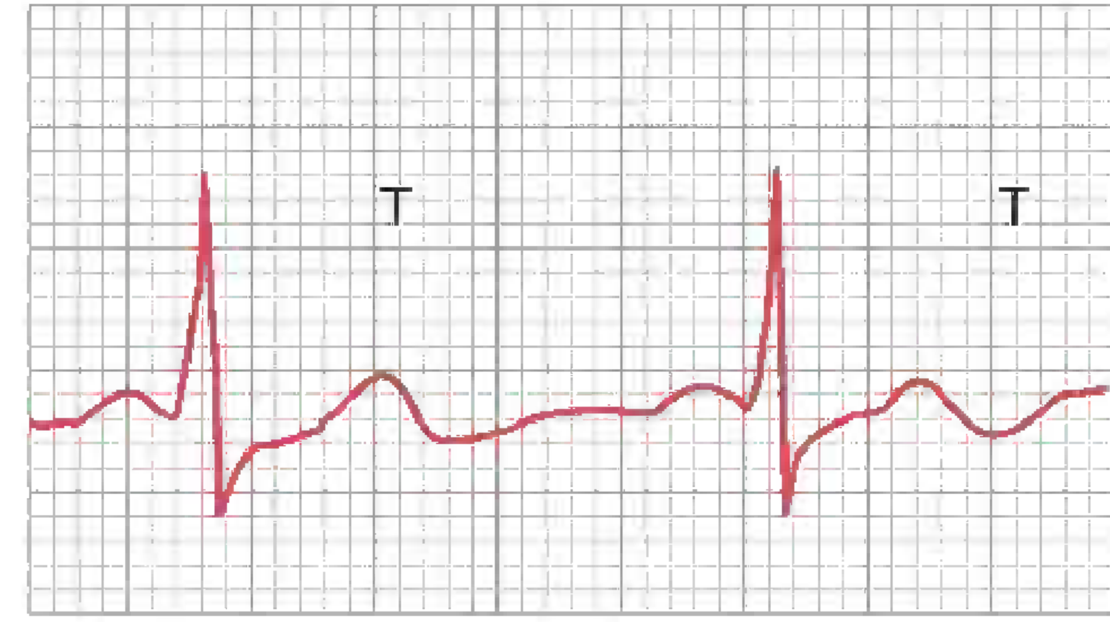



**Figura 12-24** Onda T bifásica, causada por *intoxicação digitálica.*

ção. Consequentemente, a onda T em todas as três derivações padrão seria negativa, em vez de positiva. Assim, o simples fato de que a base dos ventrículos tem período encurtado de despolarização é suficiente para causar mudanças pronunciadas na onda T, até mesmo a ponto de alterar toda a polaridade da onda T, como mostrado na Figura 12-23.

*Isquemia leve* é de longe a causa mais comum de encurtamento da despolarização do músculo cardíaco, por aumentar o fluxo de corrente pelos canais de potássio. Quando a isquemia ocorre em apenas uma área do coração, o período de despolarização dessa área diminui sem proporção às outras áreas. Como resultado, podem ocorrer alterações definidas da onda T. A isquemia pode resultar de oclusão coronariana progressiva crônica; oclusão coronariana aguda; ou insuficiência coronariana relativa, como a que ocorre durante o exercício.

Modo de detectar insuficiência coronariana leve é fazer o paciente se exercitar e registrar o eletrocardiograma, reparando quando ocorrem alterações das ondas T. Essas alterações das ondas T não precisam ser específicas, porque qualquer alteração na onda T, em qualquer derivação — inversão, por exemplo, ou onda bifásica —, é em geral evidência suficiente de que alguma parte do músculo ventricular está com período de despolarização desproporcional ao resto do coração, causado por insuficiência coronariana de leve a moderada.

**Efeito de Digitálicos na Onda T.** Como discutido no Capítulo 22, os digitálicos são fármacos que podem ser usados na insuficiência coronariana para aumentar a força da contração muscular cardíaca. Mas, quando são ministradas superdosagens de digitálicos, a duração da despolarização em parte dos ventrículos pode ficar aumentada, desproporcionalmente às outras partes. Como resultado, mudanças inespecíficas, como inversão da onda T ou ondas T bifásicas, podem ocorrer em uma ou mais derivações eletrocardiográficas. A onda T bifásica, causada por administração excessiva de digitálicos, é mostrada na Figura 12-24. Assim, alterações da onda T durante administração de digitálicos são, em geral, os sinais mais precoces de intoxicação digitálica.

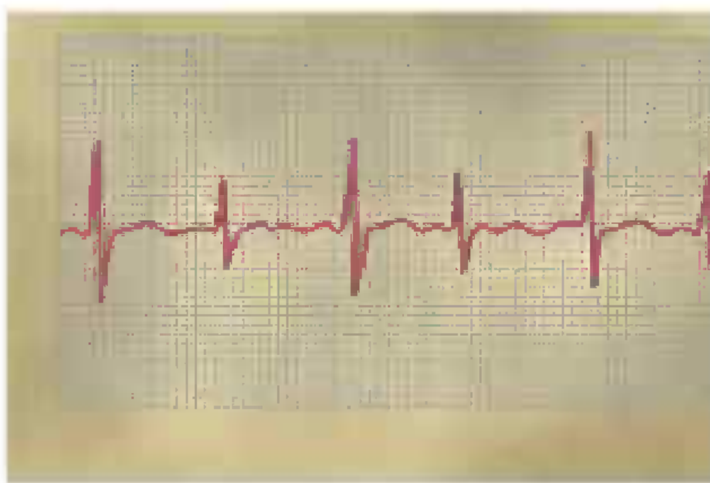
## Referências

Veja as referências do Capítulo 13.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 13

# Arritmias Cardíacas e sua Interpretação Eletrocardiográfica



Alguns dos tipos mais preocupantes de mau funcionamento cardíaco ocorrem não em decorrência de músculo cardíaco anormal, mas como resultado de ritmo cardíaco anormal. Por exemplo, algumas vezes o batimento dos átrios não é coordenado com o batimento dos ventrículos; assim, os átrios já não funcionam como bombas de escorva para os ventrículos.

A finalidade deste capítulo é a de discutir a fisiologia das arritmias cardíacas comuns e seus efeitos sobre o bombeamento cardíaco, bem como seu diagnóstico por eletrocardiografia. As causas das arritmias cardíacas geralmente são combinações das seguintes anormalidades da ritmicidade-sistema de condução do coração:

1. Ritmicidade anormal do marca-passo.
2. Mudança do marca-passo do nodo sinusal para outro ponto do coração.
3. Bloqueios, em diferentes pontos, da propagação do impulso no coração.
4. Vias anormais de transmissão dos impulsos no coração.
5. Geração espontânea de impulsos falsos em quase qualquer parte do coração.

## Ritmos Sinusais Anormais

### Taquicardia

O termo "taquicardia" significa *frequência cardíaca rápida*, geralmente definida no adulto como acima de 100 batimentos/min. O eletrocardiograma, registrado em paciente com taquicardia, é mostrado na Figura 13-1. Esse eletrocardiograma é normal, exceto que a frequência cardíaca determinada pelos intervalos de tempo entre os complexos QRS é de cerca de 150 por minuto, em lugar dos normais 72 por minuto.

Algumas causas da taquicardia incluem aumento da temperatura corporal, estimulação do coração pelos nervos simpáticos ou patologias tóxicas do coração.

A frequência cardíaca aumenta cerca de 10 batimentos/min para cada grau Farenheit (18 batimentos por grau Celsius) de aumento da temperatura corporal, até a temperatura em torno de (105° F) 40,5°C; acima desse valor, a frequência cardíaca pode diminuir em virtude da debilidade progressiva do músculo cardíaco em decorrência da febre. A febre causa taquicardia porque o aumento da temperatura aumenta a intensidade do metabolismo do nodo sinusal, que por sua vez aumenta, de forma direta, sua excitabilidade e a frequência de seu ritmo.

Muitos fatores podem fazer que o sistema nervoso simpático excite o coração, como discutido em muitos pontos deste texto. Por exemplo, quando o paciente perde sangue e entra no estado de choque ou de semichoque, a estimulação reflexa simpática do coração costuma aumentar a frequência cardíaca para 150 a 180 batimentos/min.

O simples enfraquecimento do miocárdio geralmente aumenta a frequência cardíaca porque o coração enfraquecido não bombeia sangue para a árvore arterial com intensidade normal, e isso desencadeia reflexos simpáticos para aumentar a frequência cardíaca.

### Bradicardia

O termo "bradicardia" significa frequência cardíaca lenta, em geral definida como menos de 60 batimentos/min. A bradicardia é demonstrada pelo eletrocardiograma da Figura 13-2.

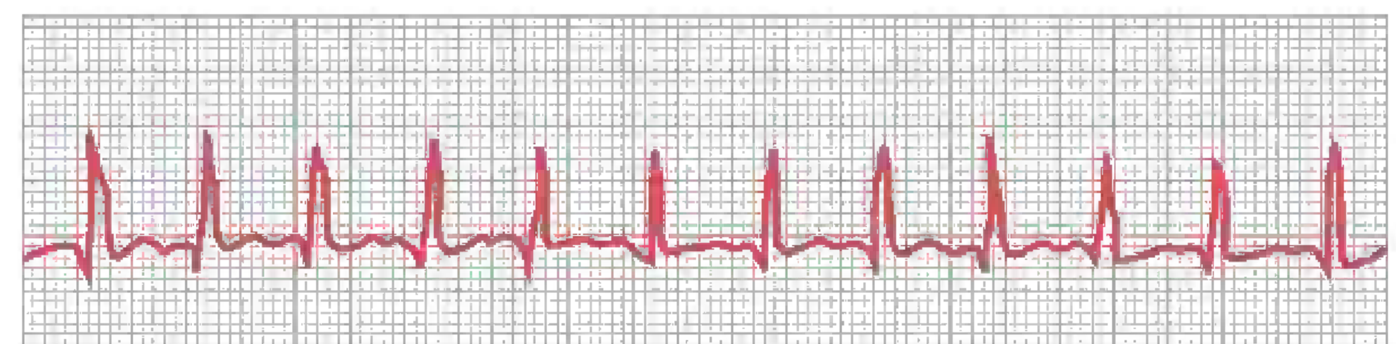


**Figura 13-1** Taquicardia sinusal (derivação I).

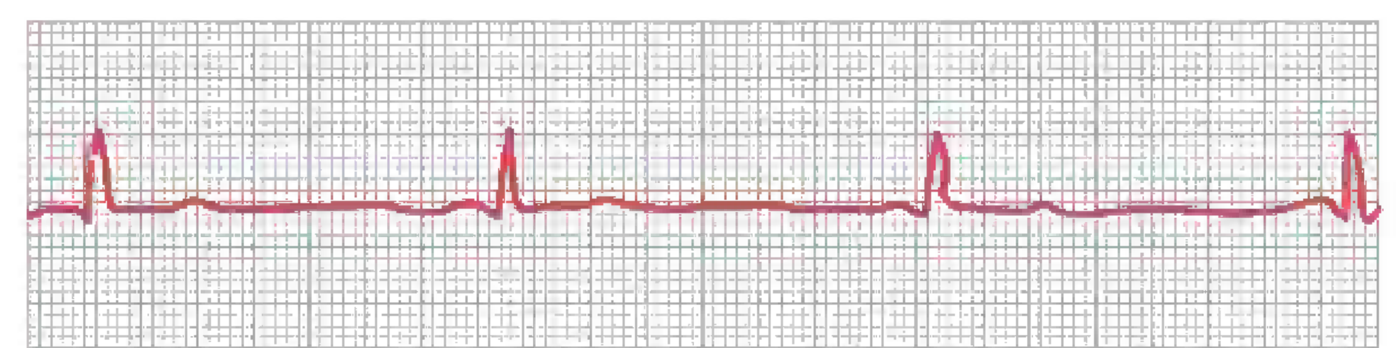


**Figura 13-2** Bradicardia sinusal (derivação III).

**Bradicardia em Atletas.** O coração do atleta é maior e consideravelmente mais forte que o de pessoa normal, o que permite que o coração do atleta bombeie grande débito sistólico por batimento, até mesmo durante os períodos de repouso. Quando o atleta está em repouso, quantidades excessivas de sangue bombeadas para a árvore arterial a cada batimento, desencadeiam reflexos circulatórios de *feedback* ou outros efeitos para provocar a bradicardia.

**Estimulação Vagal como Causa de Bradicardia.** Qualquer reflexo circulatório que estimule o nervo vago causa liberação de acetilcolina pelas terminações vagais no coração, produzindo assim efeito parassimpático. Talvez, o exemplo mais notável disso ocorra em pacientes com *síndrome do seio carotídeo*. Nesses pacientes, os receptores de pressão (barorreceptores), na região do seio carotídeo das paredes da artéria carótida, são excessivamente sensíveis. Portanto, até pressão externa leve no pescoço desencadeia forte reflexo barorreceptor com intensos efeitos vagais da acetilcolina sobre o coração, incluindo bradicardia extrema. Na verdade, algumas vezes esse reflexo é tão potente que na realidade para o coração por 5 a 10 segundos.

### Arritmia Sinusal

A Figura 13-3 mostra registro de *cardiotacômetro* da frequência cardíaca, a princípio durante respiração normal e depois (na segunda metade do registro) durante respiração profunda. O cardiotacômetro é um instrumento que registra, *pela altura dos potenciais em ponta (spikes) sucessivos*, a duração do intervalo entre os complexos QRS sucessivos no eletrocardiograma. Observe, nesse registro, que a frequência cardíaca aumentou e diminuiu por não mais que 5% durante a respiração calma (metade esquerda do registro). Depois, *durante a respiração profunda*, a frequência cardíaca aumentou e diminuiu a cada ciclo respiratório por até 30%.

A arritmia sinusal pode decorrer de qualquer das muitas condições circulatórias que alteram as forças dos sinais dos nervos simpáticos e parassimpáticos para o nodo sinusal do coração. No tipo "respiratório" de arritmia sinusal, como mostrado na Figura 13-3, isso resulta principalmente do "transbordamento" (*spillover*) de sinais, do centro respiratório bulbar para o centro vasomotor adjacente, durante os ciclos inspiratório e expiratório da respiração. Os sinais de transbordamento causam alternância entre aumento e diminuição do número de impulsos transmitidos pelos nervos simpáticos e vago para o coração.




**Figura 13-3** Arritmia sinusal, registrada por cardiotacômetro. À esquerda está o registro quando o indivíduo estava respirando normalmente; à direita, quando respirava profundamente.

## Ritmos Anormais que Decorrem de Bloqueio dos Sinais Cardíacos nas Vias de Condução Intracardíacas

### Bloqueio Sinoatrial

Em raros casos, o impulso do nodo sinusal é bloqueado antes de entrar no músculo atrial. Esse fenômeno é apresentado na Figura 13-4, que mostra a interrupção abrupta das ondas P com a resultante parada dos átrios. No entanto, os ventrículos assumem novo ritmo pela geração espontânea do impulso, geralmente no nodo atrioventricular (A-V); assim, a frequência do complexo QRS-T ventricular fica mais lenta, mas sem se alterar de outras maneiras.

### Bloqueio Atrioventricular

O único meio pelo qual os impulsos normalmente podem passar dos átrios para os ventrículos é pelo *feixe A-V*, também conhecido como *feixe de His*. As condições que podem diminuir a frequência da condução dos impulsos por esse feixe ou bloquear de forma total essa condução são as seguintes:

1. A *isquemia do nodo A-V ou das fibras do feixe A-V* muitas vezes retarda ou bloqueia a condução dos átrios para os ventrículos. A insuficiência coronariana pode causar isquemia do nodo A-V e do feixe A-V, do mesmo modo que pode causar isquemia do miocárdio.
2. A *compressão do feixe A-V*, por tecido cicatricial ou por partes calcificadas do coração, pode deprimir ou bloquear a condução dos átrios para os ventrículos.
3. A *inflamação do nodo A-V ou do feixe A-V* pode deprimir a condutividade dos átrios para os ventrículos. A inflamação resulta frequentemente de diferentes tipos de miocardite, causados por exemplo por difteria ou febre reumática.
4. *Estimulação extrema do coração pelos nervos vagos*, em raros casos bloqueia a condução de impulsos pelo nodo A-V. Essa excitação vagal ocasionalmente resulta da forte estimulação dos barorreceptores em pessoas com *síndrome do seio carotídeo*, já discutida em relação à bradicardia.

### Bloqueio Atrioventricular Incompleto

**Intervalo P-R (ou P-Q) Prolongado — Bloqueio de Primeiro Grau.** O intervalo usual de tempo entre o *início* da onda P e o *início* do complexo QRS é de cerca de 0,16 segundo, quando o coração está batendo na frequên-

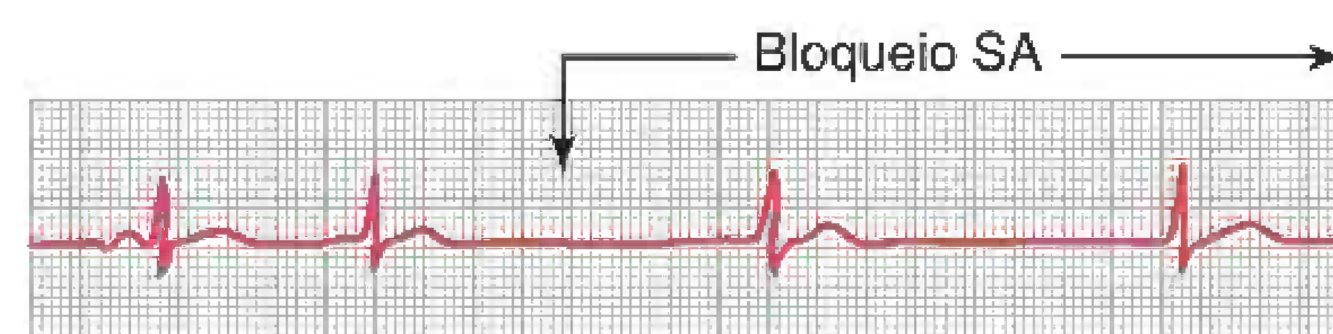



**Figura 13-4** Bloqueio nodal sinoatrial com ritmo nodal A-V durante o período de bloqueio (derivação III).

cia normal. Esse chamado *intervalo P-R* geralmente fica mais curto com batimentos cardíacos mais rápidos e mais longos com batimentos cardíacos mais lentos. Em geral, quando o intervalo P-R aumenta por mais de 0,20 segundo, diz-se que o intervalo P-R é prolongado e que o paciente tem *bloqueio atrioventricular incompleto de primeiro grau.*

A Figura 13-5 mostra eletrocardiograma com intervalo P-R prolongado; o intervalo nesse caso é de cerca de 0,30 segundo, em vez de 0,20 ou menos, que é o normal. Desse modo, o bloqueio de primeiro grau é definido como o *retardo* de condução dos átrios para os ventrículos, mas não como bloqueio real da condução. O intervalo P-R quase nunca aumenta acima de 0,35 a 0,45 segundo porque, com essa duração, a condução pelo feixe A-V ficaria deprimida de tal modo que cessaria inteiramente. Uma maneira de determinar a gravidade de algumas doenças cardíacas — por exemplo, a *cardiopatia reumática aguda* — é a medida do intervalo P-R.

**Bloqueio de Segundo Grau.** Quando a condução do feixe A-V fica suficientemente lenta para aumentar o intervalo P-R para 0,25 a 0,45 segundo, o potencial de ação algumas vezes é forte o suficiente para atravessar o feixe até os ventrículos e outras vezes não o é. Nesse caso, ocorrerá a onda P atrial, mas não a onda QRS-T, e se diz que há "batimentos bloqueados" (perdidos) dos ventrículos. Essa patologia é chamada *bloqueio cardíaco de segundo grau.*

A Figura 13-6 mostra intervalos P-R de 0,30 segundo, além de batimento ventricular bloqueado em decorrência de falha de condução dos átrios para os ventrículos.

Por vezes, batimentos alternados dos ventrículos são bloqueados; assim, se desenvolve "ritmo 2:1" com os átrios batendo duas vezes mais que cada batimento dos ventrículos. Em outras vezes, desenvolvem-se ritmos de 3:2 ou 3:1.

**Bloqueio A-V Completo (Bloqueio de Terceiro Grau).** Quando a patologia causadora da condução anormal no nodo A-V ou no feixe A-V é grave, ocorre bloqueio completo do impulso dos átrios para os ventrículos. Nesse caso, os ventrículos estabelecem espontaneamente seu próprio sinal, em geral originado no nodo A-V ou no feixe A-V. Portanto, as ondas P se dissociam dos complexos QRS-T, como mostrado na Figura 13-7. Observe que a frequência *do ritmo dos átrios* nesse eletrocardiograma é de cerca de 100 batimentos por minuto, enquanto a *frequência dos batimentos ventriculares* é inferior a 40 por minuto. Além disso, não existe relação entre o ritmo das ondas P e o dos complexos QRS-T, porque os ventrículos "escaparam" do controle pelos átrios e estão batendo em sua própria frequência natural, controlados mais frequentemente por sinais rítmicos gerados no nodo A-V ou no feixe A-V.

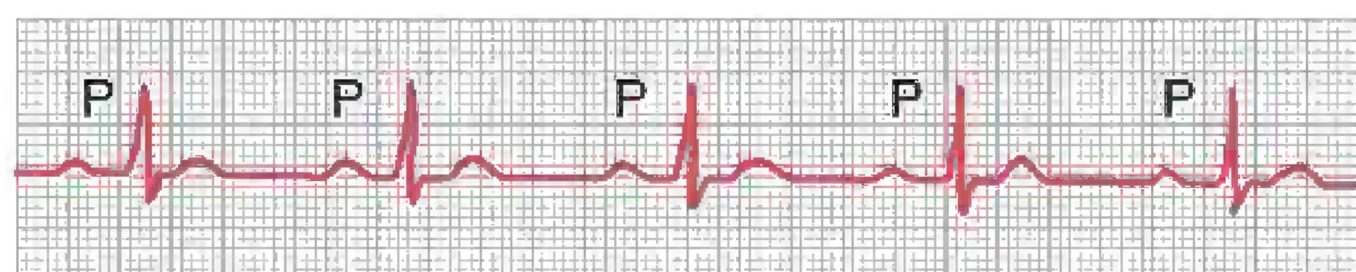



**Figura 13-5** Intervalo P-R prolongado, causado por bloqueio A-V de primeiro grau (derivação II).

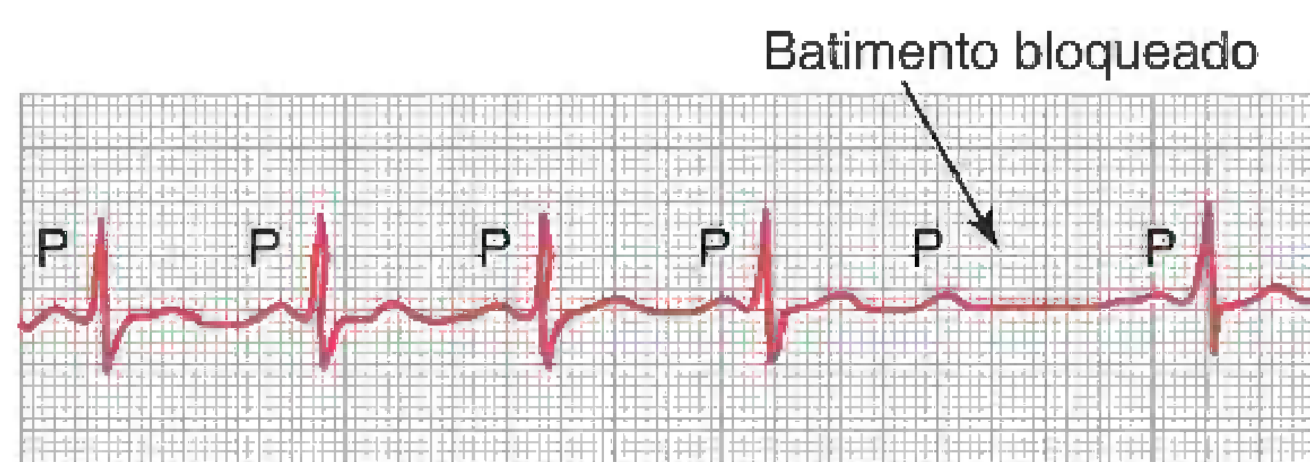



**Figura 13-6** Bloqueio A-V de segundo grau mostrando falha ocasional dos ventrículos de receber os sinais excitatórios (derivação $V_3$).

**Síndrome de Stokes-Adams — Escape Ventricular.** Em alguns pacientes com bloqueio A-V, o bloqueio total vem e vai, isto é, impulsos são conduzidos dos átrios para os ventrículos por certo tempo e depois, subitamente, os impulsos não mais são conduzidos. A duração do bloqueio pode ser de alguns segundos, alguns minutos, algumas horas ou até semanas ou mais antes que a condução reapareça. Essa patologia ocorre em corações com isquemia limítrofe (*borderline*) do sistema de condução.

A cada vez que é interrompida a condução A-V, os ventrículos frequentemente não iniciam seus próprios batimentos até depois de um retardo de 5 a 30 segundos. Isso resulta do fenômeno chamado *supressão por sobremarcha* (*overdrive*). Isso significa que a excitabilidade ventricular está a princípio em estado de supressão porque os ventrículos estavam sendo ativados pelos átrios com frequência maior que a frequência natural de seu ritmo. No entanto, depois de alguns segundos, alguma parte do sistema de Purkinje, além do bloqueio em geral na parte distal do nodo A-V adiante do ponto bloqueado no nodo ou no feixe A-V, começa a gerar descargas rítmicas, na frequência de 15 a 40 vezes por minuto, atuando como marca-passo dos ventrículos. Isso é chamado de *escape ventricular.*

Como o cérebro não pode permanecer ativo por mais de 4 a 7 segundos sem irrigação sanguínea, a maioria dos pacientes desmaia alguns segundos depois de ocorrido o bloqueio completo porque o coração não bombeia sangue por 5 a 30 segundos até que os ventrículos "escapem". Depois do escape, contudo, os ventrículos com batimentos lentos geralmente bombeiam sangue suficiente para permitir a recuperação rápida do desmaio e depois sustentar a pessoa. Esses desmaios periódicos são conhecidos como *síndrome de Stokes-Adams.*

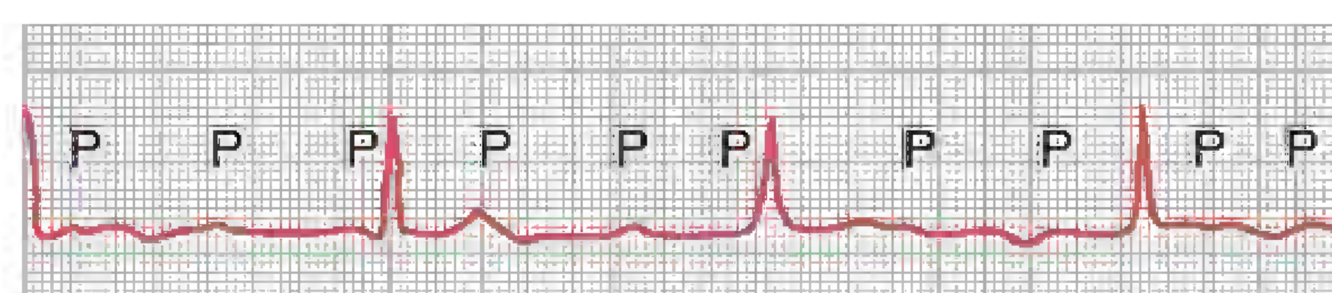



**Figura 13-7** Bloqueio A-V completo (derivação II).

Ocasionalmente, a duração do intervalo de parada ventricular no início do bloqueio completo é longa o bastante para ser prejudicial à saúde do paciente ou até causar a morte. Consequentemente, a maioria desses pacientes recebe um *marca-passo artificial*, pequeno estimulador elétrico operado por bateria, implantado sob a pele e com eletródios usualmente conectados ao ventrículo direito. Esse marca-passo produz impulsos rítmicos contínuos que assumem o controle dos ventrículos.

### Bloqueio Intraventricular Incompleto — Alternância Elétrica

A maioria dos mesmos fatores que podem causar bloqueio A-V também pode bloquear a condução de impulsos no sistema de Purkinje ventricular periférico. A Figura 13-8 mostra a patologia conhecida como *alternância elétrica*, que resulta de bloqueio intraventricular parcial de batimentos cardíacos alternados. Esse eletrocardiograma mostra também *taquicardia* (frequência cardíaca rápida), que provavelmente foi a razão para ter ocorrido o bloqueio, porque quando a frequência cardíaca é rápida pode não ser possível para algumas partes do sistema de Purkinje se recuperar do período refratário anterior com rapidez suficiente para responder a todos os batimentos cardíacos sucessivos. De igual modo, muitas patologias que deprimem o coração, como isquemia, miocardite ou intoxicação por digitálicos, podem causar bloqueio intraventricular incompleto, resultando em alternância elétrica.

## Contrações Prematuras

A contração prematura do coração é a que ocorre antes do tempo em que se esperaria uma contração normal. Essa patologia é chamada de *extrassistolia, batimento prematuro* ou *batimento ectópico.*

**Causas das Contrações Prematuras.** A maioria das contrações prematuras (extrassístoles) decorre de *focos ectópicos* no coração que produzem impulsos anormais em tempos diferentes durante o ritmo cardíaco. As causas possíveis dos focos ectópicos são: (1) áreas locais de isquemia; (2) pequenas placas calcificadas em diferentes pontos no coração que comprimem o músculo cardíaco adjacente, de modo que algumas das fibras são irritadas; (3) irritação tóxica do nodo A-V, do sistema de Purkinje ou do miocárdio, o que é causado por fármacos, nicotina ou cafeína. A iniciação mecânica das contrações prematuras também é frequente durante cateterização cardíaca; costuma ocorrer grande número de contrações prematuras quando o cateter entra no ventrículo direito e pressiona o endocárdio.

### Contrações Prematuras Atriais

A Figura 13-9 mostra extrassístole atrial única. A onda P desse batimento ocorreu cedo demais no ciclo cardíaco; o intervalo P-R encurta, indicando que a origem ectópica do batimento está nos átrios perto do nodo A-V. De igual modo, o intervalo entre a contração prematura e a contração seguinte está prolongado, o que é chamado *pausa compensatória.* Uma das razões para isso é que a contração prematura se originou no átrio, a alguma distância do nodo sinusal, e o impulso teve de percorrer parte considerável do músculo atrial antes de atingir o nodo sinusal. Consequentemente, o nodo sinusal descarregou tardiamente no ciclo prematuro, e isso fez com que a descarga seguinte do nodo sinusal também aparecesse mais tarde.

Com frequência, ocorrem contrações prematuras atriais em pessoas saudáveis. Na verdade, costumam ocorrer em atletas, cujo coração está em condição muito saudável. Patologias tóxicas leves decorrentes de fatores como tabagismo, falta de sono, ingestão excessiva de café, alcoolismo e uso de vários medicamentos também podem desencadear essas contrações prematuras.

**Déficit do Pulso.** Quando o coração se contrai antes do tempo previsto, os ventrículos não terão se enchido normalmente de sangue, e o débito sistólico nessa contração é diminuído, deprimido ou quase ausente. Portanto, a onda de pulso que passa para as artérias periféricas depois de contração prematura pode ser tão fraca que não seja sentida na artéria radial. Desse modo, ocorre déficit no número de pulsações radiais em comparação com o número real de contrações do coração.

### Contrações Prematuras do Nodo A-V ou no Feixe A-V

A Figura 13-10 mostra uma contração prematura que se originou no nodo A-V ou no feixe A-V. A onda P está faltando no registro eletrocardiográfico da contração prematura. Em vez disso, a onda P aparece sobreposta ao complexo QRS-T porque o impulso cardíaco seguiu percurso retrógrado para os átrios, ao mesmo tempo em que se dirigiu para os ventrículos; essa onda P altera pouco o complexo QRS-T, mas a própria onda P não pode ser dis-

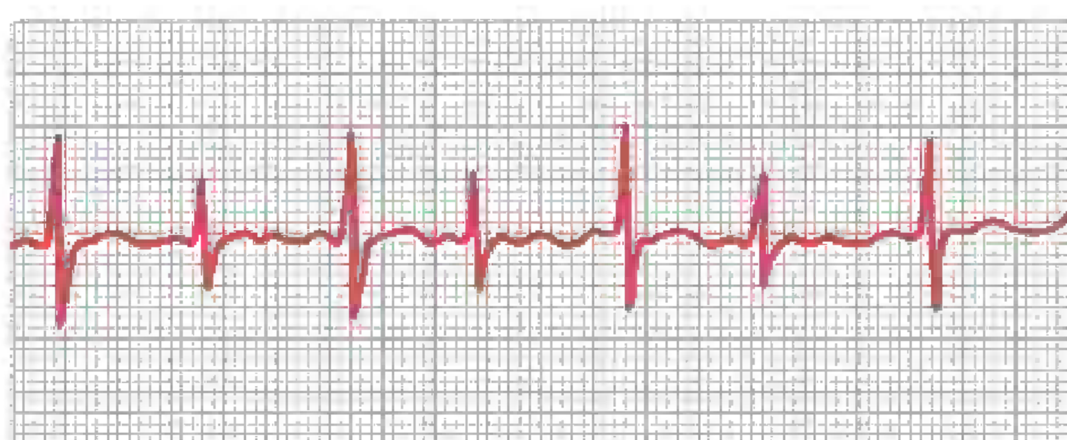


**Figura 13-8** Bloqueio intraventricular parcial — "alternância elétrica" (derivação III).

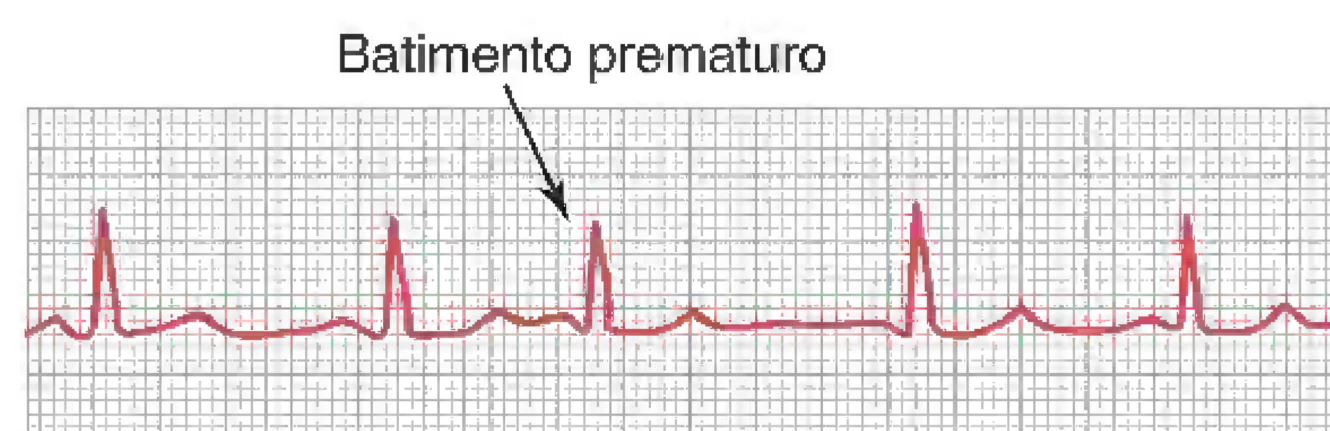



**Figura 13-9** Batimento prematuro atrial (derivação I).

tinguida como tal. Em geral, as contrações prematuras do nodo A-V têm o mesmo significado e causas que as contrações prematuras atriais.

### Contrações Prematuras Ventriculares

O eletrocardiograma da Figura 13-11 mostra uma série de contrações prematuras ventriculares (PCVs), alternando-se com contrações normais. As PCVs produzem efeitos específicos no eletrocardiograma:

1. O complexo QRS, em geral, fica muito prolongado. A razão é que o impulso é conduzido principalmente pelo músculo ventricular, com condução muito lenta, e não pelo sistema de Purkinje.
2. O complexo QRS tem voltagem elevada pelas seguintes razões: quando o impulso normal cursa pelo coração, passa por ambos os ventrículos de modo quase simultâneo; consequentemente, no coração normal, as ondas de despolarização dos dois lados do coração — em grande parte, com polaridade oposta entre eles — neutralizam parcialmente umas às outras no eletrocardiograma. Quando ocorre a PCV, o impulso quase sempre vai apenas em uma direção, assim não ocorre esse efeito de neutralização, e todo um lado do ventrículo ou sua extremidade fica despolarizado à frente do outro; isso gera grandes potenciais elétricos, como mostrado nas PCVs na Figura 13-11.
3. Após quase todas as PCVs, a onda T tem a polaridade de potencial elétrico exatamente oposta à do complexo QRS porque a *condução lenta do impulso* pelo músculo cardíaco faz com que as fibras musculares que se despolarizam primeiro também repolarizem primeiro.

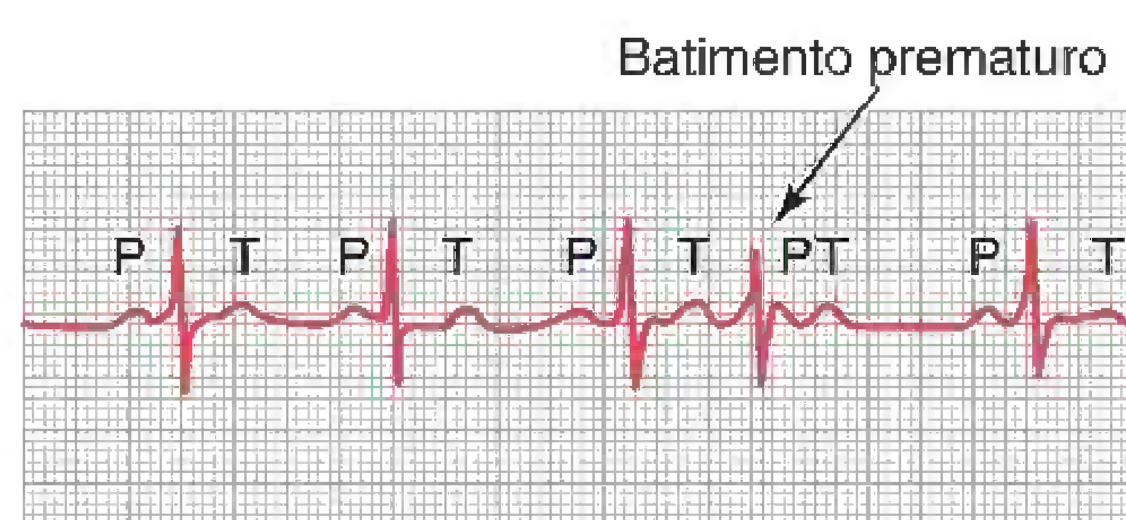



**Figura 13-10** Contração prematura nodal A-V (derivação III).

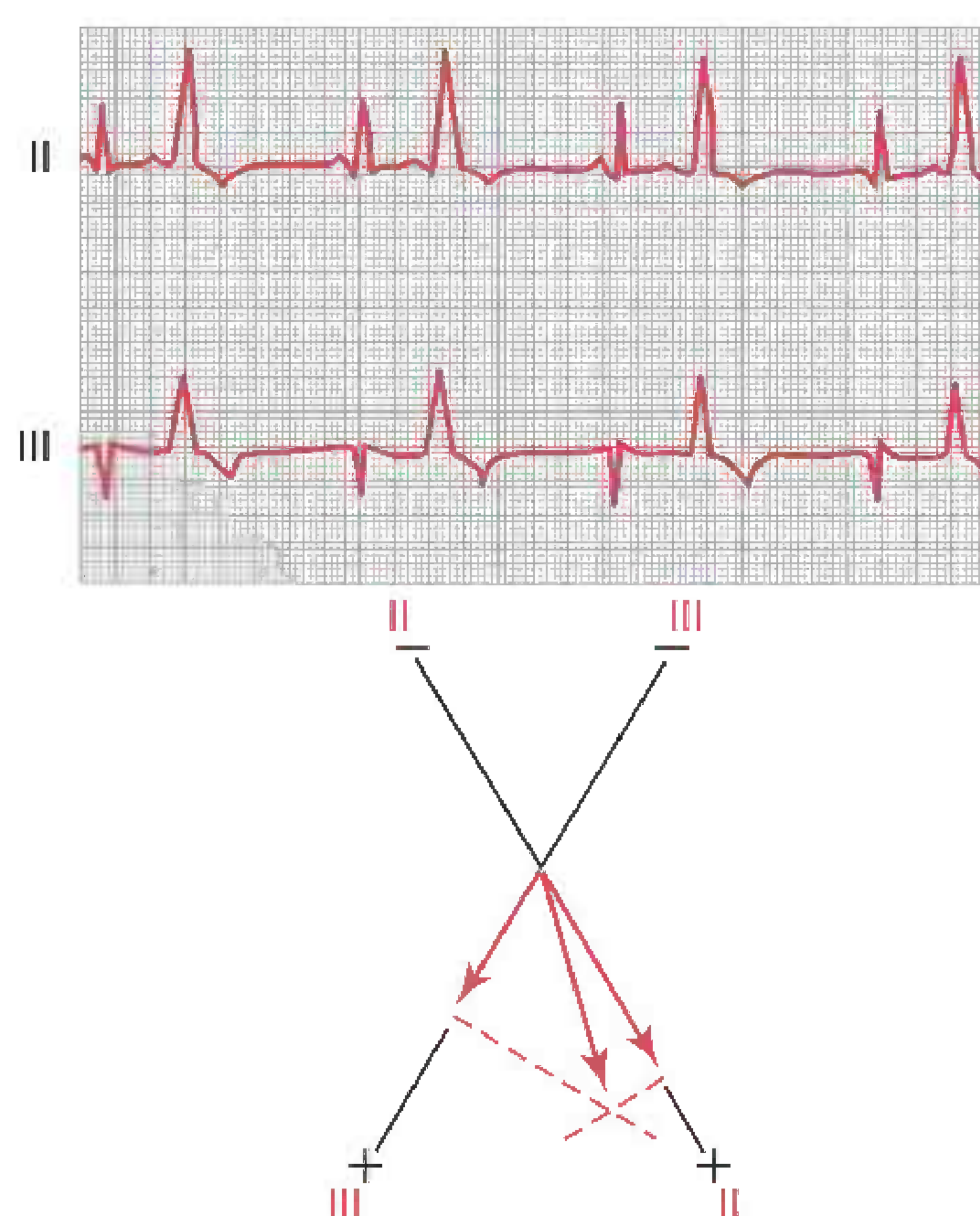



**Figura 13-11** Contrações prematuras ventriculares (PCVs) representadas pelos grandes complexos QRS-T anormais (derivações II e III). O eixo das contrações prematuras é marcado de acordo com os princípios da análise vetorial explicados no Capítulo 12; ele mostra a origem da PCV perto da base dos ventrículos.

Algumas PCVs são relativamente benignas em seus efeitos sobre o bombeamento global pelo coração; elas podem decorrer de fatores tais como cigarros, ingestão excessiva de café, falta de sono, vários estados tóxicos leves e até irritabilidade emocional. Inversamente, muitas outras PCVs decorrem de impulsos desgarrados ou sinais reentrantes originados em torno das bordas de áreas infartadas ou isquêmicas no coração. A presença dessas PCVs deve ser considerada com seriedade. As estatísticas mostram que as pessoas com número significativo de PCVs têm probabilidade muito mais alta que a normal de desenvolver fibrilação ventricular letal, presumivelmente desencadeada por uma das PCVs. Isso é verdade principalmente quando as PCVs ocorrem durante o período vulnerável para causar fibrilação, exatamente ao final da onda T, quando os ventrículos estão saindo da refratariedade, como ainda será explicado neste capítulo.

**Análise Vetorial da Origem de Contração Prematura Ventricular Ectópica.** No Capítulo 12 foram explicados os princípios da análise vetorial. Aplicando esses princípios, pode-se determinar pelo eletrocardiograma na Figura 13-11 o ponto de origem da PCV. Observe que os potenciais das contrações prematuras, nas derivações II e III, são ambos fortemente positivos. Colocando esses potenciais nos gráficos das derivações II e III e resolvendo por análise vetorial para o vetor QRS médio no coração, encontra-se que o vetor dessa contração prematura tem sua extremidade negativa (origem) na base do coração e sua extremidade positiva apontando para o ápice. Desse modo, a primeira parte do coração a se despolarizar durante a contração prematura fica perto da base dos ventrículos, que, portanto, é o local do foco ectópico.

**Distúrbios da Repolarização Cardíaca – A Síndrome do Longo QT.** Lembre-se de que a onda Q corresponde à despolarização ventricular, enquanto a onda T corresponde à repolarização ventricular. O intervalo Q-T é o intervalo de tempo entre a ponta de Q e o término da onda T. Distúrbios que retardem a repolarização do músculo ventricular após o potencial de ação causam potenciais de ação prolongados e, por conseguinte, longos intervalos QT no eletrocardiograma, condição que é chamada *síndrome do longo QT* (SLQT).

A razão principal de preocupação com a SLQT é que a repolarização retardada do músculo ventricular aumenta

a suscetibilidade da pessoa para desenvolver as arritmias ventriculares conhecidas como *torsades de pointes*, o que literalmente significa "torcer as pontas". Esse tipo de arritmia tem as características mostradas na Figura 13-12. A forma do complexo QRS pode variar com o passar do tempo, com o início da arritmia seguindo contração prematura, pausa e outra contração prematura com longo intervalo QT, que pode desencadear arritmias, taquicardia e, em certos casos, fibrilação ventricular.

Distúrbios da repolarização cardíaca que levam à SLQT podem ser hereditários ou adquiridos. As formas congênitas da SLQT são distúrbios decorrentes de mutações nos genes dos canais de sódio ou de potássio. Pelo menos 10 mutações distintas desses genes, todas causadoras de grau variável do prolongamento Q-T, já foram identificadas.

Mais comuns são as formas adquiridas da SLQT, associadas a distúrbios eletrolíticos do plasma, como a hipomagnesemia, a hipocalemia e a hipocalcemia, ou à administração de doses exageradas de fármacos antiarrítmicos, como a quinidina, e de alguns antibióticos, como as fluroquinolonas ou a eritromicina, que prolongam o intervalo Q-T.

Embora algumas pessoas com SLQT não apresentem outros sintomas importantes (além do prolongamento do intervalo Q-T), outros apresentam desmaios e arritmias ventriculares que podem ser desencadeadas pelo exercício físico, por emoções fortes, como medo ou ira, ou quando alarmadas por barulho. As arritmias ventriculares, associadas à SLQT, podem em alguns casos evoluir para a fibrilação ventricular e morte súbita.

O tratamento da SLQT pode incluir o sulfato de magnésia, para a SLQT aguda, e para a SLQT de longa duração podem ser usados medicamentos antiarrítmicos, como os bloqueadores beta-adrenérgicos ou a implantação cirúrgica de desfibrilador cardíaco.

## Taquicardia Paroxística

Ocasionalmente, algumas anormalidades em diferentes partes do coração, incluindo os átrios, o sistema de Purkinje ou os ventrículos, podem causar descarga rítmica rápida de impulsos que se propagam em todas as direções pelo coração. Acredita-se que isso seja causado mais frequentemente por vias de *feedback* com movimento circular reentrante que controlam a autorreexcitação repetida local. Devido ao ritmo rápido do foco irritável, esse foco passa a ser o marca-passo cardíaco.

O termo "paroxístico" significa que a frequência cardíaca fica muito rápida nos paroxismos, começando de forma súbita e durando segundos, minutos, horas ou muito mais. Por fim, o paroxismo geralmente termina tão subitamente como começou, com o marca-passo cardíaco voltando de modo instantâneo para o nodo sinusal.

A taquicardia paroxística pode ser interrompida quando se desencadeia um reflexo vagal. Um tipo de reflexo vagal que, por vezes, é produzido com essa finalidade é o de pressionar o pescoço nas regiões dos seios carotídeos, o que pode causar reflexo vagal forte o suficiente para fazer cessar o paroxismo. Também podem ser usados vários medicamentos. Dois fármacos usados com

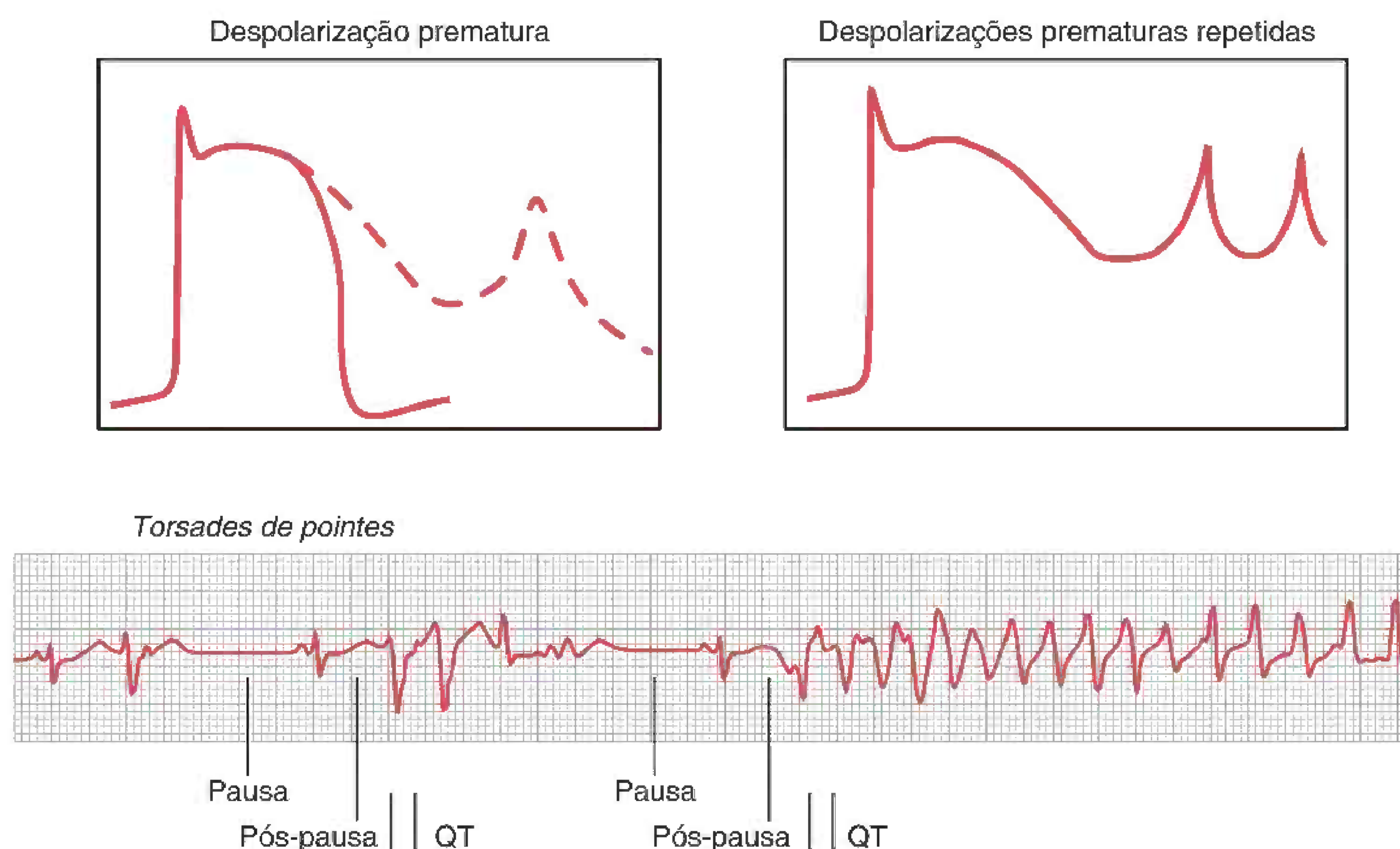



**Figura 13-12** Desenvolvimento de arritmia, na síndrome do longo QT (SLQT). Quando o potencial de ação do músculo ventricular é prolongado pela repolarização retardada, uma despolarização prematura (*linha tracejada na figura superior esquerda*) pode ocorrer antes de completada a repolarização. Despolarizações prematuras repetidas (*figura superior direita*) podem levar a múltiplas despolarizações em certas circunstâncias. Nas *torsades de pointes* (*figura inferior*), batimentos ventriculares prematuros levam a pausas, a prolongamento pós-pausa do intervalo Q-T e arritmias. (Modificado de Murray KT, Roden, DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes; *in* Crawford MG, DiMarco JP [eds]: Cardiology. London: Mosby, 2001.)

frequência são a quinidina e a lidocaína, que deprimem o aumento normal da permeabilidade ao sódio da membrana do músculo cardíaco durante a geração do potencial de ação, bloqueando assim a descarga rítmica do ponto focal que está causando a crise paroxística.

### Taquicardia Paroxística Atrial

A Figura 13-13 mostra no meio do registro súbito aumento da frequência cardíaca, de cerca de 95 para cerca de 150 batimentos por minuto. Por estudo detalhado do eletrocardiograma, durante os batimentos cardíacos rápidos, vê-se a onda P antes de cada complexo QRS-T, e essa onda P está parcialmente sobreposta à onda T normal do batimento precedente. Isso indica que a origem dessa taquicardia paroxística é no átrio, mas, como a onda P tem forma anormal, a origem não fica perto do nodo sinusal.

**Taquicardia Paroxística Nodal A-V.** A taquicardia paroxística geralmente resulta de ritmo aberrante de que participa o nodo A-V. Isso nas condições usuais causa complexos QRS-T quase normais, mas ondas P totalmente ausentes ou obscuras.

As taquicardias paroxísticas atriais ou nodais A-V, as chamadas *taquicardias supraventriculares*, geralmente ocorrem em pessoas jovens e saudáveis e decorrem da predisposição para taquicardia depois da adolescência. Em geral, a taquicardia supraventricular assusta de forma muito intensa a pessoa, podendo causar fraqueza durante o paroxismo, mas só raramente advém algum mal permanente pela crise.

### Taquicardia Paroxística Ventricular

A Figura 13-14 mostra típico paroxismo breve de taquicardia ventricular. O eletrocardiograma da taquicardia paroxística ventricular tem o aspecto de série de contrações prematuras ventriculares que ocorrem, uma após a outra, sem qualquer batimento normal intercalado.

A taquicardia paroxística ventricular usualmente é patologia grave por duas razões. Primeira, esse tipo de taquicardia geralmente não ocorre, a menos que esteja presente lesão isquêmica considerável nos ventrículos. Segunda, *a taquicardia ventricular com frequência inicia a patologia letal de fibrilação ventricular*, em virtude da estimulação repetida rápida do músculo ventricular, como discutido no tópico seguinte.

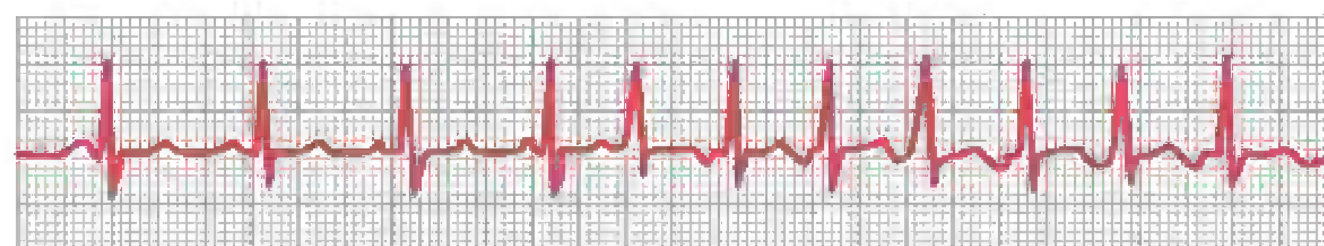


**Figura 13-13** Taquicardia paroxística atrial — início no meio do registro (derivação I).

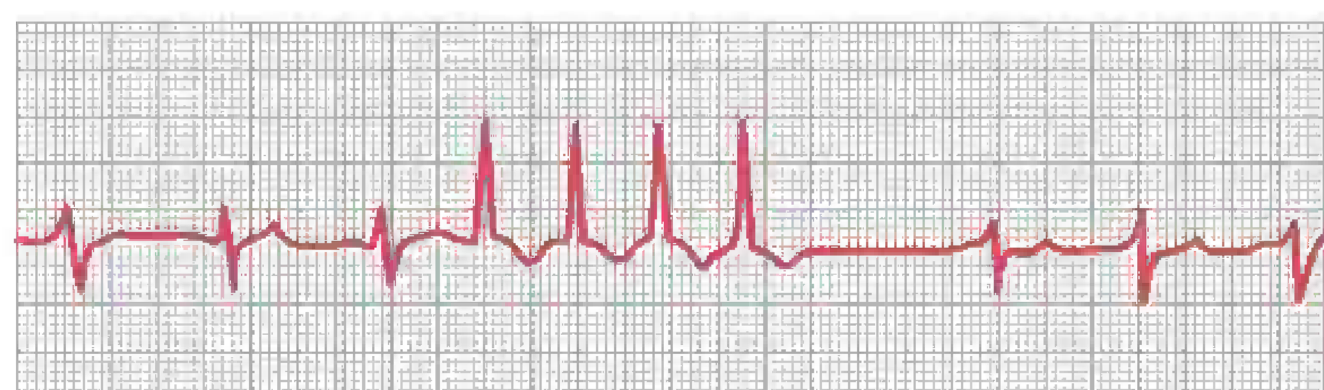


**Figura 13-14** Taquicardia paroxística ventricular (derivação III).

Algumas vezes, a intoxicação pela terapia cardíaca com *digitálicos* produz focos irritáveis que levam à taquicardia ventricular. Inversamente, a *quinidina*, que aumenta o período refratário e o limiar para excitação do músculo cardíaco, pode ser usada para bloquear focos irritáveis que cause taquicardia ventricular.

## Fibrilação Ventricular

A mais grave de todas as arritmias cardíacas é a fibrilação ventricular que, se não interrompida dentro de 1 a 3 minutos, é quase invariavelmente fatal. A fibrilação ventricular decorre de impulsos cardíacos frenéticos na massa do músculo ventricular, estimulando primeiro uma parte do músculo ventricular e depois outra, e outra e finalmente voltando para reexcitar o mesmo músculo ventricular vezes e vezes repetidas — jamais parando. Quando isso acontece, muitas partes pequenas do músculo ventricular se contraem ao mesmo tempo, enquanto, de igual modo, muitas outras partes se relaxam. Dessa forma, nunca ocorre contração coordenada de todo o músculo ventricular a um só tempo, o que é necessário para o ciclo de bombeamento do coração. Apesar do movimento maciço de sinais estimulatórios por toda parte dos ventrículos, as câmaras ventriculares não aumentam de volume nem se contraem, mas permanecem no estágio indeterminado de contração parcial, e o bombeamento fica ausente ou a ser feito em quantidades desprezíveis. Portanto, depois que a fibrilação começa ocorre inconsciência, em 4 a 5 segundos, por falta de fluxo sanguíneo para o cérebro, e a morte irrecuperável de tecidos começa a ocorrer em todo o corpo dentro de alguns minutos.

Múltiplos fatores podem desencadear a fibrilação ventricular — pode ocorrer de a pessoa ter batimento cardíaco normal no momento, mas, um segundo mais tarde, os ventrículos estarem em fibrilação. Os que têm probabilidade especial para desencadear a fibrilação são: (1) choque elétrico súbito do coração ou (2) isquemia do músculo cardíaco, de seu sistema de condução especializado ou de ambos.

### Fenômenos de Reentrada — "Movimentos Circulares", a Base para a Fibrilação Ventricular

Quando o impulso cardíaco *normal* no coração normal percorre a extensão dos ventrículos, ele não tem para onde ir porque todo o músculo ventricular está refratário e não mais pode conduzir o impulso. Portanto, esse impulso cessa, e o coração aguarda novo potencial de ação surgir no nodo sinusal atrial.

Em algumas circunstâncias, contudo, essa sequência normal de eventos não ocorre. Portanto, expliquemos, de modo mais completo, as condições de fundo que podem

iniciar a reentrada e levar aos "movimentos em círculo" que por sua vez causam a fibrilação ventricular.

A Figura 13-15 mostra várias pequenas tiras de músculo cardíaco que foram cortadas na forma de círculos. Se uma dessas tiras for estimulada na posição de 12 horas, *para que o impulso só passe em uma direção*, o impulso irá se propagar progressivamente em torno do círculo até retornar à posição de 12 horas. Se as fibras musculares que foram estimuladas antes ainda estiverem no estado refratário, o impulso então cessará nesse ponto, porque o músculo refratário não poderá transmitir o segundo impulso. Mas existem três condições que podem fazer com que esse impulso continue a percorrer o círculo, isto é, a causar a "reentrada" do impulso no músculo que já foi excitado. Isso é chamado de "movimento em círculo".

Na primeira, se a *via em torno do círculo for longa demais*, no momento em que o impulso retorna à posição de 12 horas, o músculo inicialmente estimulado já não estará refratário, e o impulso continuará em torno do círculo, repetitivamente.

Na segunda, se o comprimento da via permanecer constante, mas a *velocidade de condução diminuir* o suficiente, ocorrerá aumento do tempo para que o impulso retorne à posição de 12 horas. Então, o músculo inicialmente estimulado pode estar fora do estado refratário, e o impulso pode continuar em torno do círculo repetidas vezes.

Na terceira, o *período refratário do músculo pode ficar muito mais curto*. Nesse caso, o impulso também poderá continuar sempre em torno do círculo.

Todas essas patologias ocorrem em diferentes estados patológicos do coração humano: (1) Tipicamente, existe via mais longa nos corações dilatados. (2) A diminuição da velocidade de condução muitas vezes decorre de: (a) bloqueio do sistema de Purkinje, (b) isquemia do músculo, (c) níveis altos de potássio, ou (d) muitos outros fatores. (3) Comumente, existe período refratário mais curto, em resposta a vários medicamentos, como a epinefrina, ou depois de estimulação elétrica repetitiva. Desse modo, em muitos distúrbios cardíacos a reentrada pode causar padrões anormais de contração cardíaca ou ritmos cardíacos anormais que ignoram os efeitos do marca-passo do nodo sinusal.

### Mecanismo de Reação em Cadeia na Fibrilação

Na fibrilação ventricular, veem-se muitas pequenas ondas contráteis distintas propagando-se ao mesmo tempo em diferentes direções pelo músculo cardíaco. Os impulsos reentrantes na fibrilação não são simplesmente impulso único que se propaga em círculo, como mostrado na Figura 13-15. Ao contrário, degeneram para série de múltiplas frentes de onda, com o aspecto de "reação em cadeia". Um dos melhores modos de explicar esse processo na fibrilação é descrever o início da fibrilação por choque elétrico, causada por corrente elétrica alternada de 60 ciclos.

**Fibrilação Causada por Corrente Alternada de 60 Ciclos.** No ponto central dos ventrículos do coração A, na Figura 13-16, é aplicado estímulo elétrico de 60 ciclos por meio de eletródio estimulador. O primeiro ciclo do estímulo elétrico causa onda de despolarização que se propaga em todas as direções, deixando todo o músculo abaixo dos eletródios no estado refratário. Depois de cerca de 0,25 segundo, parte desse músculo começa a sair do estado refratário. Algumas partes saem da refratariedade antes das outras partes. Esse estado dos eventos é representado no coração A por muitas áreas mais claras que representam músculo cardíaco excitável e por áreas escuras que representam músculo ainda refratário. Agora, continuando os estímulos de 60 ciclos pelos eletródios, é possível fazer com que os impulsos só prossigam em determinadas direções pelo coração, mas não por todas elas. Desse modo, no coração A, certos impulsos caminham por distâncias curtas até que cheguem a áreas refratárias do coração, onde são bloqueados. Mas outros impulsos passam por entre as áreas refratárias e continuam em sua progressão pelas áreas excitáveis. Depois ocorrem vários eventos em rápida sucessão, todos simultâneos, resultando no estado de fibrilação.

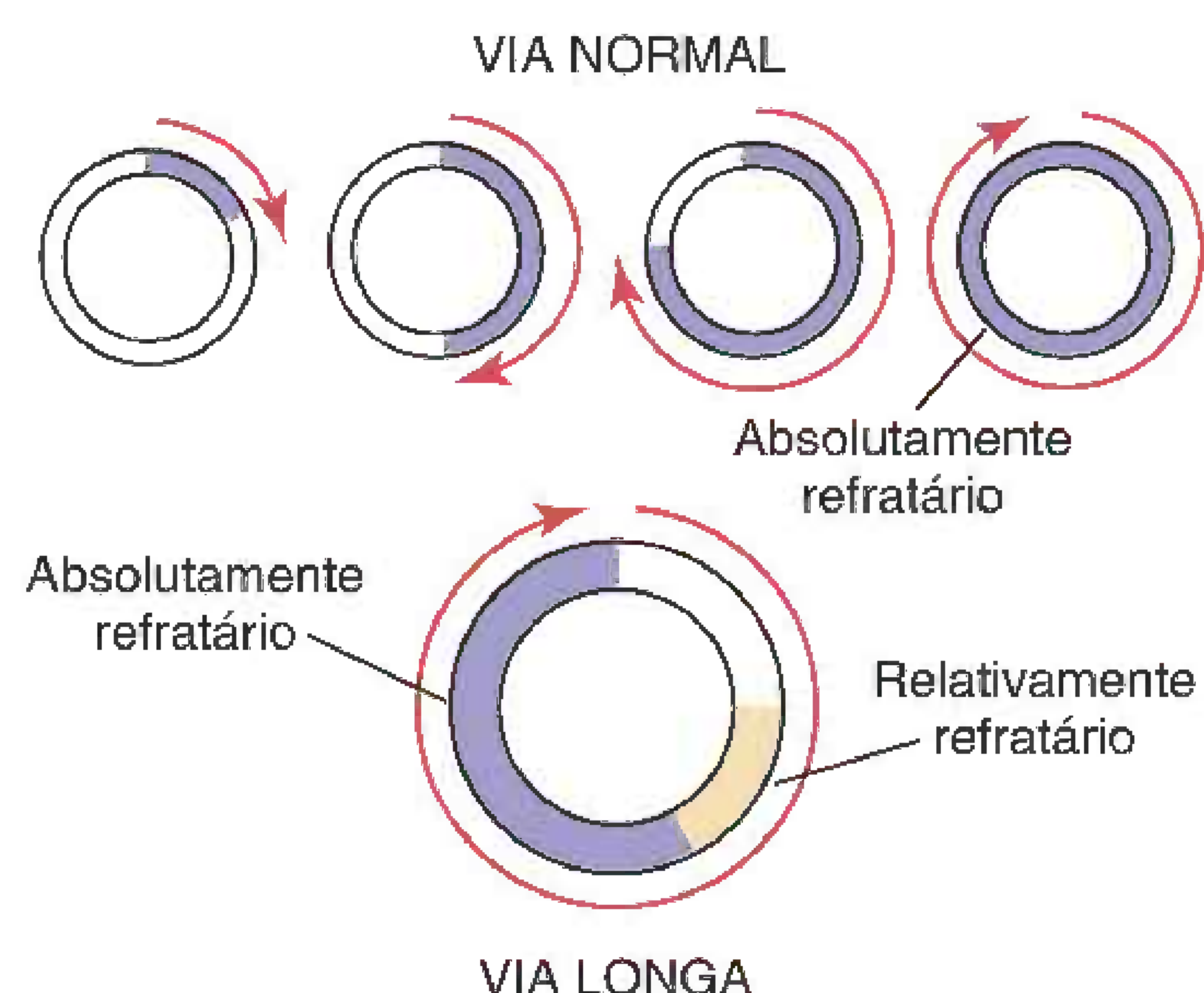



**Figura 13-15** Movimento em círculo mostrando a aniquilação do impulso na via curta e a continuação da propagação do impulso na via longa.

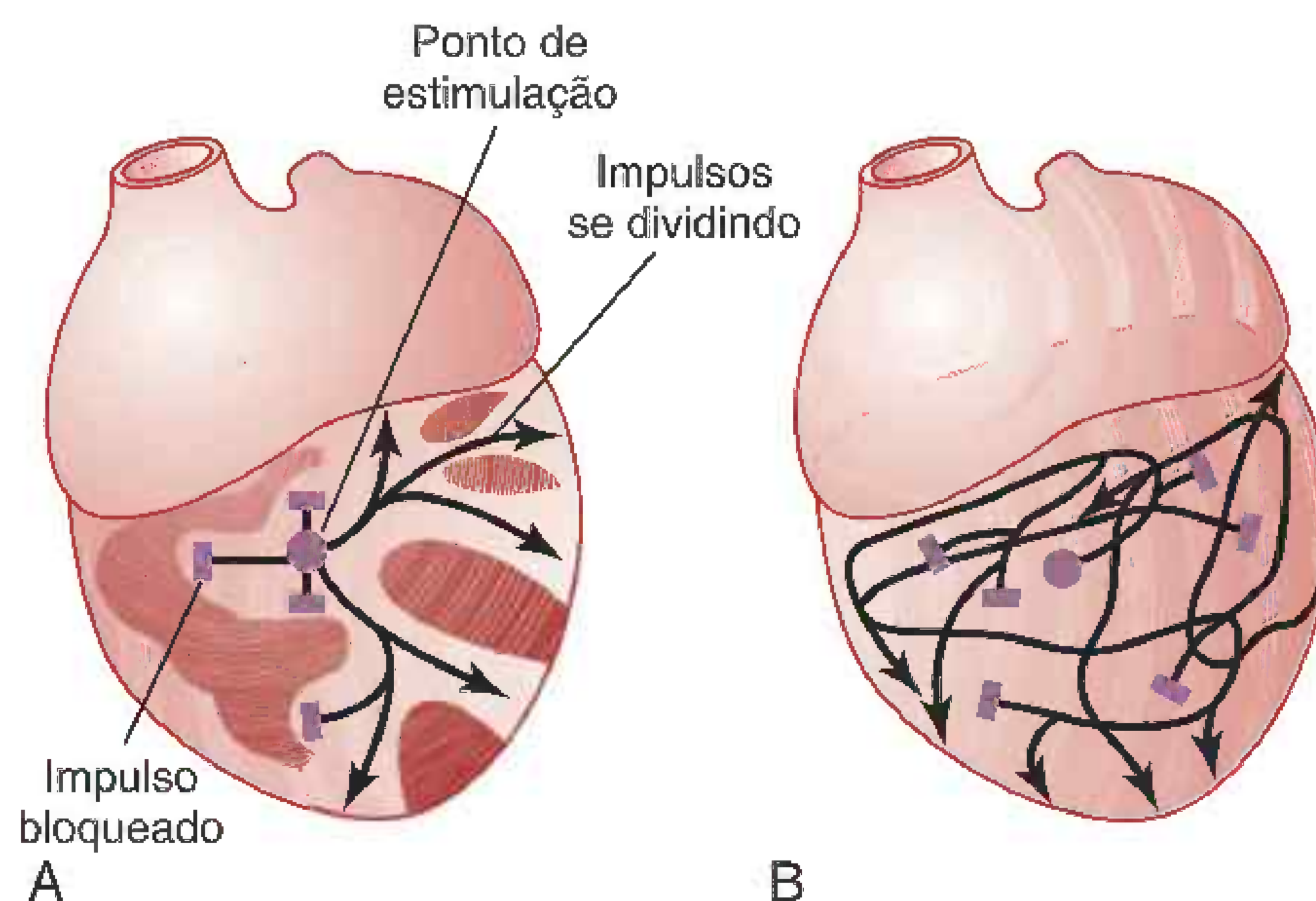



**Figura 13-16** *A*, Início de fibrilação no coração quando estão presentes focos de musculatura refratária. *B*, Continuação da propagação do *impulso fibrilatório* no ventrículo em fibrilação.

Primeiro, o bloqueio dos impulsos em algumas direções, mas a transmissão bem-sucedida em outras direções cria uma das condições necessárias para o desenvolvimento do sinal reentrante — isto é, a *transmissão de algumas das ondas de despolarização no coração apenas em algumas direções, mas não em outras.*

Segundo, a estimulação rápida do coração causa duas alterações no próprio músculo cardíaco, ambas predisponentes do movimento de círculo: (1) A *velocidade de condução pelo músculo cardíaco diminui*, o que permite período de tempo mais longo para os impulsos percorrerem o coração. (2) O *período refratário do músculo é encurtado*, permitindo a reentrada do impulso no músculo cardíaco previamente excitado, dentro de tempo menor do que o normal.

Terceiro, uma das características mais importantes da fibrilação é a *divisão de impulsos*, como mostrado no coração A. Quando uma onda de despolarização chega à área refratária no coração, ela se divide para os dois lados da área refratária. Desse modo, um só impulso passa a ser duplo. Depois, quando cada um deles chega a outra área refratária também se divide para formar mais dois impulsos. Desse modo, muitas novas frentes de ondas estão continuamente sendo formadas no coração por *reações em cadeia* progressivas, até que por fim existam muitas ondas pequenas de despolarização, progredindo em muitas direções ao mesmo tempo. Além disso, esse padrão irregular da progressão dos impulsos abre *muitas vias cheias de curvas para que os impulsos progridam, alongando muito a via de condução, que é uma das condições que mantêm a fibrilação.* Também resulta em padrão irregular contínuo de áreas refratárias irregulares no coração.

Pode-se com facilidade ver quando um círculo vicioso foi iniciado: cada vez mais impulsos são formados; estes causam mais e mais áreas de músculo refratário, e essas áreas refratárias produzem cada vez mais divisão dos impulsos. Portanto, a qualquer momento em que uma área do músculo cardíaco sai da refratariedade, um impulso está muito perto para reentrar nessa área.

O coração B, na Figura 13-16, mostra o estado final que se desenvolve na fibrilação. Aí podem-se ver muitos impulsos se dirigindo em todas as direções, alguns se dividindo e aumentando o número de impulsos, enquanto outros são bloqueados por áreas refratárias. De fato, um choque elétrico isolado durante esse período vulnerável pode com frequência provocar um padrão irregular de impulsos que se propagam em múltiplas direções, passando em torno das áreas refratárias do músculo, levando à fibrilação.

## Eletrocardiograma na Fibrilação Ventricular

Na fibrilação ventricular, o eletrocardiograma é bizarro (Fig. 13-17) e comumente não mostra tendência para ritmo regular de qualquer tipo. Durante os primeiros segundos da fibrilação ventricular, massas de músculo relativamente grandes se contraem simultaneamente, o que causa ondas grosseiras irregulares no eletrocardiograma. Depois de mais alguns segundos, as contrações grosseiras dos ventrículos desaparecem, e o eletrocardiograma muda para novo padrão de ondas muito irregulares e com baixa voltagem. Desse modo, nenhum padrão eletrocardiográfico repetitivo pode ser atribuído à fibrilação ventricular. Em seu lugar, o músculo ventricular se contrai, com até 30 a 50 pequenas áreas musculares por vez, e os potenciais eletrocardiográficos mudam constante e espasmodicamente porque as correntes elétricas no coração fluem primeiro em uma direção e, em seguida, em outra, quase nunca repetindo qualquer ciclo específico.

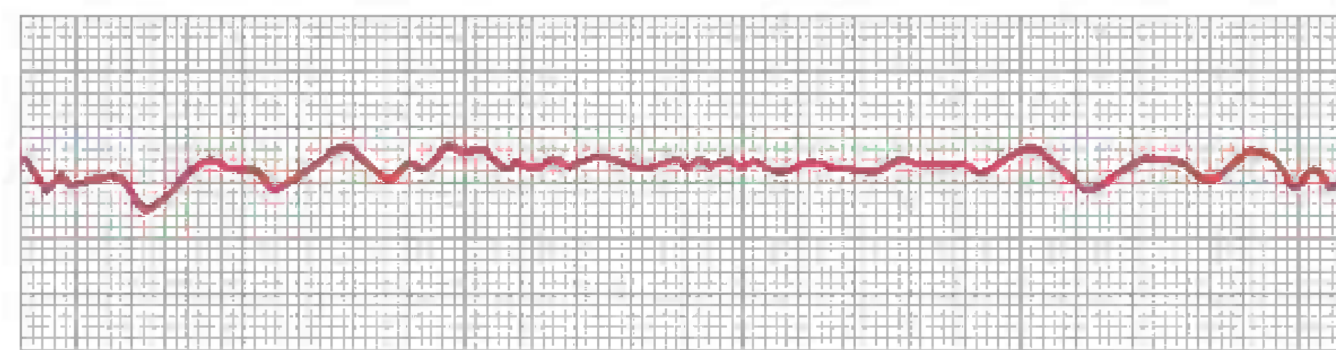


**Figura 13-17** Fibrilação ventricular (derivação II).

A voltagem das ondas no eletrocardiograma da fibrilação ventricular em geral é de cerca de 0,5 milivolt, quando a fibrilação ventricular se inicia, mas diminui rapidamente, de modo que depois de 20 a 30 segundos usualmente é de apenas 0,2 a 0,3 milivolt. Voltagens diminutas de 0,1 milivolt ou menos podem ser registradas, por 10 minutos ou mais, depois que começa a fibrilação ventricular. Como já destacado, visto não ocorrer bombeamento de sangue durante a fibrilação ventricular o estado é letal, a menos que interrompido por alguma terapia heroica como eletrochoque imediato do coração, conforme explicado no tópico a seguir.

## Desfibrilação dos Ventrículos por Eletrochoque

Embora a voltagem moderada de corrente alternada aplicada diretamente nos ventrículos os leve quase invariavelmente à fibrilação, a corrente elétrica alternada de alta voltagem que passa pelos ventrículos, por fração de segundo, pode fazer cessar a fibrilação por lançar todo o músculo ventricular na refratariedade ao mesmo tempo. Isso se consegue fazendo-se com que corrente intensa passe através do tórax por meio de grandes eletródios colocados em dois lados do coração. A corrente penetra na maioria das fibras dos ventrículos ao mesmo tempo, estimulando desse modo essencialmente todas as partes dos ventrículos no mesmo instante e fazendo com que todas fiquem refratárias. Cessam todos os potenciais de ação, e o coração fica parado por 3 a 5 segundos voltando a se contrair em seguida, geralmente com o nodo sinusal ou alguma outra parte do coração passando a ser o marca-passo. No entanto, o mesmo foco reentrante que originalmente jogara os ventrículos na fibrilação ainda costuma estar presente, caso em que a fibrilação pode recomeçar imediatamente.

Quando são aplicados eletródios diretamente nos dois lados do coração, a fibrilação geralmente pode ser interrompida usando 110 volts de corrente alternada de 60 ciclos, aplicada por 0,1 segundo, ou 1.000 volts de corrente direta, aplicada por alguns milésimos de segundo. Quando aplicado por dois eletródios na parede torácica, como mostrado na Figura 13-18, o procedimento habi-

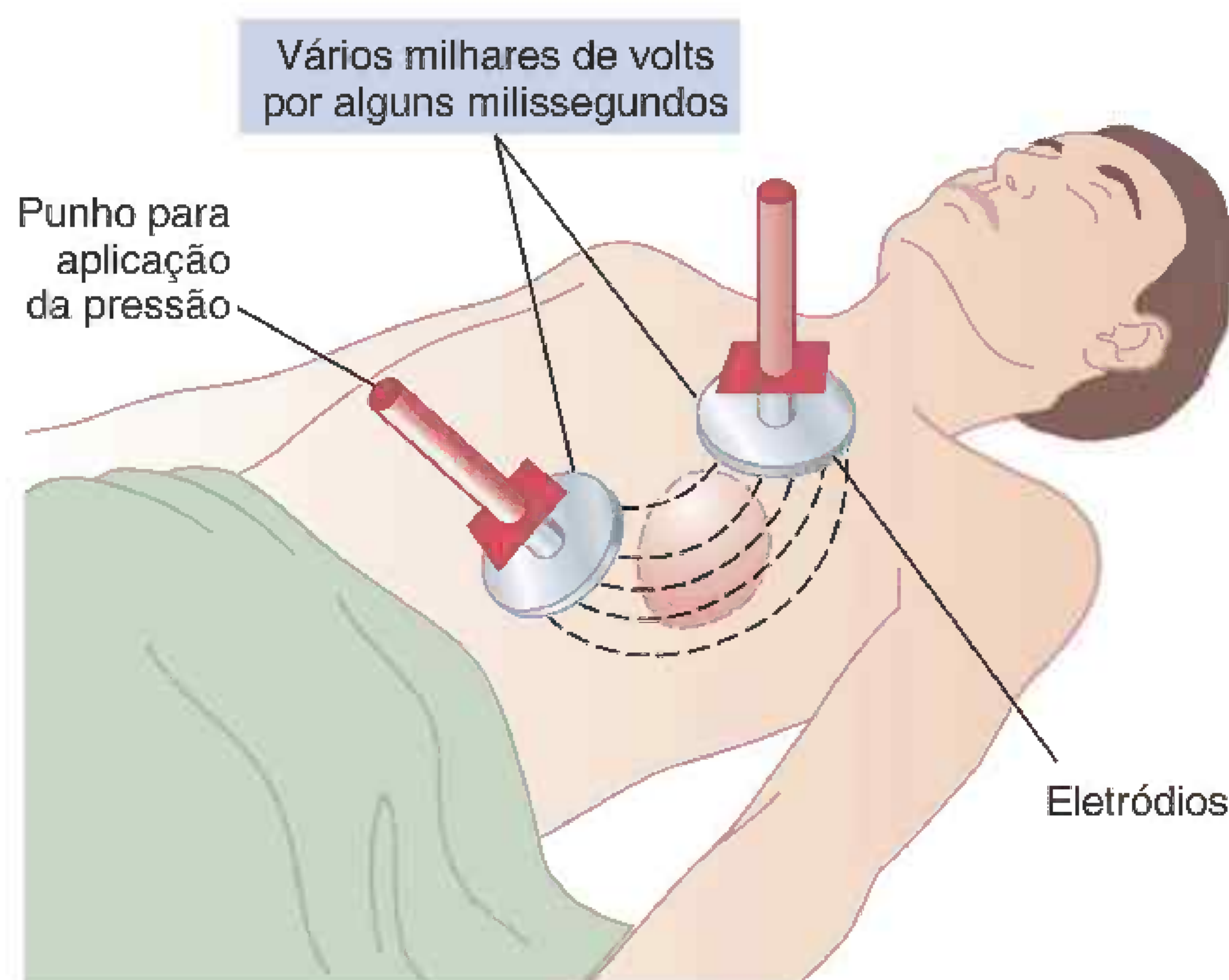



**Figura 13-18** Aplicação de corrente elétrica ao tórax para interromper a fibrilação ventricular.

tual é carregar um grande capacitor elétrico, com vários milhares de volts, e em seguida fazer com que o capacitor descarregue por alguns milésimos de segundo pelos eletródios e pelo coração.

### Bombeamento Manual do Coração (Ressuscitação Cardiorrespiratória) como Auxiliar da Desfibrilação

A menos que seja desfibrilado em 1 minuto, após o início da fibrilação o coração em geral estará fraco demais para ser revivido por desfibrilação, em virtude da falta de nutrição pelo fluxo sanguíneo coronariano. No entanto, ainda é possível reviver o coração por bombeamento manual (compressões manuais intermitentes) preliminar, para desfibrilá-lo mais tarde. Por esse método, pequenas quantidades de sangue são lançadas na aorta, com reinstalação da irrigação coronariana. Depois de alguns minutos de bombeamento manual, muitas vezes pode-se fazer a desfibrilação elétrica. Na verdade, corações em fibrilação têm sido bombeados manualmente por até 90 minutos, seguidos por desfibrilação elétrica bem-sucedida.

A técnica para bombear o coração sem abrir o peito consiste em golpes intermitentes de pressão sobre a parede torácica, junto com respiração artificial. Isso e mais a desfibrilação é designado como *ressuscitação cardiorrespiratória* ou RCR.

A falta de fluxo sanguíneo para o cérebro por mais de 5 a 8 minutos provoca geralmente comprometimento mental permanente ou até destruição de tecido cerebral. Mesmo que o coração seja revivido, a pessoa pode morrer dos efeitos da lesão cerebral ou pode viver com permanente comprometimento mental.

## Fibrilação Atrial

Lembre-se de que, exceto para a via de condução pelo feixe A-V, a massa muscular atrial é separada da massa muscular ventricular por tecido fibroso. Portanto, a fibrilação ventricular costuma ocorrer sem fibrilação atrial. Da mesma forma, costuma ocorrer fibrilação nos átrios sem fibrilação ventricular (o que é mostrado à direita, na Fig. 13-20).

O mecanismo da fibrilação atrial é idêntico ao da fibrilação ventricular, exceto que o processo ocorre somente na massa muscular atrial, em lugar de na massa ventricular. Causa frequente de fibrilação atrial é o aumento do volume atrial, decorrente de lesões valvares cardíacas que impedem os átrios de se esvaziarem adequadamente nos ventrículos ou de insuficiência ventricular com acúmulo excessivo de sangue no átrio. As paredes atriais dilatadas criam condições ideais de via de condução longa, bem como de condução lenta, ambas predisponentes da fibrilação atrial.

**Características do Bombeamento pelos Átrios durante a Fibrilação Atrial.** Pelas mesmas razões por que os ventrículos não bombearão sangue durante a fibrilação ventricular, também os átrios não bombeiam sangue na fibrilação atrial. Portanto, os átrios passam a ser inúteis como bombas de escorva para os ventrículos. Ainda assim, o sangue flui passivamente dos átrios e vai para os ventrículos, e a eficiência do bombeamento ventricular diminui apenas por 20% a 30%. Por conseguinte, em comparação com a letalidade da fibrilação ventricular, a pessoa pode viver meses ou até anos com fibrilação atrial, embora com redução da eficiência do bombeamento global do coração.

**Eletrocardiograma na Fibrilação Atrial.** A Figura 13-19 mostra o eletrocardiograma durante a fibrilação atrial. Numerosas ondas pequenas de despolarização se propagam em todas as direções pelos átrios durante a fibrilação atrial. Como as ondas são fracas, e muitas delas têm polaridade oposta em qualquer momento dado, quase se neutralizam eletricamente de maneira completa nos casos usuais. Assim, no eletrocardiograma pode-se não ver as ondas P dos átrios, ou apenas ver um registro ondulado fino de voltagem muito baixa com alta frequência. Inversamente, os complexos QRS-T são normais, a menos que exista alguma patologia dos ventrículos, mas seu ritmo é irregular, como será explicado a seguir.

**Irregularidade do Ritmo Ventricular durante a Fibrilação Atrial.** Quando os átrios estão em fibrilação, os impulsos chegam vindos do músculo atrial ao nodo A-V com alta frequência, mas também de forma irre-

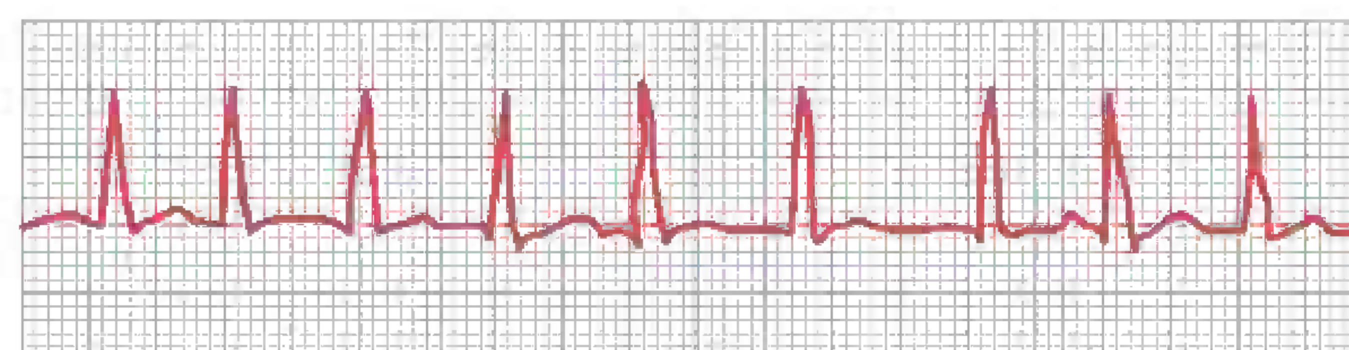


**Figura 13-19** Fibrilação atrial (derivação I). As ondas que podem ser vistas são complexos QRS e ondas T ventriculares.

gular. Como o nodo A-V não transmitirá um segundo impulso por cerca de 0,35 segundo depois do anterior, deverá decorrer, pelo menos, 0,35 segundo entre a contração ventricular e a seguinte. Então ocorre intervalo adicional mas variável de 0 a 0,6 segundo antes que um dos impulsos fibrilatórios atriais irregulares atinja o nodo A-V. Desse modo, o intervalo entre sucessivas contrações ventriculares varia entre o mínimo de cerca de 0,35 segundo e o máximo de cerca de 0,95 segundo, resultando em batimento cardíaco muito irregular. De fato, essa irregularidade, demonstrada pelo espaçamento variável dos batimentos cardíacos no eletrocardiograma da Figura 13-19, é um dos achados clínicos usados para diagnosticar essa patologia. De igual modo, em virtude da alta frequência dos impulsos fibrilatórios dos átrios, o ventrículo é estimulado à frequência cardíaca acelerada em geral entre 125 e 150 batimentos por minuto.

**Tratamento da Fibrilação Atrial por Eletrochoque.** Da mesma maneira que a fibrilação ventricular pode ser convertida para o ritmo normal pelo eletrochoque, também a fibriação atrial pode ser convertida pelo mesmo processo. O procedimento é essencialmente o mesmo que para a conversão da fibrilação ventricular — passagem de forte choque elétrico único pelo coração, que lança todo o coração na refratariedade por alguns segundos; o ritmo normal com frequência reaparece *se o coração for capaz disso*.

## *Flutter* Atrial

O *flutter* atrial é mais uma patologia causada pelo movimento em círculo nos átrios. É diferente da fibrilação atrial, pois o sinal elétrico se propaga como onda grande e única, sempre pelo mesmo percurso, repetitivamente pela massa muscular atrial como mostrado à esquerda na Figura 13-20. O *flutter* atrial produz aceleração da frequência de contração dos átrios, em geral entre 200 e 350 batimentos por minuto. No entanto, como um lado dos átrios está se contraindo enquanto o outro lado está relaxando, a quantidade de sangue bombeada pelos átrios é pequena. Além disso, os sinais chegam ao nodo A-V de modo rápido demais para que todos passem para os ventrículos, porque os períodos refratários do nodo A-V e do feixe A-V são longos demais para só permitir a transmissão de apenas pequena fração dos sinais atriais. Assim, usualmente ocorrem dois a três batimentos atriais para cada batimento ventricular.

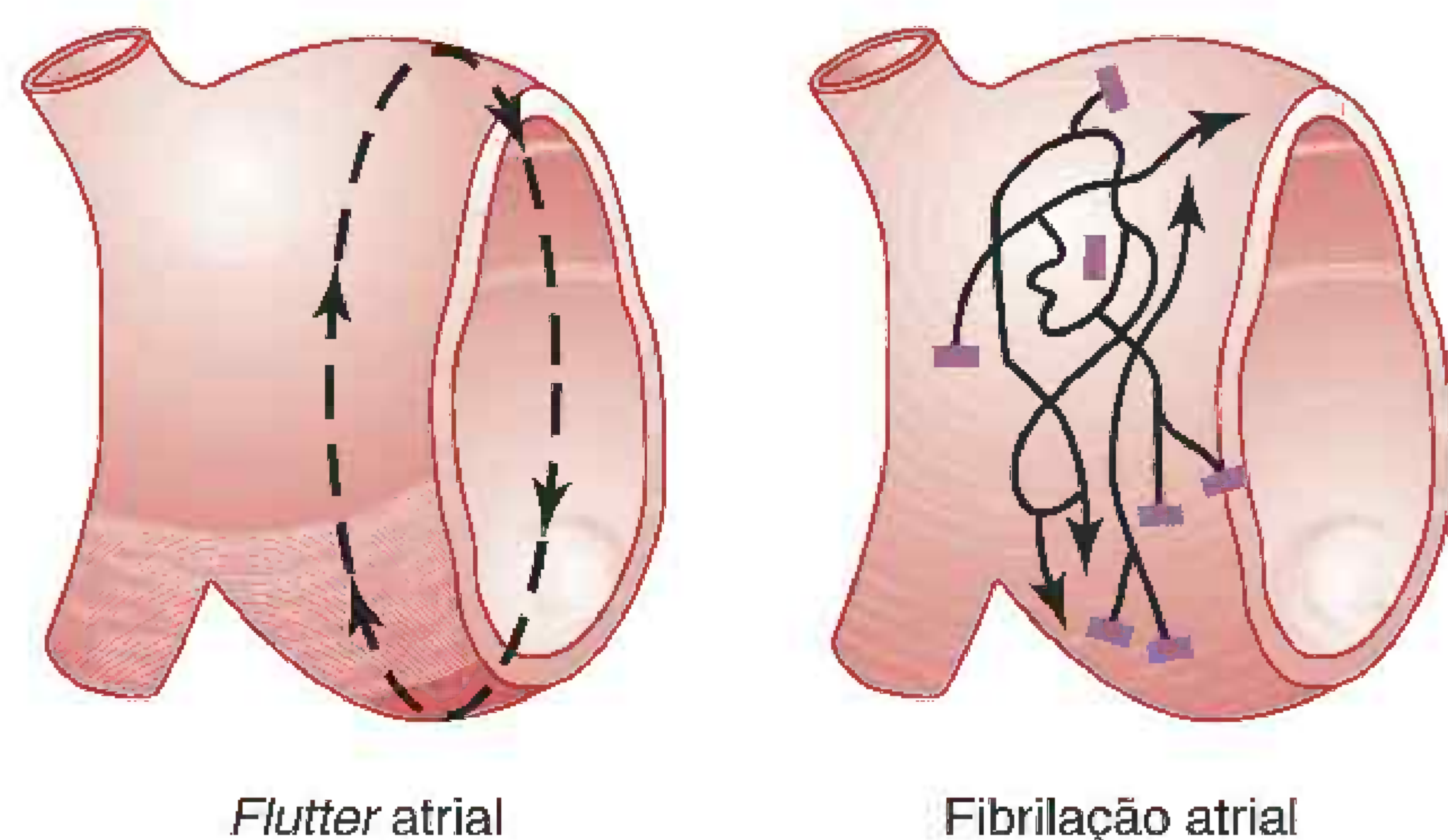



**Figura 13-20** Vias de propagação dos impulsos no *flutter* atrial e na fibrilação atrial.

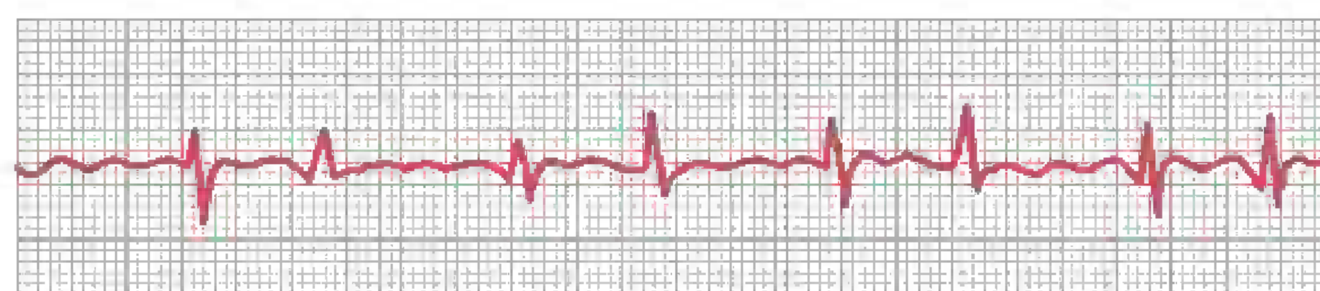


**Figura 13-21** *Flutter* atrial — ritmo atrioventricular 2:1 e 3:1 (derivação I).

A Figura 13-21 mostra um eletrocardiograma típico de *flutter* atrial. As ondas P são fortes em virtude da contração de massas musculares semicoordenadas. No entanto, observa-se no registro que o complexo QRS-T só segue uma onda P atrial apenas uma vez a cada dois a três batimentos dos átrios, originando um ritmo 2:1 ou 3:1.

## Parada Cardíaca

Uma anormalidade grave final do sistema de ritmicidade-condução cardíaco é a *parada cardíaca*. Ela resulta da cessação de todos os sinais elétricos de controle no coração. Significa que não existe qualquer ritmo espontâneo.

A parada cardíaca pode ocorrer principalmente *durante anestesia profunda*, quando muitos pacientes desenvolvem intensa hipoxia devida à respiração inadequada. A hipoxia impede que as fibras musculares e as fibras de condução cardíacas possam manter os diferenciais normais de concentração de eletrólitos através de suas membranas, e sua excitabilidade pode ser tão afetada que a ritmicidade automática desaparece.

Na maioria dos casos de parada cardíaca por anestesia, a ressuscitação cardiorrespiratória prolongada (muitos minutos ou até horas) tem muito sucesso em restabelecer o ritmo cardíaco normal. Em alguns pacientes, doença grave do miocárdio pode causar parada cardíaca permanente ou semipermanente, o que pode causar a morte. Para tratar essa condição, têm sido usados com sucesso impulsos elétricos rítmicos de um *marca-passo cardíaco eletrônico implantado* para manter os pacientes vivos por meses a anos.

## Referências

Antzelevitch C: Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2024, 2007.

Awad MM, Calkins H, Judge DP: Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:258, 2008.

Barbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease, *Ann N Y Acad Sci* 1123:213, 2008.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome, *Circulation* 115:1921, 2007.

Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M: Hemiblocks revisited, *Circulation* 115:1154, 2007.

Jalife J: Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. Annu Rev Physiol 62:25, 2000.

Lubitz SA, Fischer A, Fuster V: Catheter ablation for atrial fibrillation, *BMJ* 336:819, 2008.

Maron BJ: Sudden death in young athletes. N Engl J Med 349:1064, 2003.

Morita H, Wu J, Zipes DP: The QT syndromes: long and short, *Lancet* 372:750, 2008.

Murray KT, Roden DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes. In Crawford MG, DiMarco JP, editors: Cardiology, London, 2001, Mosby.

Myerburg RJ: Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction, *N Engl J Med* 359:2245, 2008.

Passman R, Kadish A: Sudden death prevention with implantable devices, *Circulation* 116:561, 2007.

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013, 2004.

Sanguinetti MC: Tristani-Firouzi M: hERG potassium channels and cardiac arrhythmia, *Nature* 440:463, 2006.

Swynghedauw B, Baillard C, Milliez P: The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy. *J Mol Med* 81:336, 2003.

Wang K, Asinger RW, Marriott HJ: ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 349:2128, 2003.

Zimetbaum PJ, Josephson ME: Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:933, 2003.

UNIDADE

# IV

# A Circulação


**14.** Visão Geral da Circulação; Biofísica da Pressão, Fluxo e Resistência

**15.** Distensibilidade Vascular e Funções dos Sistemas Arterial e Venoso

**16.** A Microcirculação e o Sistema Linfático: Trocas Capilares, Líquido Intersticial e Fluxo de Linfa

**17.** Controle Local e Humoral do Fluxo Sanguíneo dos Tecidos

**18.** Regulação Nervosa da Circulação e o Controle Rápido da Pressão Arterial

**19.** O Papel dos Rins no Controle a Longo Prazo da Pressão Arterial e na Hipertensão: O Sistema Integrado de Regulação da Pressão Arterial

**20.** Débito Cardíaco, Retorno Venoso e suas Regulações

**21.** Fluxo Sanguíneo pelos Músculos e o Débito Cardíaco durante o Exercício; a Circulação Coronária e a Cardiopatia Isquêmica

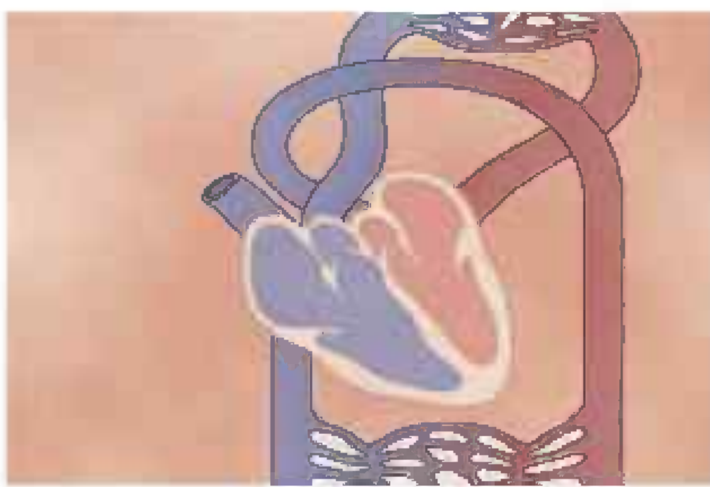
**22.** Insuficiência Cardíaca

**23.** Valvas e Bulhas Cardíacas; Defeitos Cardíacos Valvulares e Congênitos

**24.** Choque Circulatório e seu Tratamento

(página deixada intencionalmente em branco)

# Visão Geral da Circulação; Biofísica da Pressão, Fluxo e Resistência



A função da circulação é a de suprir as necessidades dos tecidos corporais — transportar até eles os nutrientes, eliminar os produtos do metabolismo, levar hormônios de parte do corpo para a outra e, de modo geral, manter o ambiente apropriado em todos os líquidos teciduais do organismo para que as células sobrevivam e funcionem de maneira ótima.

A intensidade do fluxo sanguíneo que passa por muitos tecidos é controlada sobretudo em resposta às suas necessidades de nutrientes. Em alguns órgãos, como os rins, a circulação serve para outras funções. Por exemplo, o fluxo sanguíneo para os rins está muito além de suas necessidades metabólicas e está relacionado à sua função excretora, o que demanda que grande volume de sangue seja filtrado a cada minuto.

O coração e os vasos sanguíneos, por sua vez, são controlados para produzir o débito cardíaco e a pressão arterial necessários para gerar o fluxo sanguíneo tecidual requerido. Quais são os mecanismos de controle do volume e do fluxo sanguíneo, e como se relacionam com todas as outras funções da circulação? Estes são alguns dos tópicos e questões que discutiremos nesta seção sobre a circulação.

## Características Físicas da Circulação

A circulação, ilustrada na Figura 14-1, divide-se em *circulação sistêmica* e *circulação pulmonar*. Como a circulação sistêmica promove o fluxo sanguíneo para todos os tecidos corporais, exceto para os pulmões, é também chamada *grande circulação* ou *circulação periférica*.

**Partes Funcionais da Circulação.** Antes de discutir os detalhes da função circulatória, é importante entender o papel de cada parte da circulação.

A função das *artérias* é a de transportar sangue *sob alta pressão* para os tecidos. Por esse motivo, têm fortes paredes vasculares, e nelas o sangue flui em alta velocidade.

As *arteríolas* são os pequenos ramos finais do sistema arterial; elas agem como *condutos de controle* pelos quais o sangue é liberado para os capilares. Elas têm forte parede muscular, capaz de ocluir completamente os vasos ou com seu relaxamento dilatá-los, multiplicando seu diâmetro, sendo capaz dessa forma de alterar muito o fluxo sanguíneo em cada tecido em resposta à sua necessidade.

A função dos *capilares* é a troca de líquidos, nutrientes, eletrólitos, hormônios e outras substâncias entre o sangue e o líquido intersticial. Para exercer essa função, as paredes capilares são muito finas e têm numerosos minúsculos *poros capilares* permeáveis à água e outras pequenas substâncias moleculares.

As *vênulas* coletam o sangue dos capilares e de forma gradual coalescem, formando veias progressivamente maiores.

As *veias* funcionam como condutos para o transporte de sangue das vênulas de volta ao coração; além disso, atuam como importante reservatório de sangue extra. Como a pressão no sistema venoso é muito baixa, as paredes das veias são finas. Mesmo assim, são suficientemente musculares para se contrair e expandir, agindo como reservatório controlável para o sangue extra de pequeno ou grande volume, de acordo com as necessidades da circulação.

**Volumes de Sangue nas Diferentes Partes da Circulação.** A Figura 14-1 apresenta uma visão geral da circulação e enumera a porcentagem do volume sanguíneo total contida nos principais segmentos da circulação. Por exemplo, cerca de 84% do volume sanguíneo corporal total estão contidos na circulação sistêmica, e 16%, no coração e nos pulmões. Dos 84% na circulação sistêmica, 64% estão nas veias, 13% nas artérias e 7% nas arteríolas e capilares sistêmicos. O coração contém 7% do sangue, e os vasos pulmonares, 9%.

O mais surpreendente é o baixo volume sanguíneo nos capilares. É neles, entretanto, que ocorre a função mais importante da circulação: a difusão de substâncias do sangue para os tecidos e vice-versa. Essa função é discutida em detalhes no Capítulo 16.

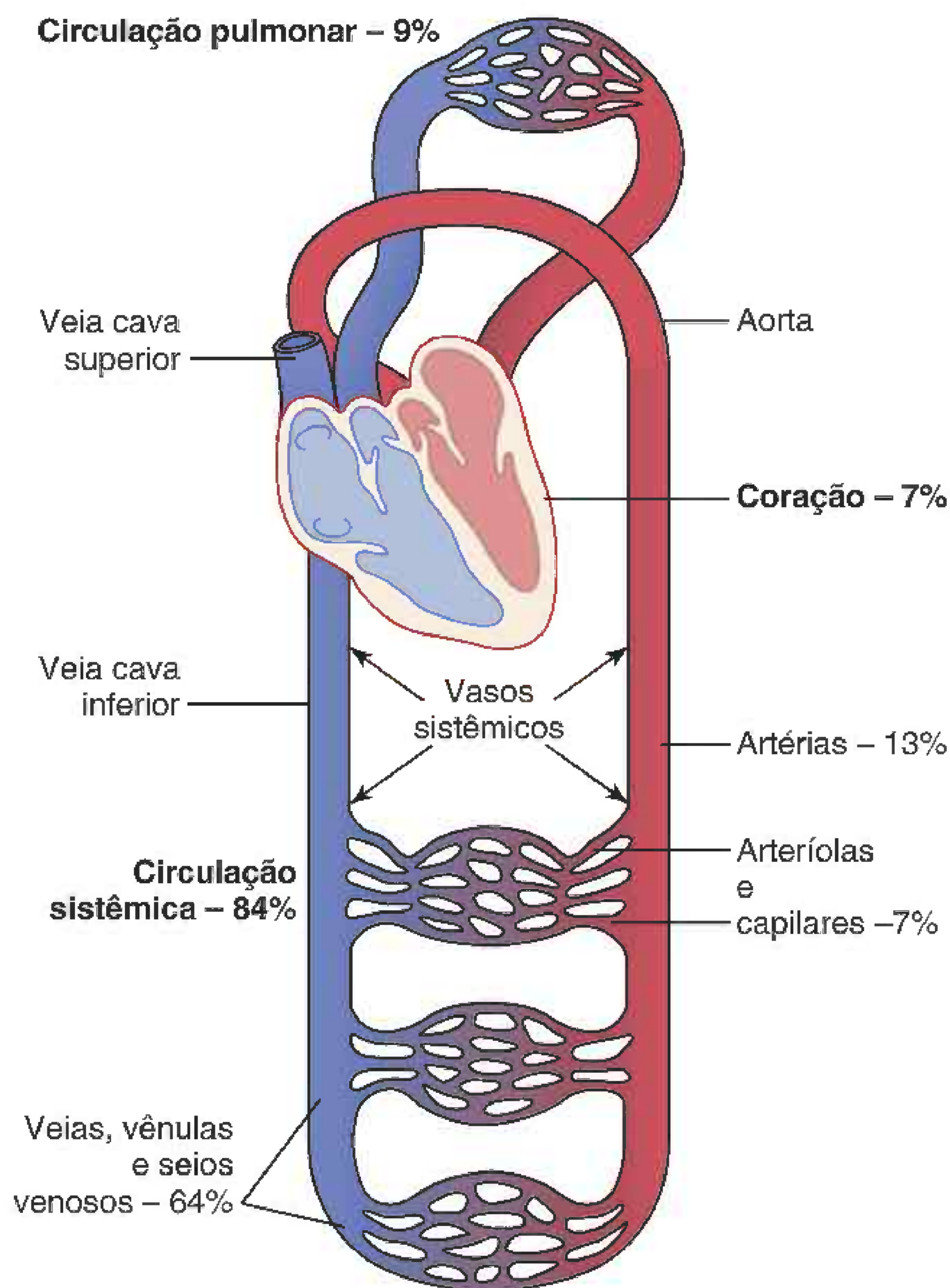



**Figura 14-1** Distribuição do sangue (como porcentagem do sangue total) nas diferentes partes do sistema circulatório.

**Áreas de Secção Transversal e Velocidades do Fluxo Sanguíneo.** Se todos os *vasos sistêmicos* de cada tipo fossem colocados lado a lado, suas áreas totais aproximadas de secção transversa média no ser humano seriam as seguintes:

| Vaso | Área de Secção Transversa ($cm^2$) |
|---|---|
| Aorta | 2,5 |
| Pequenas artérias | 20 |
| Arteríolas | 40 |
| Capilares | 2.500 |
| Vênulas | 250 |
| Pequenas veias | 80 |
| Veias cavas | 8 |

Note em particular as áreas de secção transversa muito maiores das veias em relação às artérias, em média cerca de quatro vezes maiores que suas correspondentes. Isso explica a grande capacidade de armazenamento de sangue no sistema venoso, em comparação ao sistema arterial.

Como o mesmo fluxo de volume de sangue (F) deve passar por todo segmento da circulação a cada minuto, a velocidade do fluxo sanguíneo (v) é inversamente proporcional à área de secção transversa vascular (A):

$$v = F/A$$

Desse modo, em condições de repouso, a velocidade média na aorta é de 33 cm/s, mas nos capilares é de apenas 1/1.000 desse valor, ou cerca de 0,3 mm/s. Entretanto, como os capilares têm comprimento típico de apenas 0,3 a 1 milímetro, o sangue permanece neles por apenas 1 a 3 segundos. Esse curto tempo é surpreendente porque toda a difusão de nutrientes alimentares e eletrólitos que ocorre através das paredes capilares deve ocorrer nesse intervalo reduzido de tempo.

**Pressões nas Diversas Partes da Circulação.** Como o coração bombeia continuamente sangue para a aorta, a pressão média nesse vaso é alta, cerca de 100 mmHg. Além disso, como o bombeamento cardíaco é pulsátil, a pressão arterial alterna entre a *pressão sistólica* de 120 mmHg e a *pressão diastólica* de 80 mmHg, como mostrado no lado esquerdo da Figura 14-2.

À medida que o sangue flui pela *circulação sistêmica*, sua pressão média cai progressivamente para cerca de 0 mmHg ao atingir o final das veias cavas, que deságuam no átrio direito do coração.

A pressão nos capilares sistêmicos varia entre valores elevados, como 35 mmHg, próximos à extremidade arteriolar, e valores baixos, chegando a 10 mmHg, próximos à extremidade venosa, mas a pressão "funcional" média na maioria dos leitos vasculares é de cerca de 17 mmHg, valor suficientemente baixo para que pouco plasma flua através dos minúsculos *poros* das paredes capilares, embora os nutrientes possam se *difundir* com muita facilidade através desses mesmos poros para as células teciduais circundantes.

Note, na porção mais à direita da Figura 14-2, as pressões respectivas nas diferentes partes da *circulação pulmonar*. Nas arteríolas pulmonares, a pressão é pulsátil como na aorta, mas a pressão é muito menor: a *pressão arterial pulmonar sistólica média* é de cerca de 25 mmHg, e a *pressão diastólica*, de 8 mmHg, com pressão arterial pulmonar média de 16 mmHg. A pressão capilar pulmonar média é de apenas 7 mmHg. Ainda assim, o fluxo sanguíneo total que passa pelos pulmões a cada minuto é o mesmo que o da circulação sistêmica. As baixas pressões do sistema pulmonar estão de acordo com as necessidades dos pulmões, que consistem basicamente em expor o sangue dos capilares pulmonares ao oxigênio e aos outros gases alveolares.

## Princípios Básicos da Função Circulatória

Embora os detalhes da circulação sejam complexos, existem três princípios básicos subjacentes a todas as suas funções.

1. **A intensidade (ou velocidade) do fluxo sanguíneo para cada tecido corporal é quase sempre controlada precisamente em relação às necessidades teciduais.** Quando os tecidos estão ativos, precisam de grande incremento do suprimento de nutrientes e, portanto, de fluxo sanguíneo muito maior — ocasio-

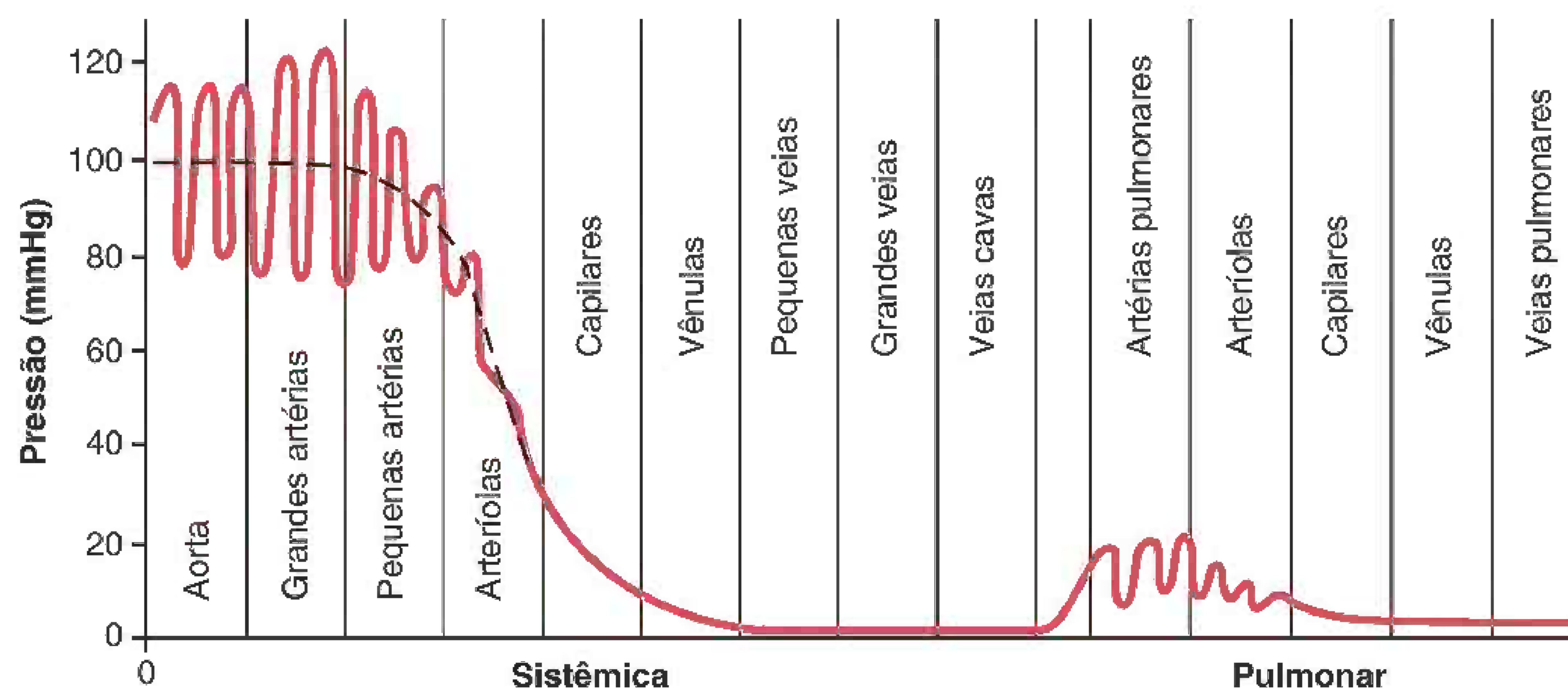



**Figura 14-2** Pressões sanguíneas normais nas diferentes partes do sistema circulatório, quando a pessoa está na posição horizontal.

nalmente até 20 a 30 vezes o de repouso. Ainda assim, o coração nas condições normais não pode aumentar seu débito por mais que quatro a sete vezes maior que os dos valores de repouso. Assim, não é possível simplesmente aumentar o fluxo sanguíneo em todas as partes do corpo quando um tecido particular demanda fluxo aumentado. Em vez disso, os microvasos em cada tecido monitoram, de modo contínuo, as necessidades teciduais, tais como a disponibilidade de oxigênio e de outros nutrientes e o acúmulo de dióxido de carbono e outros produtos do metabolismo; estes, por sua vez, agem diretamente sobre os vasos sanguíneos locais, dilatando-os ou contraindo-os para controlar o fluxo sanguíneo local de forma precisa e até o nível necessário para a atividade do tecido. Além disso, o controle neural da circulação, pelo sistema nervoso central e os hormônios, age como mais um mecanismo para a regulação do fluxo sanguíneo tecidual.

2. **O débito cardíaco é controlado principalmente pela soma de todos os fluxos teciduais locais.** Depois de fluir por um tecido, o sangue retorna de imediato pelas veias para o coração. Este responde de forma automática ao aumento da chegada de sangue, bombeando-o imediatamente de volta para as artérias. Assim, o coração age como autômato, respondendo às demandas dos tecidos. Entretanto, com frequência precisa de auxílio na forma de sinais nervosos especiais, que o fazem bombear a quantidade necessária de fluxo sanguíneo.

3. **A regulação da pressão arterial é geralmente independente do fluxo sanguíneo local ou do débito cardíaco.** O sistema circulatório tem sistema extensivo de controle da pressão sanguínea arterial. Por exemplo, se em qualquer momento a pressão cair significativamente abaixo do nível normal de cerca de 100 mmHg, conjunto de reflexos nervosos desencadeia em poucos segundos diversas alterações circulatórias para normalizar a pressão. Os sinais nervosos agem especialmente (a) aumentando a força do bombeamento cardíaco, (b) causando constrição dos grandes reservatórios venosos, para levar mais sangue para o coração, e (c) causando constrição generalizada da maioria das arteríolas em todo o corpo, de modo que maior quantidade de sangue se acumula nas grandes artérias, aumentando a pressão arterial. Então, ao longo de períodos mais prolongados de horas ou dias os rins desempenham papel adicional fundamental no controle pressórico, tanto pela secreção de hormônios controladores da pressão como pela regulação do volume sanguíneo.

Assim, em resumo, as necessidades dos tecidos individuais são supridas de forma específica pela circulação. No restante deste capítulo, começaremos a discutir os detalhes básicos do gerenciamento do fluxo sanguíneo tecidual e do controle do débito cardíaco e da pressão arterial.

## Inter-relações da Pressão, Fluxo e Resistência

O fluxo sanguíneo por um vaso é determinado por dois fatores: (1) a *diferença de pressão* sanguínea entre as duas extremidades do vaso, também por vezes referida como "gradiente de pressão" ao longo do vaso, que é a força que impulsiona o sangue pelo vaso, e (2) o impedimento ao fluxo sanguíneo pelo vaso, ou *resistência vascular*. A Figura 14-3 mostra essas relações em um segmento de vaso sanguíneo, localizado em qualquer parte do sistema circulatório.

$P_1$ representa a pressão na origem do vaso; na outra extremidade, a pressão é $P_2$. A resistência ocorre como resultado do atrito entre o sangue em movimento e o endotélio intravascular em todo o interior do vaso. O fluxo pelo vaso pode ser calculado pela seguinte fórmula, que é chamada de *lei de Ohm*:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

na qual F é o fluxo sanguíneo, ΔP é a diferença de pressão ($P_1 - P_2$) entre as duas extremidades do vaso e R é a resistência. A fórmula define que o fluxo sanguíneo ocorre

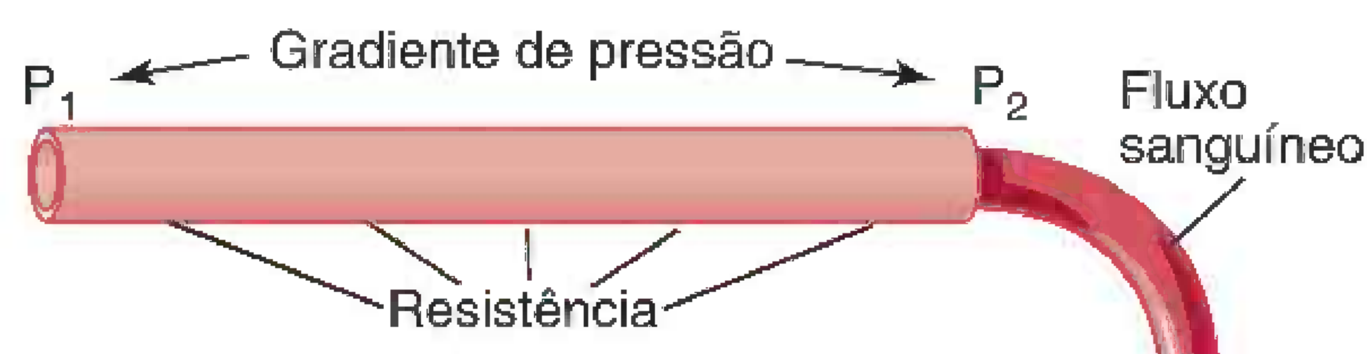



**Figura 14-3** Inter-relações entre pressão, resistência e fluxo sanguíneo.

em proporção direta à diferença de pressão, mas inversamente proporcional à resistência.

Note que é a *diferença* de pressão entre as duas extremidades do vaso e não a pressão absoluta em seu interior que determina a intensidade/velocidade do fluxo. Por exemplo, se a pressão em ambas as extremidades do vaso for de 100 mmHg, mas se não houver diferença entre elas, não haverá fluxo apesar de existir pressão de 100 mmHg.

A lei de Ohm, representada pela Equação 1, expressa a mais importante de todas as relações que o leitor precisa entender para compreender a hemodinâmica da circulação. Em virtude da extrema importância dessa equação, o leitor deve também estar familiarizado com suas outras formas algébricas:

$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

## Fluxo Sanguíneo

Fluxo sanguíneo significa a quantidade de sangue que passa por determinado ponto da circulação durante certo intervalo de tempo. Via de regra, o fluxo sanguíneo é expresso em *mililitros por minuto* ou *litros por minuto*, mas pode ser expresso em mililitros por segundo ou quaisquer outras unidades de fluxo e tempo.

O fluxo sanguíneo total na circulação de adulto em repouso é de cerca de 5.000 mL/min. Isso é referido como *débito cardíaco*, por ser a quantidade de sangue bombeada pelo coração para a aorta, a cada minuto.

**Métodos para a Medida do Fluxo Sanguíneo.** Muitos aparelhos mecânicos e eletromecânicos podem ser inseridos em série em vaso sanguíneo ou, em alguns casos, aplicados ao exterior do vaso, para medir seu fluxo. Esses aparelhos são chamados *fluxômetros*.

**Fluxômetro Eletromagnético.** Um dos mais importantes aparelhos para a medida do fluxo sanguíneo sem a abertura do vaso é o fluxômetro eletromagnético; seus princípios estão ilustrados na Figura 14-4. A Figura 14-4*A* demonstra a geração de força eletromotiva (voltagem elétrica) em um fio que é movido rapidamente na direção transversa, ao longo de campo magnético. Esse é o conhecido princípio para a produção de eletricidade por gerador elétrico. A Figura 14-4*B* mostra o mesmo princípio, aplicado à geração de força eletromotiva no sangue que se move por campo eletromagnético. Neste caso, o vaso sanguíneo é colocado entre os polos de forte ímã, e eletrodos são posicionados nos dois lados do vaso, perpendiculares às linhas de força magnética. Quando o sangue flui pelo vaso, é gerada voltagem elétrica proporcional à intensidade/velocidade do fluxo sanguíneo entre os dois eletrodos, registrada por voltímetro apropriado ou outro aparelho eletrônico de registro. A Figura 14-4*C* mostra uma "sonda" verdadeira, que é posicionada em um vaso calibroso para registrar o seu fluxo sanguíneo. A sonda contém o forte ímã e os eletródios.

Vantagem especial do fluxômetro eletromagnético é sua capacidade de registrar as variações do fluxo em menos de 1/100 de segundo, permitindo o registro preciso de variações pulsáteis do fluxo, bem como o fluxo estável.

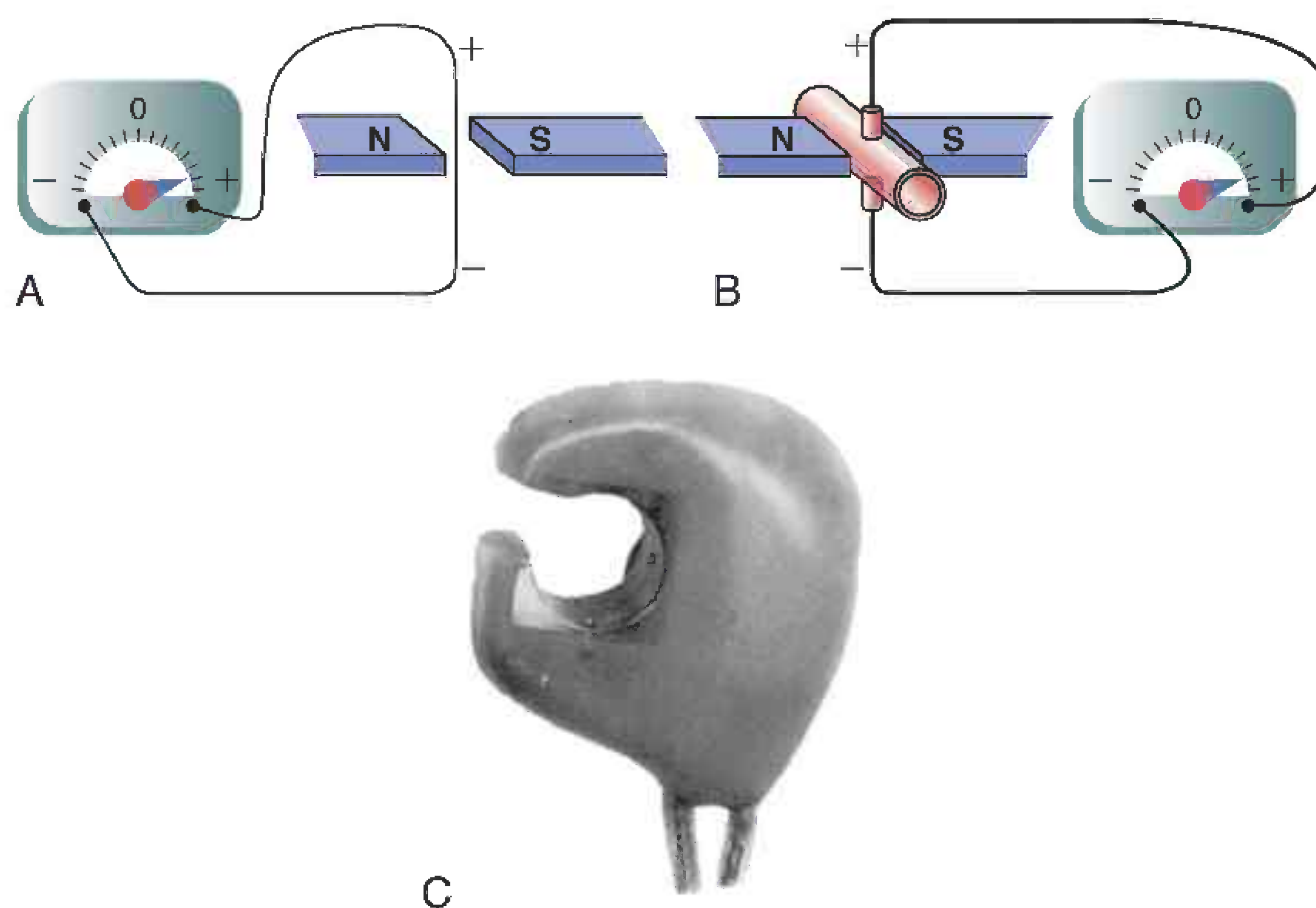



**Figura 14-4** Fluxômetro eletromagnético mostrando a geração de voltagem elétrica no fio ao passar por campo eletromagnético (*A*); geração de voltagem elétrica em eletródio sobre vaso sanguíneo quando o vaso é colocado sob forte campo magnético (*B*); e moderna sonda fluxométrica eletromagnética para implantação crônica ao redor de vasos sanguíneos (*C*).

**Fluxômetro Doppler Ultrassônico.** Outro tipo de fluxômetro que pode ser posicionado no exterior do vaso e que apresenta muitas das vantagens do fluxômetro eletromagnético é o *fluxômetro Doppler ultrassônico*, mostrado na Figura 14-5. Um diminuto cristal piezoelétrico é montado em uma extremidade, na parede do aparelho. Esse cristal, quando energizado por aparelho eletrônico apropriado, transmite sinais ultrassônicos na frequência de muitas centenas de milhares de ciclos por segundo, no sentido do fluxo sanguíneo. Parte do som é refletida pelos eritrócitos no sangue em movimento. As ondas ultrassônicas refletidas retornam dos eritrócitos para o cristal. Essas ondas refletidas têm frequência mais baixa que as ondas transmitidas porque os eritrócitos estão se afastando do cristal transmissor. Esse é o *efeito Doppler*. (É o mesmo efeito percebido quando uma ambulância se aproxima e passa tocando sua sirene. Uma vez que a sirene passa e se afasta, seu som se torna subitamente muito mais grave que o ouvido quando a ambulância se aproximava.)

No fluxômetro mostrado na Figura 14-5, a onda ultrassônica de alta frequência é interrompida de modo intermitente, e a onda refletida é captada de volta pelo cristal e amplificada muitas vezes pelo aparelho eletrônico. Outra parte do aparelho determina a diferença de frequência entre a onda transmitida e a refletida, determinando assim a velocidade do fluxo sanguíneo. Contanto que o diâmetro do vaso sanguíneo não mude, as alterações no fluxo sanguíneo no vaso são relacionadas às alterações na velocidade do fluxo.

Da mesma forma que o fluxômetro eletromagnético, o fluxômetro Doppler ultrassônico é capaz de registrar as rápidas variações pulsáteis no fluxo, bem como o fluxo estável.

**Fluxo Laminar do Sangue nos Vasos.** Quando o sangue flui de forma estável por vaso sanguíneo longo e uniforme, ele se organiza em *linhas de corrente*, com camadas de sangue equidistantes da parede do vaso. Além disso, a porção mais central do sangue permanece no centro do vaso. Esse tipo de *fluxo* é chamado *laminar* e é o oposto do *fluxo turbulento*, que consiste em sangue correndo em todas as direções do vaso e se misturando continuamente em seu interior, como discutido mais adiante.

**Perfil Parabólico de Velocidade durante o Fluxo Laminar.** Quando ocorre fluxo laminar, a velocidade do fluxo pelo centro do vaso é muito maior que próximo às paredes. Isso é mostrado na Figura 14-6. Na Figura 14-6*A*, o vaso contém dois líquidos; o da esquerda está colorido por pigmento, e o da direita é um líquido claro, mas não há fluxo no vaso. Quando os líquidos começam a fluir, desenvolve-se interface parabólica entre eles, como mostrado 1 segundo depois na Figura 14-6*B*; a porção de líquido adjacente à parede do vaso praticamente não se moveu, a porção pouco mais afastada da parede se moveu por pequena distância, e a porção no centro do vaso se moveu por longa distância. Esse efeito é chamado "perfil parabólico da velocidade do fluxo sanguíneo".

O perfil parabólico ocorre porque as moléculas de líquido que tocam a parede se movem lentamente em virtude da aderência com o endotélio. A camada seguinte de moléculas desliza sobre a primeira, a terceira camada desliza sobre a segunda, a quarta sobre a terceira, e assim por diante. Portanto, o líquido no meio do vaso pode se mover rapidamente porque existem muitas camadas de moléculas deslizantes entre o meio do vaso e a parede; assim, cada camada em direção ao centro flui progressivamente mais rápido que as camadas externas.

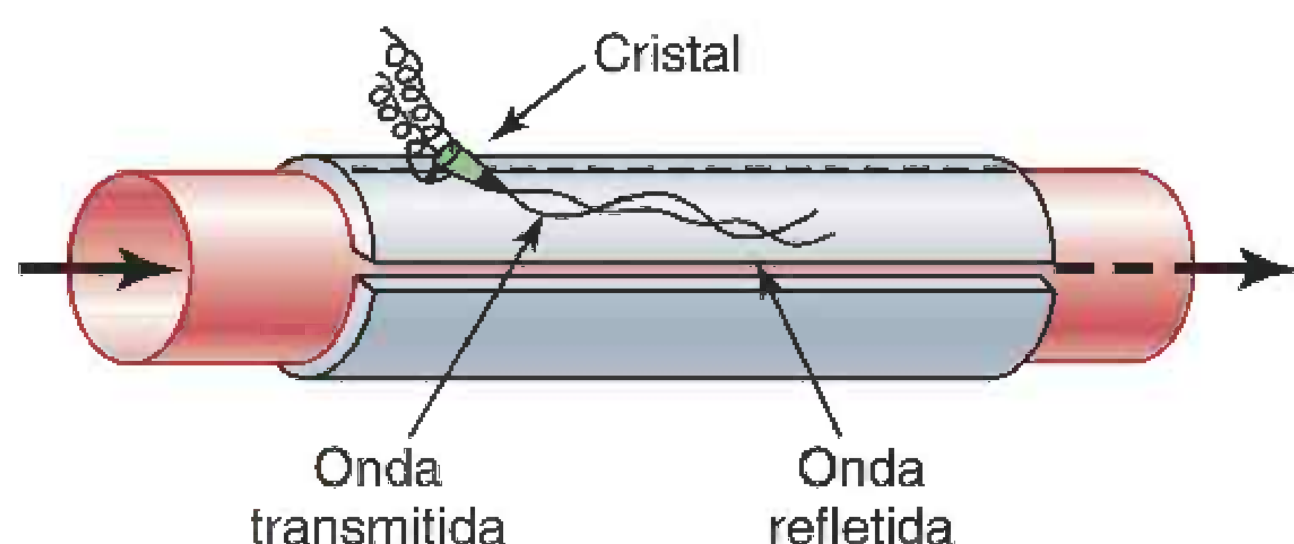



**Figura 14-5** Fluxômetro Doppler ultrassônico.

**Fluxo Sanguíneo Turbulento sob Certas Condições.** Quando a intensidade do fluxo sanguíneo é muito elevada, ou quando o sangue passa por obstrução no vaso, por ângulo fechado ou por superfície áspera, o fluxo pode ficar *turbulento* ou desordenado em vez de laminar (Fig. 14-6*C*). Fluxo turbulento significa que o sangue flui na direção longitudinal e na direção perpendicular, geralmente formando *redemoinhos* semelhantes aos vistos em pontos de obstrução de um rio com forte correnteza.

Quando ocorrem redemoinhos, a resistência ao fluxo de sangue é muito maior que no fluxo laminar por provocarem grande aumento do atrito total do fluxo no vaso.

A tendência à ocorrência de fluxo turbulento é de modo direto proporcional à velocidade do fluxo sanguíneo, ao diâmetro do vaso e à densidade do sangue, e inversamente proporcional à viscosidade do sangue, o que é representado pela seguinte equação:

$$Re = \frac{\nu \cdot d \cdot \rho}{\eta}$$

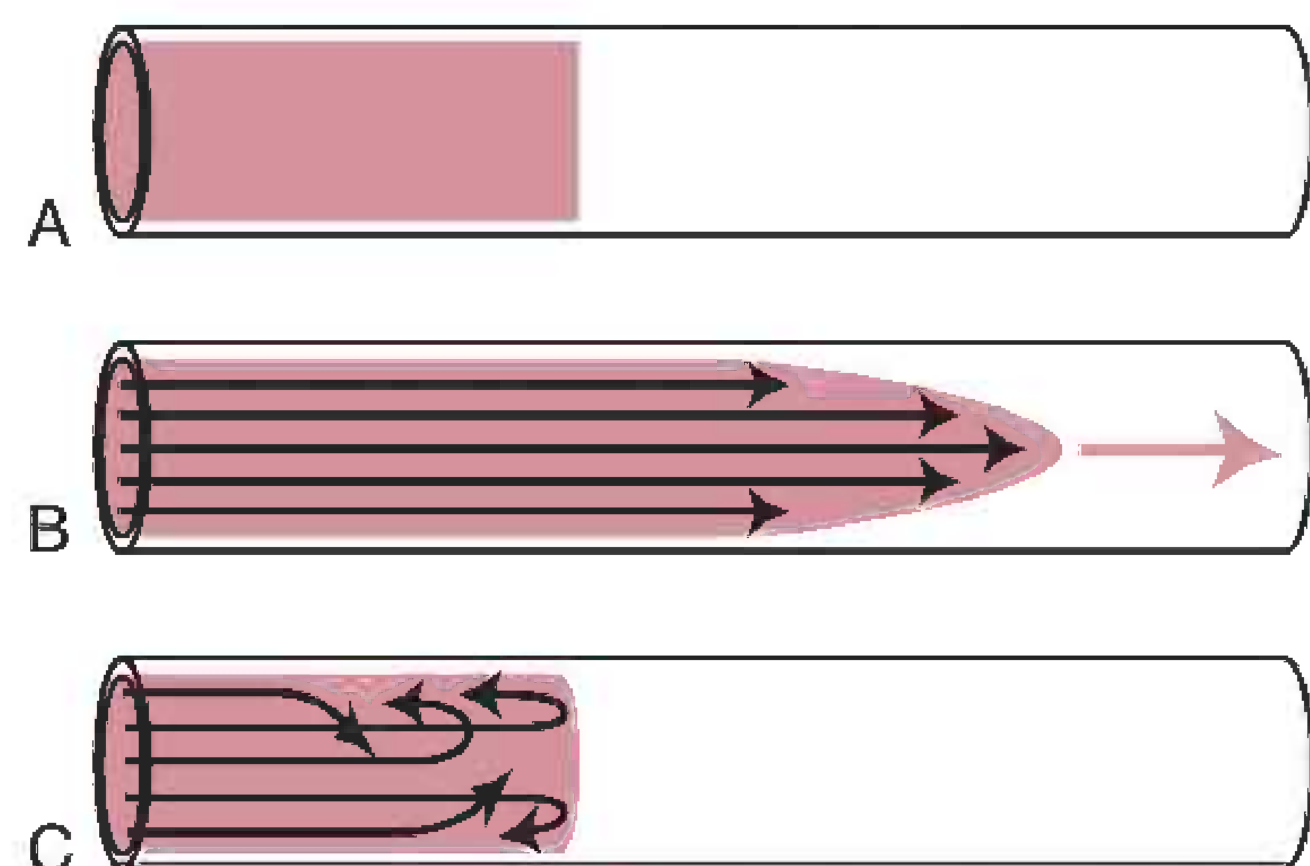



**Figura 14-6** *A*, Dois líquidos (um tingido de vermelho, o outro límpido) antes do início do fluxo; *B*, os mesmos líquidos, 1 segundo após o início do fluxo; *C*, fluxo turbulento, com elementos do fluxo se movendo em padrão desordenado.

em que Re é o *número de Reynolds*, que é a medida da tendência para a ocorrência de turbilhonamento; v é a velocidade média do fluxo sanguíneo (em centímetros/segundo); d é o diâmetro do vaso (em centímetros); ρ é a densidade; e η a viscosidade (em poise). A viscosidade do sangue é normalmente de cerca de 1/30 poise, e a densidade é apenas pouco maior que 1. Quando o número de Reynolds aumenta acima de 200 a 400, ocorre fluxo turbulento em alguns ramos dos vasos, que se extingue em suas porções mais lisas. Entretanto, quando o número de Reynolds aumenta acima de aproximadamente 2.000, ocorre turbulência mesmo em vasos retos e lisos.

O número de Reynolds para o fluxo no sistema vascular normalmente sobe para 200 a 400 nas grandes artérias; por isso, quase sempre ocorre algum fluxo turbulento nos ramos desses vasos. Nas porções proximais da aorta e da artéria pulmonar, esse número pode chegar a muitos milhares durante a fase rápida de ejeção dos ventrículos; isso provoca turbulência considerável na aorta e na artéria pulmonar proximais, em locais em que há condições apropriadas para a turbulência: (1) alta velocidade de fluxo sanguíneo, (2) natureza pulsátil do fluxo, (3) alteração súbita do diâmetro do vaso, e (4) grande diâmetro. Entretanto, em vasos pequenos, o número de Reynolds quase nunca é alto o suficiente para causar turbulência.

## Pressão Sanguínea

**Medidas Padronizadas de Pressão.** A pressão sanguínea é quase sempre medida em milímetros de mercúrio (mmHg) porque o manômetro de mercúrio tem sido usado como referência padrão para a medida da pressão, desde sua invenção em 1846 por Poiseuille. Na verdade, a pressão sanguínea representa a *força exercida pelo sangue contra qualquer unidade de área da parede vascular*. Quando dizemos que a pressão em um vaso é de 50 mmHg, isso significa que a força exercida é suficiente para impulsionar a coluna de mercúrio até a altura de 50 milímetros contra a gravidade. Se a pressão for de 100 mmHg, será capaz de impulsionar a coluna de mercúrio até 100 milímetros.

Ocasionalmente, a pressão é medida em *centímetros de água (cm $H_2O$)*. A pressão de 10 cm $H_2O$ é suficiente para elevar contra a gravidade uma coluna de água a 10 centímetros de altura. *Um milímetro de mercúrio exerce pressão igual a 1,36 cm de água*, porque o peso específico do mercúrio é 13,6 vezes maior que o da água, e 1 centímetro é 10 vezes maior que um milímetro.

**Métodos de Alta Precisão para a Medida da Pressão Sanguínea.** O mercúrio no manômetro de mercúrio tem tanta inércia que não pode subir e descer rapidamente. Por isso, embora seja excelente para o registro de pressões estáticas, não pode responder a alterações pressóricas que ocorram com frequência maior que um ciclo a cada 2 a 3 segundos. Quando se deseja registrar pressões com variações rápidas, é necessário algum outro tipo de aparelho para a medida da pressão. A Figura 14-7 demonstra os princípios básicos de três *transdutores* eletrônicos de pressão usados comumente para converter a pressão sanguínea e/ou rápidas alterações de pressão em sinais elétricos e, então, registrá-los em gravador elétrico de alta velocidade. Todos esses transdutores utilizam fina membrana metálica muito esticada, que forma uma das paredes da câmara de líquido. Esta, por sua vez, fica conectada por meio de agulha ou cateter, e é inserida no vaso sanguíneo no qual a pressão vai ser medida. Quando a pressão se eleva, a membrana fica ligeiramente convexa, e, quando a pressão é reduzida, ela retorna à sua posição de repouso.

Na Figura 14-7*A*, uma simples placa de metal é colocada a alguns centésimos de centímetro acima da membrana. A membrana ao se abaular se aproxima da placa, aumentando a *capacitância elétrica* entre elas; essa alteração da capacitância é registrada por sistema eletrônico.

Na Figura 14-7*B*, um pequeno cilindro de metal está apoiado sobre a membrana; ele pode ser deslocado para cima e entrar no espaço central de bobina elétrica. O movimento do metal para dentro da bobina aumenta sua *indutância*, o que também pode ser registrado eletronicamente.

Finalmente, na Figura 14-7*C*, um fio de resistência muito fino é conectado à membrana. Quando esse fio está mais esticado, sua resistência aumenta; quando menos esticado, sua resistência diminui. Essas alterações também podem ser registradas por sistema eletrônico.

Os sinais elétricos do transdutor são enviados para o amplificador e para o aparelho de registro adequado. Com alguns desses sistemas de registro de alta fidelidade, foi possível registrar ciclos de pressão com frequências de até 500 ciclos por segundo. Os aparelhos de uso comum são capazes de registrar variações pressóricas que ocorrem em 20 a 100 ciclos por segundo da maneira mostrada no papel de registro na Figura 14-7*C*.

## Resistência ao Fluxo Sanguíneo

**Unidades de Resistência.** A resistência é o impedimento ao fluxo sanguíneo pelo vaso, mas não pode ser medida por qualquer meio direto; em vez disso deve ser calculada pelas medidas do fluxo e da diferença de pressão entre dois pontos no vaso. Se a diferença de pressão entre esses dois pontos for de 1 mmHg e o fluxo for de 1 mL/s, a resistência é designada como uma *unidade de resistência periférica*, usualmente abreviada como *URP*.

**Expressão de Resistência em Unidades CGS.** Ocasionalmente, uma unidade física básica, chamada de CGS (centímetros, gramas, segundos), é usada para expressar a resistência. Essa unidade é o dinas/$cm^5$. A resistência nessas unidades pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$R\left(\text{em } \frac{\text{dina}}{\text{cm}^5}\right) = \frac{1.333 \times \text{mmHg}}{\text{mL/s}}$$

**Resistência Vascular Periférica Total e Resistência Vascular Pulmonar Total.** A intensidade do fluxo sanguíneo em todo o sistema circulatório é igual à do sangue bombeado pelo coração — isto é, ao débito cardíaco. No humano adulto, seu valor é de aproximadamente 100 mL/s. A diferença de pressão entre as artérias e veias sis-

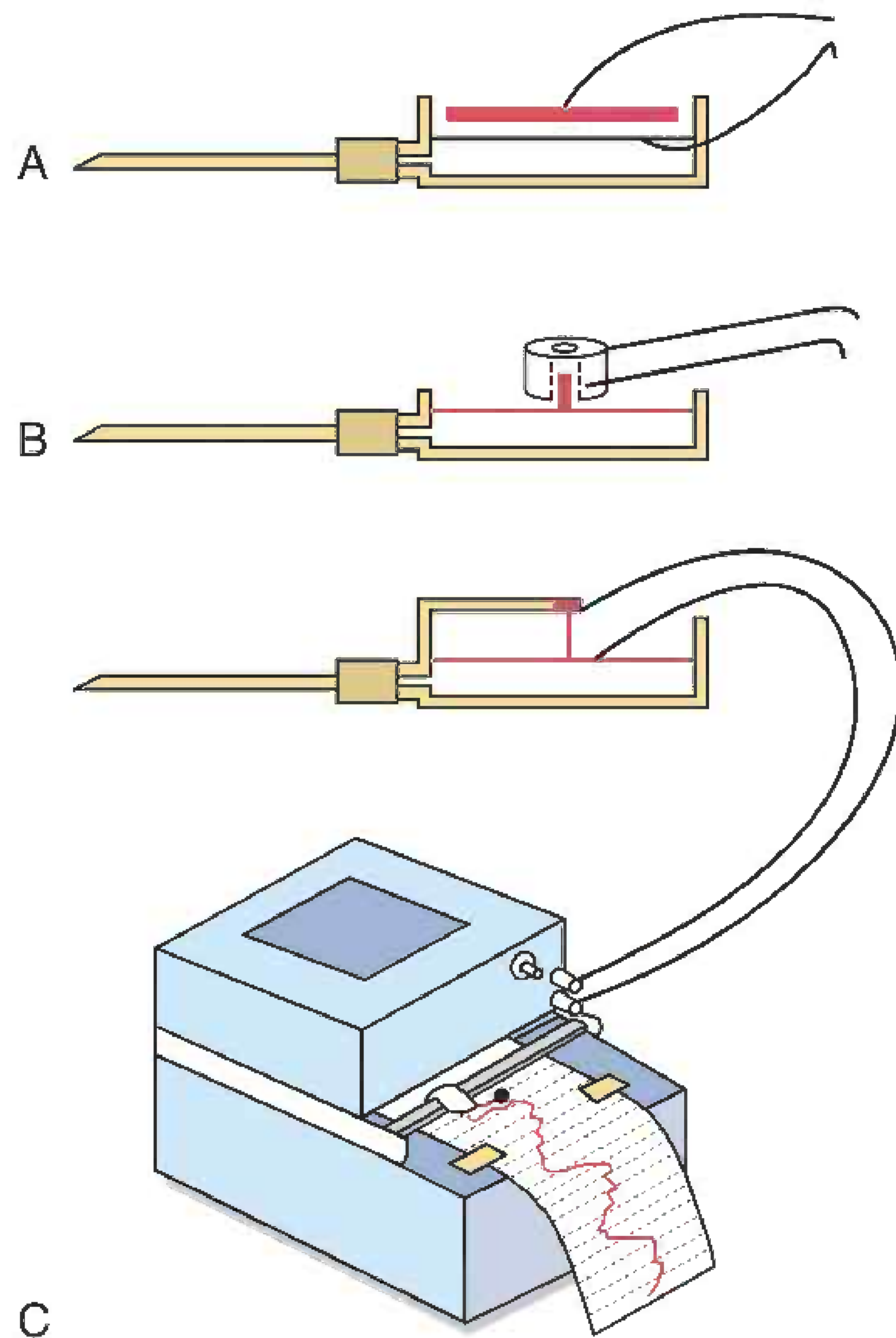



Figura 14-7 Princípio de três tipos de transdutores eletrônicos para o registro de pressões sanguíneas rapidamente variáveis (explicados no texto).

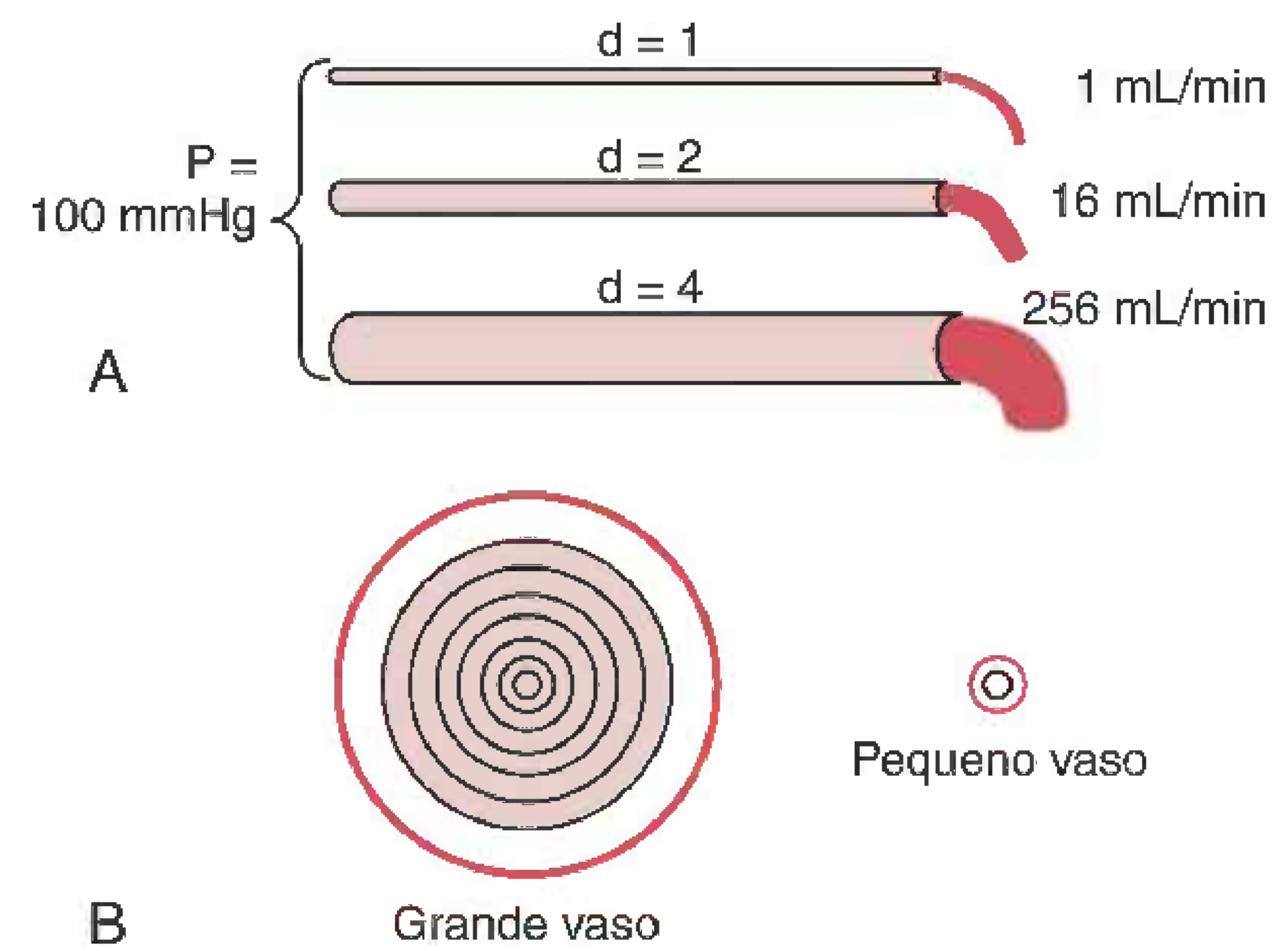



Figura 14-8 *A*, Demonstração do efeito do diâmetro do vaso sobre o fluxo sanguíneo. *B*, Anéis concêntricos de sangue fluindo em diferentes velocidades; quanto mais longe da parede vascular, mais rápido é o fluxo.

têmicas é de cerca de 100 mmHg. Portanto, a resistência de toda a circulação sistêmica, chamada de *resistência periférica total*, é de cerca de 100/100, ou 1 unidade de resistência periférica (URP).

Nas condições em que todos os vasos sanguíneos do corpo ficam fortemente contraídos, a resistência periférica total ocasionalmente aumenta até 4 URP. Por sua vez, quando os vasos ficam muito dilatados, a resistência pode cair para valores muito baixos, como 0,2 URP.

No sistema pulmonar, a pressão arterial pulmonar média é de 16 mmHg, e a pressão atrial esquerda média é de 2 mmHg, o que resulta em diferença de pressão de 14 mm. Portanto, quando o débito cardíaco está normal, em cerca de 100 mL/s, a *resistência vascular pulmonar total* calculada é de cerca de 0,14 URP (em torno de um sétimo da circulação sistêmica).

**"Condutância" do Sangue no Vaso e sua Relação com a Resistência.** A condutância é a medida do fluxo sanguíneo por um vaso sob dada diferença de pressão. Ela é, em geral, expressa em mililitros por segundo por milímetro de mercúrio de pressão, mas pode ser expressa em litros por segundo por milímetro de mercúrio ou em quaisquer outras unidades de fluxo sanguíneo e pressão.

É evidente que a condutância é a recíproca exata da resistência, de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Condutância} = \frac{1}{\text{Resistência}}$$

### Variações muito Pequenas no Diâmetro do Vaso Podem Alterar Acentuadamente sua Condutância!

Pequenas variações do diâmetro do vaso provocam grandes alterações em sua capacidade de conduzir sangue quando o fluxo sanguíneo é laminar. Isso é demonstrado pelo experimento ilustrado na Figura 14-8*A*, que apresenta três vasos com diâmetros relativos de 1, 2 e 4, mas com a mesma diferença de pressão de 100 mmHg entre as duas extremidades. Embora os diâmetros desses vasos só aumentem por apenas quatro vezes, os fluxos correspondentes são de 1, 16 e 256 mL/min, ou seja, aumentam por 256 vezes. Por conseguinte, a condutância do vaso aumenta em proporção direta à *quarta potência do diâmetro*, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Condutância} \propto \text{Diâmetro}^4$$

**Lei de Poiseuille.** Esse grande aumento da condutância com o aumento do diâmetro, pode ser explicado pela observação da Figura 14-8*B*, que mostra secções transversas de vaso com grande diâmetro e outro com pequeno. Os anéis concêntricos dentro dos vasos indicam que a velocidade do fluxo em cada anel é diferente da dos anéis adjacentes, em virtude do fluxo *laminar*, como discutido anteriormente neste capítulo. Ou seja, o sangue no anel que toca a parede do vaso praticamente não flui por causa da sua aderência ao endotélio vascular. O anel seguinte de sangue, em direção ao centro, desliza sobre o primeiro e, portanto, flui mais rápido. O terceiro, quarto, quinto e sexto anéis da mesma forma fluem em velocidades progressivamente maiores. Assim, o sangue mais próximo à parede vascular flui em velocidade baixa, enquanto o sangue no meio do vaso flui muito mais rapidamente.

No vaso de pequeno calibre, em essência, todo o sangue está contíguo à parede; assim, a corrente central do fluxo sanguíneo muito rápido simplesmente não existe. Integrando-se as velocidades de todos os anéis concêntricos do fluxo sanguíneo e multiplicando-as pelas áreas dos anéis, pode-se derivar a seguinte fórmula, conhecida como a lei de Poiseuille:

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta 1}$$

em que F é a velocidade/intensidade do fluxo sanguíneo; $\Delta P$ é a diferença de pressão entre as extremidades do vaso; r, o raio do vaso; l, seu comprimento; e $\eta$ a viscosidade do sangue.

Note de forma particular nessa equação que a velocidade/intensidade do fluxo sanguíneo é diretamente proporcional à *quarta potência do raio do vaso*, o que mostra mais uma vez que o diâmetro do vaso (que corresponde a duas vezes o raio) é muito mais importante que todos os demais fatores na determinação de sua velocidade/intensidade de fluxo sanguíneo.

**Importância da "Lei da Quarta Potência" do Diâmetro do Vaso na Determinação da Resistência Arteriolar.** Na circulação sistêmica, cerca de dois terços da resistência sistêmica total ao fluxo sanguíneo consistem de resistência arteriolar que ocorre nas delgadas arteríolas. Os diâmetros internos das arteríolas são muito variáveis, de 4 a 25 micrômetros. Entretanto, suas fortes paredes vasculares permitem que esse diâmetro se altere de forma acentuada muitas vezes, por até quatro vezes. Pela lei da quarta potência, discutida acima, que relaciona o fluxo sanguíneo ao diâmetro do vaso, pode-se ver que o aumento de quatro vezes no diâmetro do vaso pode aumentar o fluxo por 256 vezes. Portanto, a lei da quarta potência possibilita que as arteríolas, respondendo a sinais nervosos ou a sinais químicos teciduais locais, com apenas pequenas alterações de seu diâmetro, interrompam de modo quase total o fluxo sanguíneo ou, no outro extremo, o aumentem enormemente. De fato, foram registradas variações por mais de 100 vezes do fluxo sanguíneo em diferentes áreas teciduais, entre os limites de constrição ou dilatação arteriolar máxima.

**Resistência ao Fluxo Sanguíneo em Circuitos Vasculares em Série ou em Paralelo.** O sangue bombeado pelo coração flui da região de alta pressão da circulação sistêmica (*i. e.*, a aorta) para a de baixa pressão (*i. e.*, veia cava), pelos muitos quilômetros de vasos sanguíneos dispostos em série ou em paralelo. As artérias, as arteríolas, os capilares, as vênulas e as veias estão coletivamente dispostos em série. Quando os vasos são dispostos em série, o fluxo por cada vaso é o mesmo, e a resistência total ao fluxo sanguíneo ($R_{total}$) é igual à soma das resistências de cada vaso:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \ldots$$

A resistência vascular periférica total é, portanto, igual à soma das resistências das artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias. No exemplo mostrado na Figura 14-9*A*, a resistência vascular total é igual à soma de $R_1$ e $R_2$.

Os vasos sanguíneos se ramificam extensamente, formando circuitos paralelos que irrigam muitos órgãos e tecidos do corpo com sangue. Essa disposição em paralelo permite que cada tecido regule seu próprio fluxo sanguíneo em grande parte de modo independente do fluxo por outros tecidos.

Nos vasos sanguíneos dispostos em paralelo (Fig. 14-9*B*), a resistência total ao fluxo é expressa como:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \ldots$$

É óbvio que, para dado gradiente de pressão, quantidade muito maior de sangue fluirá por esse sistema paralelo do que por qualquer um dos vasos sanguíneos individuais. Portanto, a resistência total é muito menor que a de qualquer vaso sanguíneo isolado. O fluxo por vaso paralelo, na Figura 14-9*B*, é determinado pelo gradiente de pressão e por sua própria resistência, e não pela resistência dos outros vasos sanguíneos paralelos. Entretanto, o aumento da resistência de qualquer um dos vasos aumenta a resistência vascular total.

Pode parecer paradoxal que a adição de vasos sanguíneos a um circuito reduza a resistência vascular total. Muitos vasos sanguíneos paralelos, no entanto, facilitam o fluxo de sangue pelo circuito porque cada um representa nova via, ou *condutância*, para o fluxo sanguíneo. A condutância total ($C_{total}$) para o fluxo sanguíneo é a soma das condutâncias de cada via paralela:

$$C_{total} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \ldots$$

Por exemplo, as circulações do cérebro, do rim, do músculo, do trato gastrintestinal, da pele e das coronárias estão dispostas em paralelo, e cada tecido contribui para a condutância geral da circulação sistêmica. O fluxo sanguíneo por cada tecido é fração do fluxo sanguíneo total (débito cardíaco) e é determinado pela resistência (recíproca da condutância) ao fluxo do tecido, bem como pelo gradiente de pressão. Portanto, a amputação de membro ou a remoção cirúrgica de um rim também remove um circuito paralelo e reduz a condutância vascular e o fluxo sanguíneo total (*i. e.*, o débito cardíaco), enquanto aumentam a resistência vascular periférica total.

## Efeito do Hematócrito e da Viscosidade do Sangue sobre a Resistência Vascular e o Fluxo Sanguíneo

Note-se de modo particular que outro dos fatores importantes na equação de Poiseuille é a viscosidade do sangue. Quanto maior a viscosidade, menor é o fluxo pelo vaso, se todos os demais fatores permanecerem constantes. Além disso, *a viscosidade do sangue normal é cerca de três vezes maior que a da água.*

Mas, o que torna o sangue tão viscoso? Em essência, é o grande número de eritrócitos em suspensão, cada um

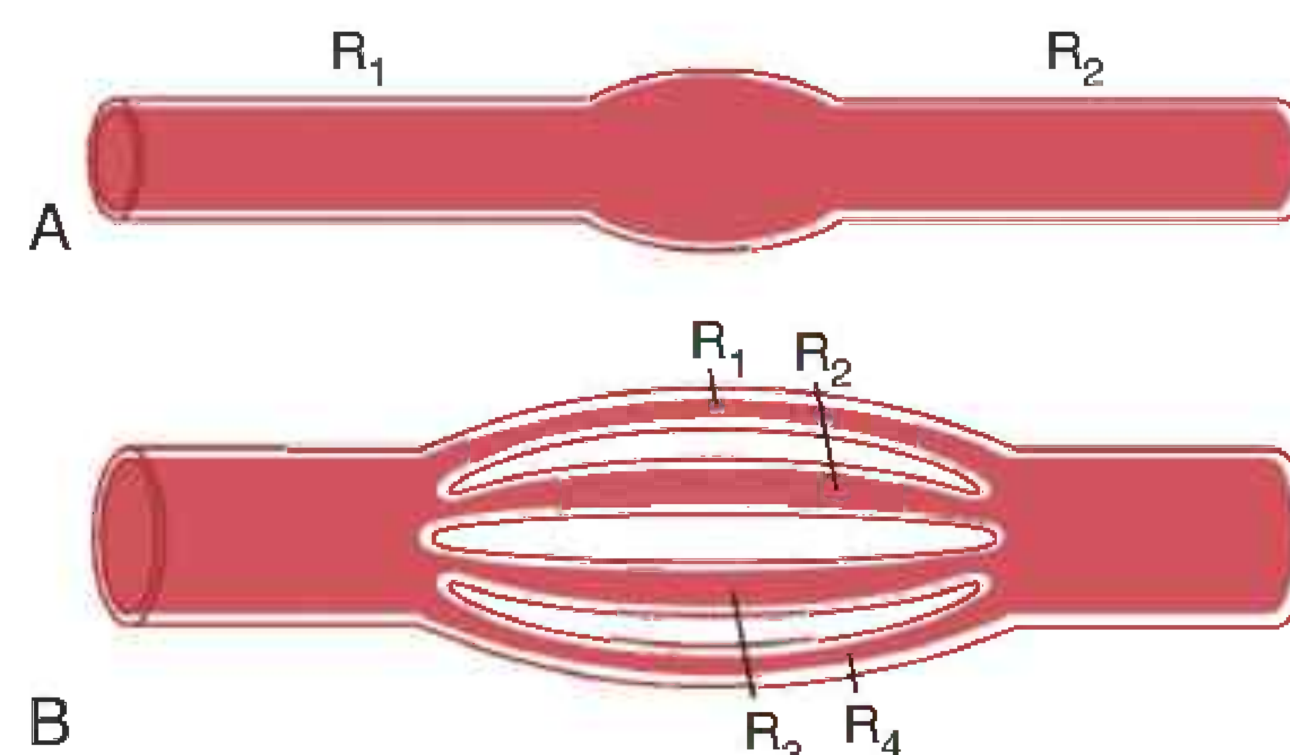



**Figura 14-9** Resistências vasculares: *A*, em série, e *B*, em paralelo.

exercendo forças friccionais contra células adjacentes e contra a parede do vaso sanguíneo.

**Hematócrito.** A proporção do sangue, representada pelos glóbulos vermelhos, é chamada *hematócrito*. Portanto, se a pessoa tem hematócrito de 40, isso significa que 40% de seu volume sanguíneo são formados por células e o restante consiste em plasma. O hematócrito médio, em homens adultos, é de cerca de 42 e, em mulheres, de aproximadamente 38, em média. Esses valores são muito variáveis, dependendo da presença de anemia, do grau de atividade corporal e da altitude na qual a pessoa reside. Essas alterações são discutidas em relação aos eritrócitos e sua função de transporte de oxigênio, no Capítulo 32.

O hematócrito é determinado pela centrifugação do sangue em tubo calibrado, como mostrado na Figura 14-10. A calibração permite a leitura direta da porcentagem de células.

**Efeito do Hematócrito sobre a Viscosidade do Sangue.** A viscosidade do sangue aumenta de forma acentuada à medida que o hematócrito se eleva, como mostrado na Figura 14-11. A viscosidade do sangue total, com hematócrito normal, é de aproximadamente 3; isso significa que, para impulsionar o sangue pelo vaso, é necessária pressão três vezes maior do que para impulsionar água pelo mesmo vaso. Quando o hematócrito sobe para 60 ou 70, o que frequentemente ocorre na *policitemia*, a viscosidade sanguínea pode ser até 10 vezes maior que a da água, e seu fluxo pelos vasos fica muito reduzido.

Outros fatores que afetam a viscosidade do sangue são a concentração e os tipos de proteínas no plasma; contudo, por provocarem efeitos tão menos potentes que o hematócrito, não representam considerações significativas na maioria dos estudos hemodinâmicos. A viscosidade do plasma sanguíneo é aproximadamente 1,5 vez maior que a da água.

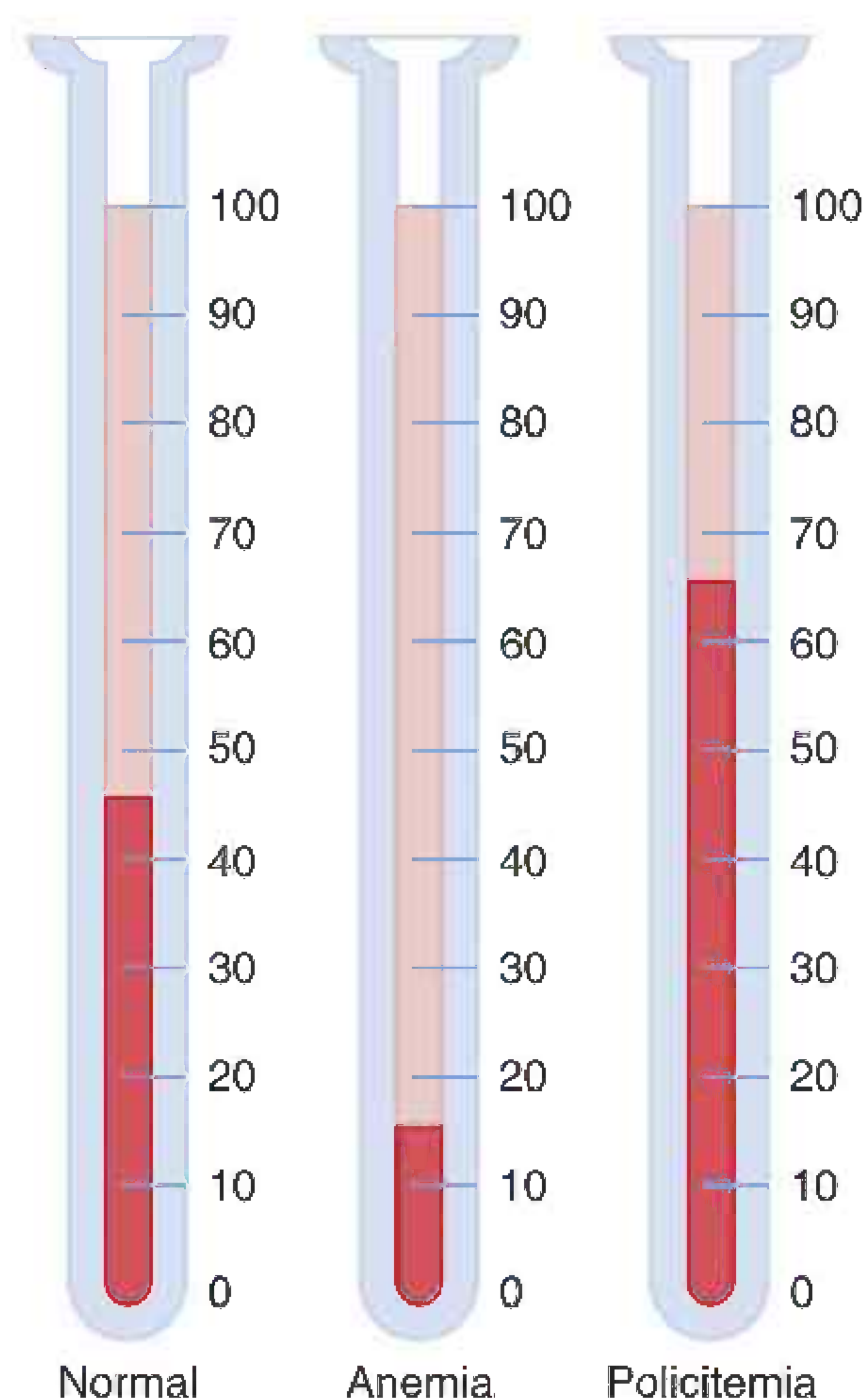



**Figura 14-10** Hematócrito em pessoa saudável (normal) e em pacientes com anemia e policitemia.

## Efeitos da Pressão sobre a Resistência Vascular e Fluxo Sanguíneo Tecidual

**A "Autorregulação" Atenua o Efeito da Pressão Arterial no Fluxo Sanguíneo no Tecido.** Pela discussão até agora, seria esperado que o aumento da pressão arterial provocasse aumento proporcional do fluxo sanguíneo pelos vários tecidos corporais. Entretanto, o efeito da pressão arterial sobre o fluxo sanguíneo em muitos tecidos é, em geral, bem menor que o que se poderia esperar, como mostrado na Figura 14-12. Isso ocorre porque o aumento da pressão arterial não aumenta só a força que impulsiona o sangue pelos vasos, mas ao mesmo tempo inicia aumentos compensatórios da resistência vascular

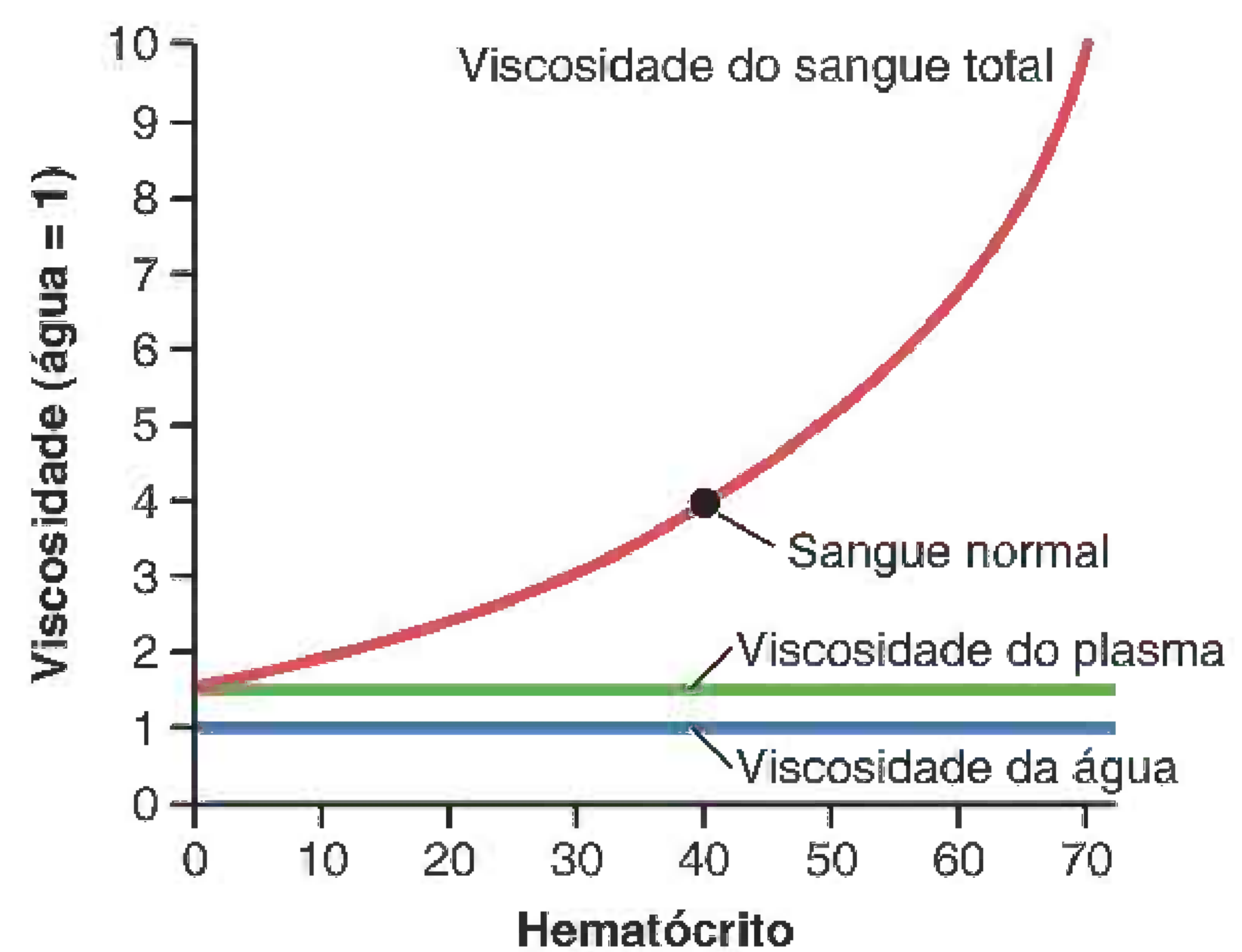



**Figura 14-11** Efeito do hematócrito sobre a viscosidade sanguínea. (Viscosidade da água = 1.)

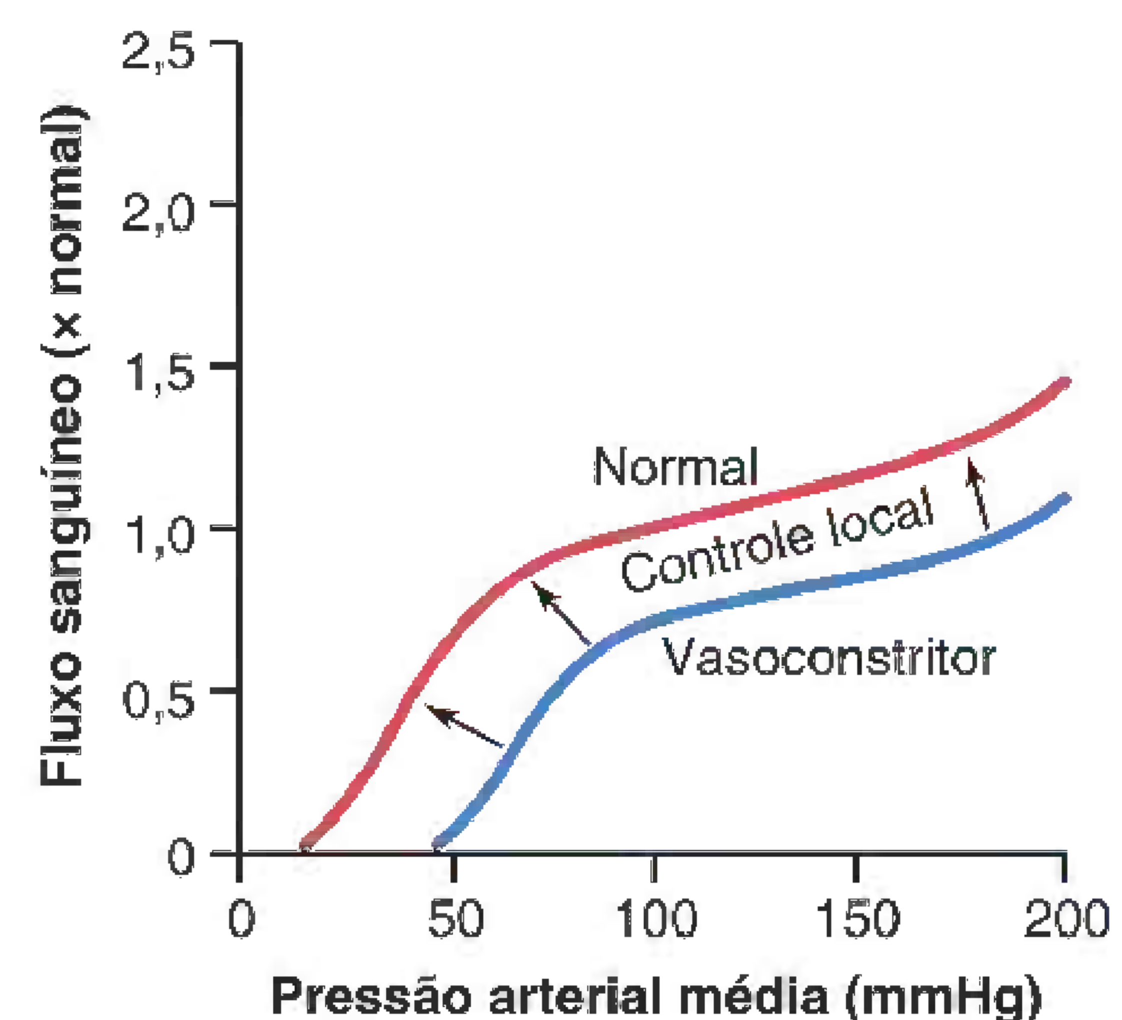



**Figura 14-12** Efeito das variações da pressão arterial, durante período de vários minutos, no fluxo sanguíneo em tecido como o músculo esquelético. Note que entre as pressões de 70 e 175 mmHg o fluxo sanguíneo é "autorregulado". A *linha azul* mostra o efeito da estimulação dos nervos simpáticos ou vasoconstrição por hormônios como norepinefrina, angiotensina II, vasopressina ou endotelina nessa relação. O fluxo sanguíneo tecidual reduzido é raramente mantido por mais algumas horas, devido à ativação de mecanismos autorregulatórios locais que eventualmente retornam o fluxo sanguíneo para a direção normal.

em poucos segundos pela ativação dos mecanismos de controle locais discutidos no Capítulo 17. Inversamente, com reduções na pressão arterial, a maior parte da resistência vascular é reduzida de imediato, na maioria dos tecidos, e o fluxo sanguíneo é mantido relativamente constante. A capacidade de cada tecido de ajustar sua resistência vascular e de manter o fluxo sanguíneo normal durante alterações na pressão arterial entre cerca de 70 e 175 mmHg é denominada *autorregulação*.

Note na Figura 14-12 que as variações do fluxo sanguíneo podem ser causadas por forte estimulação simpática, que contrai os vasos sanguíneos. Da mesma maneira, hormônios vasoconstritores, tais como *norepinefrina*, *angiotensina II*, *vasopressina* ou *endotelina*, podem também reduzir o fluxo sanguíneo, pelo menos transientemente.

Variações do fluxo sanguíneo tecidual raramente duram mais de algumas poucas horas, mesmo quando elevações da pressão arterial ou níveis aumentados de vasoconstritores são mantidos. A razão da relativa constância do fluxo sanguíneo é que os mecanismos autorregulatórios locais de cada tecido eventualmente superam a maior parte dos efeitos vasoconstritores, de maneira a prover fluxo sanguíneo apropriado às demandas do tecido.

**Relação Pressão-Fluxo em Leitos Vasculares Passivos.** Em vasos sanguíneos isolados ou em tecidos que não apresentam autorregulação, variações da pressão arterial podem ter efeitos importantes sobre o fluxo sanguíneo. Na verdade, o efeito da pressão no fluxo sanguíneo pode ser maior do que a prevista pela equação de Poiseuille, como mostrado pelas curvas ascendentes na Figura 14-13. A razão para isso é que pressão arterial aumentada não somente aumenta a força que empurra o sangue pelos vasos, como também distende os vasos elásticos, *diminuindo* na realidade a resistência vascular. Reciprocamente, a diminuição da pressão arterial em vasos sanguíneos passivos aumenta a resistência, à medida que os vasos elásticos gradualmente colapsam devido à pressão distensora reduzida. Quando a pressão cai abaixo do nível crítico, denominado *pressão crítica de fechamento*, o fluxo cessa à medida que os vasos sanguíneos colapsam por completo.

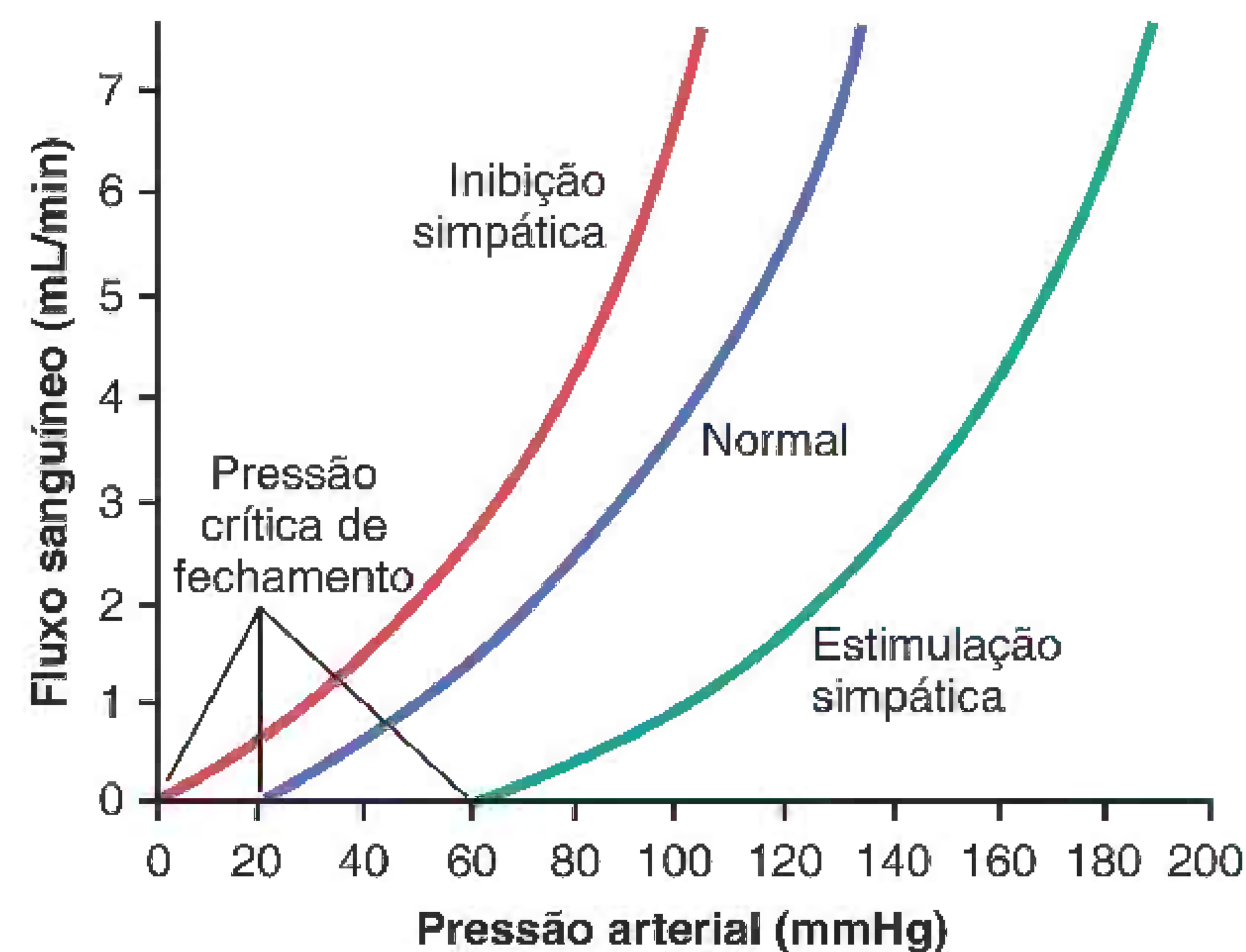



**Figura 14-13** Efeito da pressão arterial sobre o fluxo sanguíneo em vaso *passivo*, sob diferentes graus de tônus vascular causados pelo aumento ou diminuição da estimulação simpática.

Estimulação simpática e outros vasoconstritores podem alterar a relação passiva entre pressão e fluxo, mostrada na Figura 14-13. Assim, a *inibição* da atividade simpática provoca *grandes dilatações* nos vasos, podendo aumentar o fluxo sanguíneo por duas vezes ou mais. Por outro lado, estímulo simpático muito forte *pode contrair* os vasos a tal ponto que o fluxo sanguíneo ocasionalmente se reduz a zero por alguns segundos, apesar da alta pressão arterial.

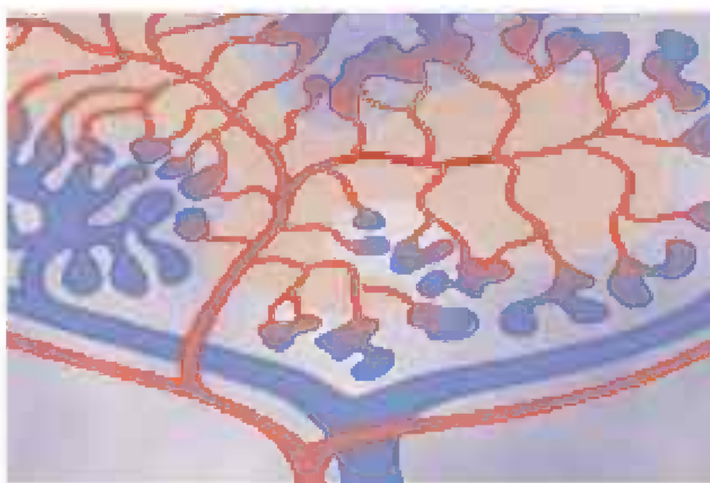
Na realidade, existem poucas condições fisiológicas nas quais um tecido exiba a relação passiva entre pressão e fluxo, mostrada na Figura 14-13. Mesmo em tecidos que não autorregulam efetivamente o fluxo sanguíneo, durante variações agudas na pressão arterial, o fluxo sanguíneo é regulado de acordo com as necessidades do tecido quando as alterações da pressão se mantêm, como discutido no Capítulo 17.

## Referências

Veja as referências do Capítulo 15.

CAPÍTULO 15

# Distensibilidade Vascular e Funções dos Sistemas Arterial e Venoso



## Distensibilidade Vascular

Característica importante do sistema vascular é a de que todos os vasos sanguíneos são *distensíveis*. A natureza elástica das artérias permite que acomodem o débito pulsátil do coração, impedindo os extremos de pressão das pulsações. Isso faz com que o fluxo sanguíneo para os pequenos vasos teciduais seja uniforme e contínuo.

As veias são por larga margem os vasos mais distensíveis do sistema. Até mesmo pequenos aumentos da pressão venosa fazem com que as veias armazenem 0,5 a 1,0 litro de sangue a mais. Por isso, as veias têm a *função de reservatório* para o armazenamento de grande quantidade de sangue que pode ser utilizado, quando for necessário, em qualquer outra parte da circulação.

**Unidades de Distensibilidade Vascular.** A distensibilidade vascular é normalmente expressa como a fração de aumento do volume para cada milímetro de mercúrio de aumento da pressão de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Distensibilidade vascular} = \frac{\text{Aumento do volume}}{\text{Aumento da pressão} \times \text{Volume original}}$$

Em outras palavras, se 1 mmHg fizer com que o vaso que antes continha 10 mililitros de sangue aumente seu volume por 1 mililitro, a distensibilidade é de 0,1 por mmHg, ou 10% por mmHg.

**Diferenças das Distensibilidades das Artérias e Veias.** Anatomicamente, as paredes das artérias são muito mais fortes que as das veias. Consequentemente, as veias, em média, são cerca de oito vezes mais distensíveis que as artérias, isto é, determinado aumento de pressão provoca aumento oito vezes maior no volume sanguíneo em uma veia que em artéria de diâmetro comparável.

Na circulação pulmonar, as distensibilidades das veias pulmonares são semelhantes às da circulação sistêmica. Entretanto, as artérias pulmonares normalmente operam sob pressões que correspondem a um sexto das do sistema arterial sistêmico, com distensibilidades correspondentes, ou seja, cerca de seis vezes maiores que as das artérias sistêmicas.

### Complacência Vascular (ou Capacitância Vascular)

Em estudos hemodinâmicos é usualmente muito mais importante conhecer a *quantidade total de sangue* que pode ser armazenada em determinada região da circulação para cada mmHg de aumento da pressão do que conhecer as distensibilidades dos vasos individuais. Esse valor é referido como *complacência* ou *capacitância* do respectivo leito vascular; ou seja,

$$\text{Complacência vascular} = \frac{\text{Aumento do volume}}{\text{Aumento da pressão}}$$

Complacência e distensibilidade são bastante diferentes. Vaso muito distensível que apresente pequeno volume pode ser muito menos complacente que o vaso muito menos distensível que apresente grande volume porque *a complacência é igual à distensibilidade multiplicada pelo volume.*

A complacência de veia sistêmica é cerca de 24 vezes maior que a de sua artéria correspondente, porque é cerca de oito vezes mais distensível e apresenta volume cerca de três vezes maior ($8 \times 3 = 24$).

### Curvas de Volume-Pressão das Circulações Arterial e Venosa

Método conveniente de expressar a relação entre pressão e volume em um vaso ou em qualquer parte da circulação é pelo uso da chamada *curva de volume-pressão*. Na Figura 15-1, as curvas contínuas vermelha e azul representam, respectivamente, as curvas de volume-pressão dos sistemas arterial e venoso sistêmicos normais, demonstrando que quando o sistema arterial do adulto médio (incluindo todas as grandes artérias, pequenas artérias e arteríolas) está cheio, com 700 mililitros de sangue, a pressão arterial média é de 100 mmHg, mas quando está com apenas 400 mililitros de sangue a pressão cai a zero.

Em todo o sistema venoso sistêmico, o volume em geral varia de 2.000 a 3.500 mililitros, e é necessária variação de muitas centenas de mililitros para que a pressão

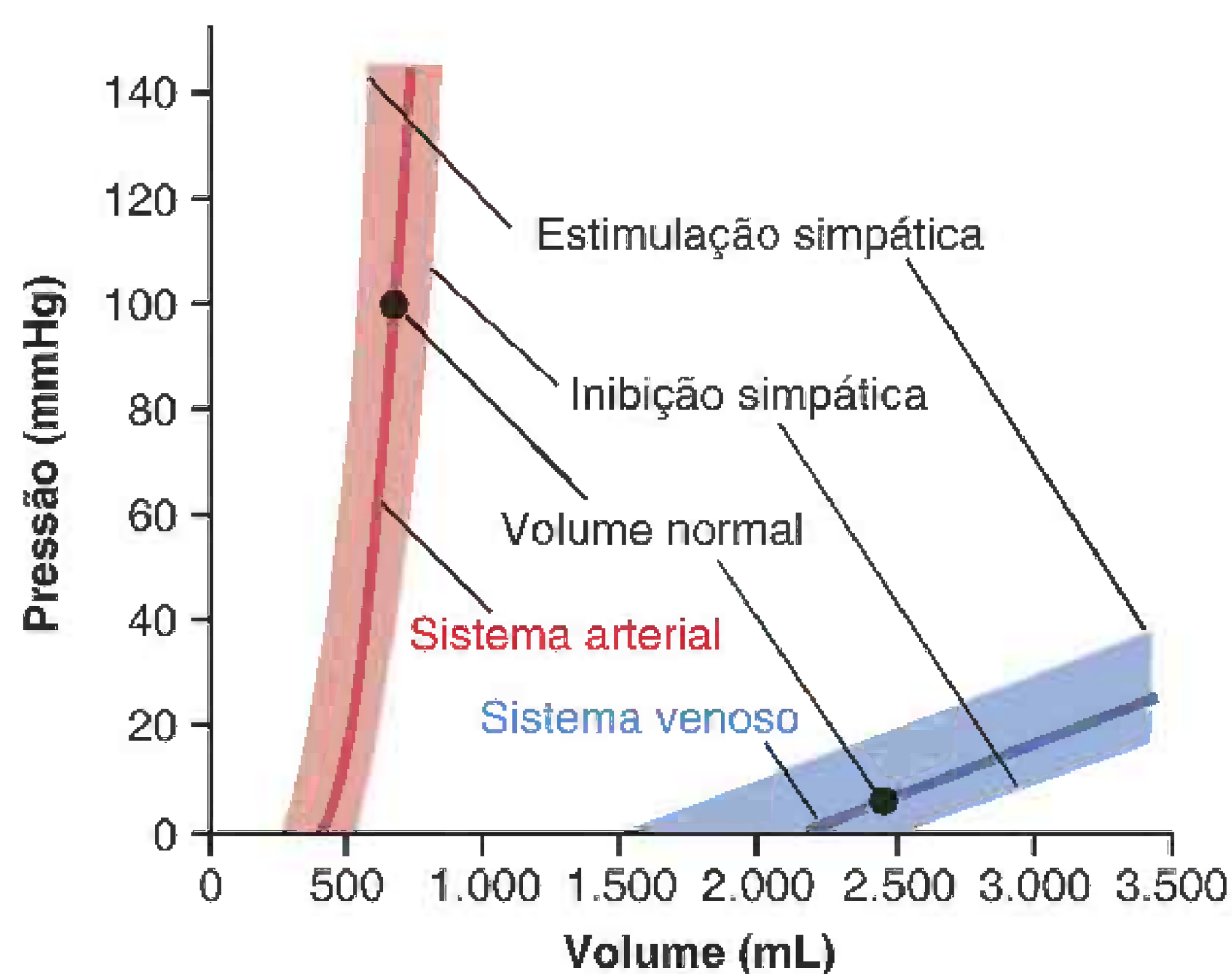



**Figura 15-1** "Curvas de volume-pressão" das circulações arterial e venosa sistêmicas, mostrando o efeito da estimulação ou da inibição dos nervos simpáticos sobre o sistema circulatório.

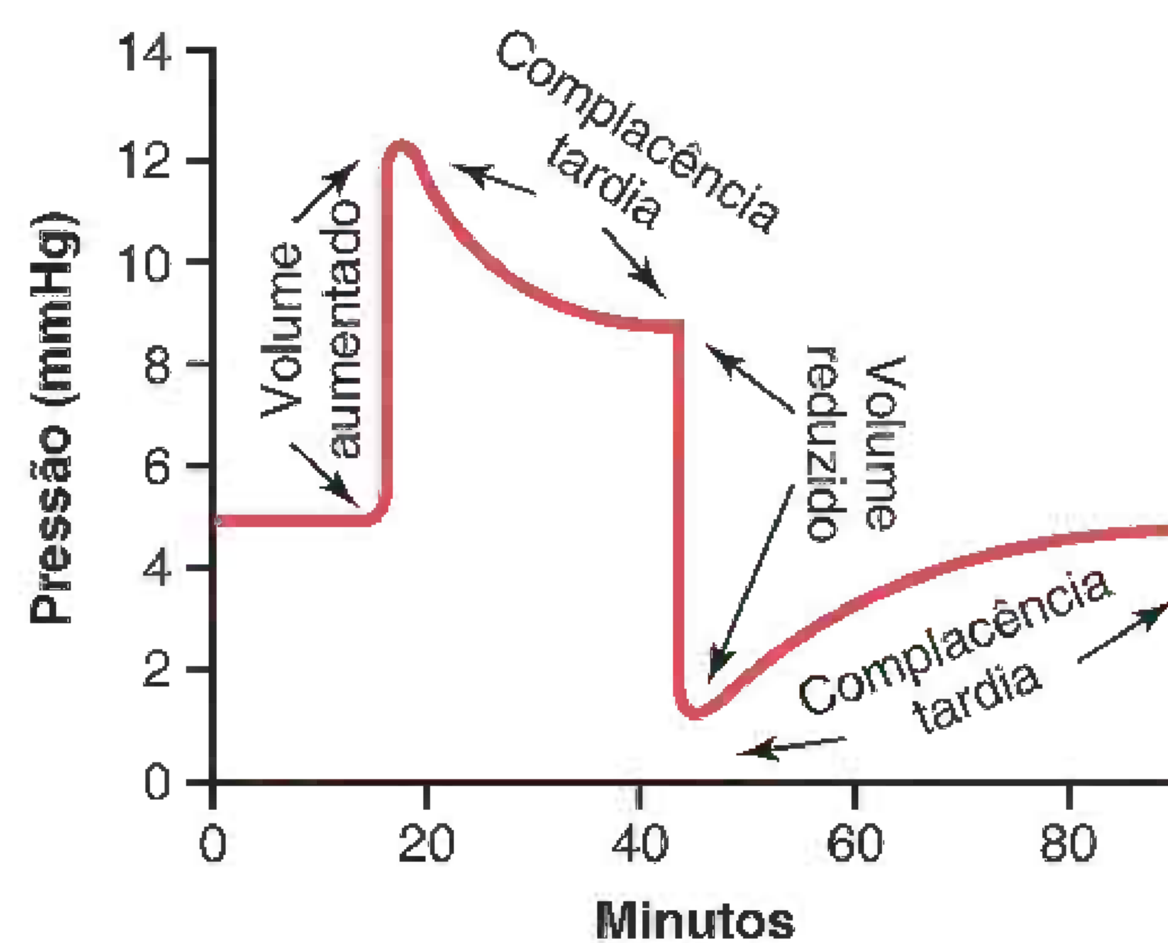



**Figura 15-2** Efeito sobre a pressão intravascular da injeção de volume de sangue em segmento venoso e depois da remoção do sangue em excesso, demonstrando o princípio da complacência tardia.

venosa se altere por apenas 3 a 5 mmHg. Isso explica fundamentalmente em grande parte por que se pode transfundir até meio litro de sangue, em poucos minutos, para pessoa saudável sem que ocorra qualquer grande alteração na função circulatória.

**Efeito da Estimulação ou da Inibição Simpática sobre as Relações de Volume-Pressão dos Sistemas Arterial e Venoso.** Na Figura 15-1, são também demonstrados os efeitos da excitação ou da inibição dos nervos simpáticos sobre as curvas de volume-pressão. É evidente que o aumento do tônus da musculatura lisa vascular, causado pela estimulação simpática, aumenta a pressão das artérias ou das veias em cada volume, enquanto a inibição simpática diminui a pressão sob cada volume. O controle vascular dos vasos, pelo sistema nervoso simpático, é meio eficiente de diminuir as dimensões de um segmento da circulação, dessa forma transferindo, consequentemente, sangue para outros segmentos. Por exemplo, o aumento do tônus vascular ao longo da circulação sistêmica frequentemente faz com que grande volume de sangue seja desviado para o coração, o que constitui um dos principais métodos que o organismo utiliza para aumentar o bombeamento cardíaco.

O controle simpático da capacitância vascular é também muito importante durante as hemorragias. O aumento do tônus simpático, especialmente nas veias, reduz os calibres dos vasos de tal forma que a função circulatória permanece quase normal, mesmo com a perda de até 25% do volume sanguíneo total.

### Complacência Tardia (Estresse-Relaxamento) dos Vasos

O termo "complacência tardia" ou retardada significa que o vaso submetido a aumento de volume apresenta logo de início grande aumento da pressão, mas o estiramento tardio progressivo do músculo liso na parede vascular permite que a pressão retorne ao normal dentro de minutos ou horas. Esse efeito é mostrado na Figura 15-2. Nessa figura, a pressão é registrada em pequeno segmento de veia ocluída em ambas as extremidades. Um volume adicional de sangue é subitamente injetado até que a pressão suba de 5 para 12 mmHg. Mesmo que qualquer fração do sangue seja removida após a injeção, a pressão começa a cair de imediato e se aproxima de 9 mmHg, após vários minutos. Em outras palavras, o volume de sangue injetado provoca a distensão *elástica* imediata da veia, mas então suas fibras musculares lisas começam pouco a pouco a "engatinhar" (*creep*) para maior comprimento, e suas tensões diminuem na mesma proporção de modo correspondente. Esse efeito é característico de todos os tecidos musculares lisos, referido como *estresse-relaxamento*, explicado no Capítulo 8.

A complacência tardia é mecanismo importante pelo qual a circulação pode acomodar sangue adicional quando necessário, como após transfusão excessivamente volumosa. A complacência tardia, no sentido oposto, é um dos modos como a circulação se ajusta de forma automática após período de minutos a horas de diminuição do volume sanguíneo, como o que ocorre depois de hemorragias graves.

## Pulsações da Pressão Arterial

Cada batimento cardíaco faz com que nova onda de sangue chegue às artérias. Se não fosse pela distensibilidade do sistema arterial, todo esse novo volume de sangue teria de fluir pelos vasos sanguíneos periféricos, quase instantaneamente, apenas durante a sístole cardíaca, e não ocorreria fluxo durante a diástole. Entretanto, normalmente a complacência da árvore arterial reduz os pulsos de pressão, de modo que quase não ocorrem pulsos quando o sangue atinge os capilares; assim, o fluxo sanguíneo tecidual é essencialmente contínuo, com pulsações muito pequenas.

Registro típico dos *pulsos de pressão* na raiz da aorta é mostrado na Figura 15-3. No adulto jovem saudável, a

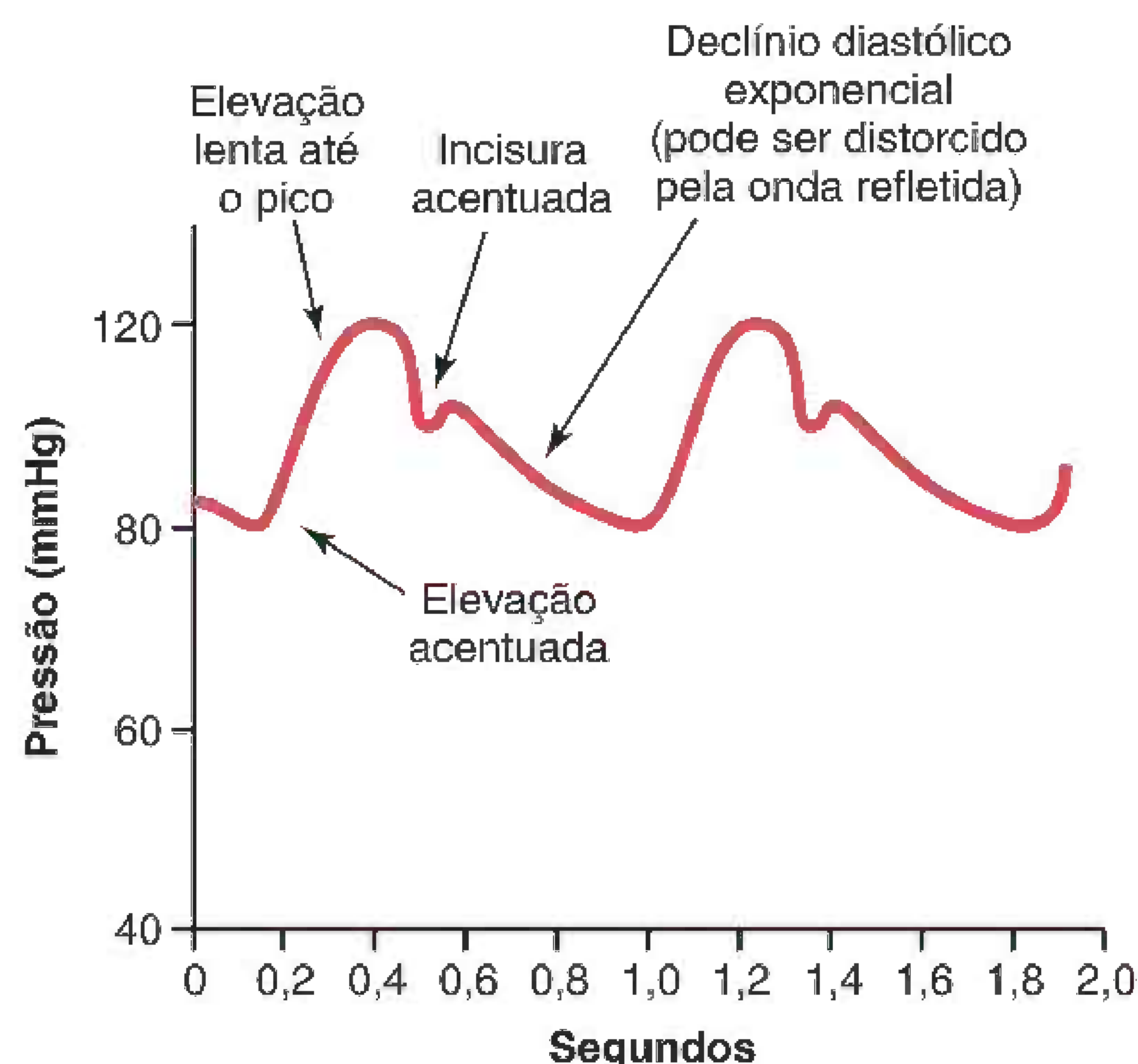



**Figura 15-3** Curva do pulso de pressão na aorta ascendente.

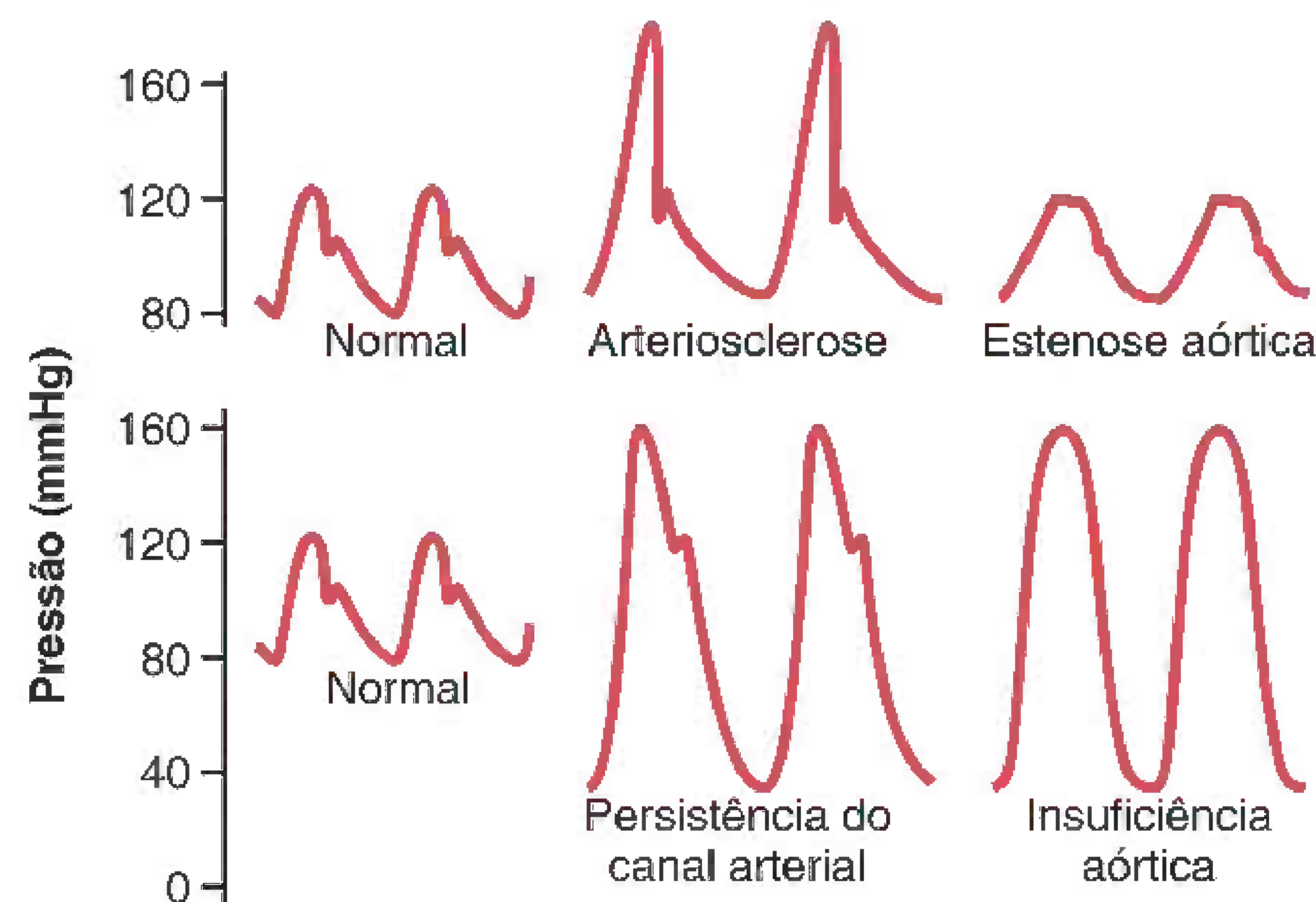



**Figura 15-4** Curvas de pressão de pulso aórtica na arteriosclerose, na estenose aórtica, na persistência do canal arterial e na insuficiência aórtica.

pressão no pico de cada pulso chamada de *pressão sistólica*, é de cerca de 120 mmHg; no ponto mais baixo de cada pulso, chamado *pressão diastólica*, cai para cerca de 80 mmHg. A diferença entre essas duas pressões de aproximadamente 40 mmHg é chamada *pressão de pulso*.

Dois fatores principais afetam a pressão de pulso: (1) o *débito sistólico cardíaco* e (2) a *complacência* (*distensibilidade total*) da árvore arterial. Um terceiro fator, menos importante, é o caráter da ejeção do coração durante a sístole.

Em geral, quanto maior o débito sistólico, maior será a quantidade de sangue que deve ser acomodada na árvore arterial a cada batimento, e portanto maiores serão o aumento e a queda de pressão durante a sístole e a diástole, resultando em maior pressão de pulso. Por sua vez, quanto menor for a complacência do sistema arterial, maior será o aumento da pressão, provocado por um dado volume de sangue bombeado em cada batimento para as artérias. Por exemplo, como mostrado nas curvas centrais da linha de cima da Figura 15-4, a pressão de pulso na velhice aumenta até duas vezes o normal porque as artérias ficaram endurecidas pela *arteriosclerose* e assim são relativamente não complacentes.

Efetivamente, a pressão de pulso é determinada, em termos aproximados, pela *razão entre o débito sistólico e a complacência da árvore arterial*. Qualquer condição da circulação que afete um desses dois fatores também afetará a pressão de pulso.

**Pressão de Pulso = débito sistólico/complacência arterial**

## Traçados Anormais de Pressão de Pulso

Algumas condições da circulação além de alterarem a pressão de pulso provocam *traçados anormais de suas ondas*. A estenose aórtica, a persistência do canal arterial e a insuficiência aórtica são algumas das condições especialmente notáveis, e são mostradas na Figura 15-4.

Na *estenose valvar aórtica*, o diâmetro da abertura da valva aórtica é significativamente reduzido, e a pressão de pulso aórtica fica bastante diminuída em virtude da redução do fluxo sanguíneo que é ejetado pela valva estenótica.

Na *persistência do canal arterial*, a metade ou mais do sangue bombeado para a aorta pelo ventrículo esquerdo flui imediatamente de volta, pelo canal (ou ducto) arterial que permanece aberto, para a artéria pulmonar e vasos sanguíneos pulmonares, fazendo com que a pressão diastólica caia para valores muito baixos antes do batimento cardíaco seguinte.

Na *insuficiência aórtica*, a valva aórtica está ausente ou não se fecha de modo completo. Assim, após cada batimento, o sangue bombeado para a aorta flui imediatamente de volta para o ventrículo esquerdo. Isso resulta em queda da pressão aórtica entre os batimentos cardíacos até atingir o valor zero. Além disso, não aparece a incisura no traçado do pulso aórtico porque não ocorre o fechamento da valva aórtica.

## Transmissão dos Pulsos de Pressão para as Artérias Periféricas

Quando o coração ejeta sangue para a aorta durante a sístole, apenas a porção proximal da aorta é inicialmente distendida porque a inércia do sangue impede seu movimento súbito por todo o trajeto até a periferia. Entretanto, o aumento da pressão na aorta proximal supera com muita rapidez essa inércia, e a onda de distensão é transmitida distalmente ao longo da aorta, como demonstrado na Figura 15-5. Isso é chamado *transmissão do pulso de pressão* para as artérias.

A velocidade da transmissão do pulso de pressão na aorta normal é de 3 a 5 m/s; nos grandes ramos arteriais, de 7 a 10 m/s; e nas pequenas artérias, de 15 a 35 m/s. Em geral, quanto maior a complacência de cada segmento vascular, menor será a velocidade, o que explica a lenta transmissão na aorta e a transmissão muito mais rápida nas artérias distais que são muito menos complacentes.

Na aorta, a velocidade de transmissão do pulso de pressão é 15 ou mais vezes maior que a velocidade do fluxo sanguíneo porque o pulso de pressão é simplesmente uma onda de *pressão* em movimento, que envolve pouco movimento total de sangue no sentido distal.

**Amortecimento dos Pulsos de Pressão nas Pequenas Artérias, nas Arteríolas e nos Capilares.** A Figura 15-6 mostra alterações típicas dos traçados dos pulsos de pressão, à medida que se deslocam para os vasos periféricos. Note-se de modo especial que nas três curvas inferiores a intensidade do pulso fica menor nas pequenas artérias, nas arteríolas e especialmente nos capilares. De fato, somente quando os pulsos aórticos são muito grandes ou quando as arteríolas estão muito dilatadas é possível observar pulsos nos capilares.

Essa diminuição progressiva dos pulsos na periferia é chamada de *amortecimento* dos pulsos de pressão. Existem duas causas para este efeito: (1) a resistência ao movimento do sangue pelos vasos e (2) a complacência dos vasos. A resistência amortece os pulsos porque pequena quantidade de sangue deve se mover para adiante, na onda de pulso, para distender o segmento seguinte do vaso; quanto maior a resistência, maior será a dificuldade para que isso ocorra. A complacência amortece os pulsos porque quanto mais complacente for o vaso, maior será a quantidade de sangue necessária na onda de pulso para provocar aumento na pressão. Assim, *o grau de amortecimento é quase diretamente proporcional ao produto da resistência pela complacência*.

## Métodos Clínicos para as Medidas das Pressões Sistólica e Diastólica

Não é razoável usar aparelhos que utilizem a inserção de agulhas nas artérias para a medida rotineira da pressão arterial em pacientes humanos, embora esses métodos sejam ocasionalmente usados quando são necessários estudos especiais. Em vez disso, o clínico determina as pressões sistólica e diastólica por métodos indiretos, geralmente pelo *método auscultatório*.

**Método Auscultatório.** A Figura 15-7 demonstra o método auscultatório para determinar as pressões arteriais sistólica e diastólica. Um estetoscópio é posicionado sobre a artéria braquial, e um manguito é inflado sobre a parte superior do braço. Enquanto o manguito comprimir o braço com pressão demasiado baixa, sendo incapaz de fechar a artéria, não serão ouvidos sons pelo estetoscópio sobre ela. Entretanto, quando a pressão do manguito for suficiente para fechar a artéria durante parte do ciclo da pressão arterial, poderá ser ouvido som a cada pulsação. Estes sons são conhecidos como *sons de Korotkoff*, em homenagem a *Nikolai Korotkoff*, físico russo que os descreveu em 1905.

Acredita-se que os sons de Korotkoff sejam provocados principalmente pela ejeção de sangue pelo vaso parcialmente ocluído e por vibrações da parede do vaso. O jato de sangue provoca turbulência no vaso após o manguito, o que desencadeia vibrações ouvidas por meio do estetoscópio.

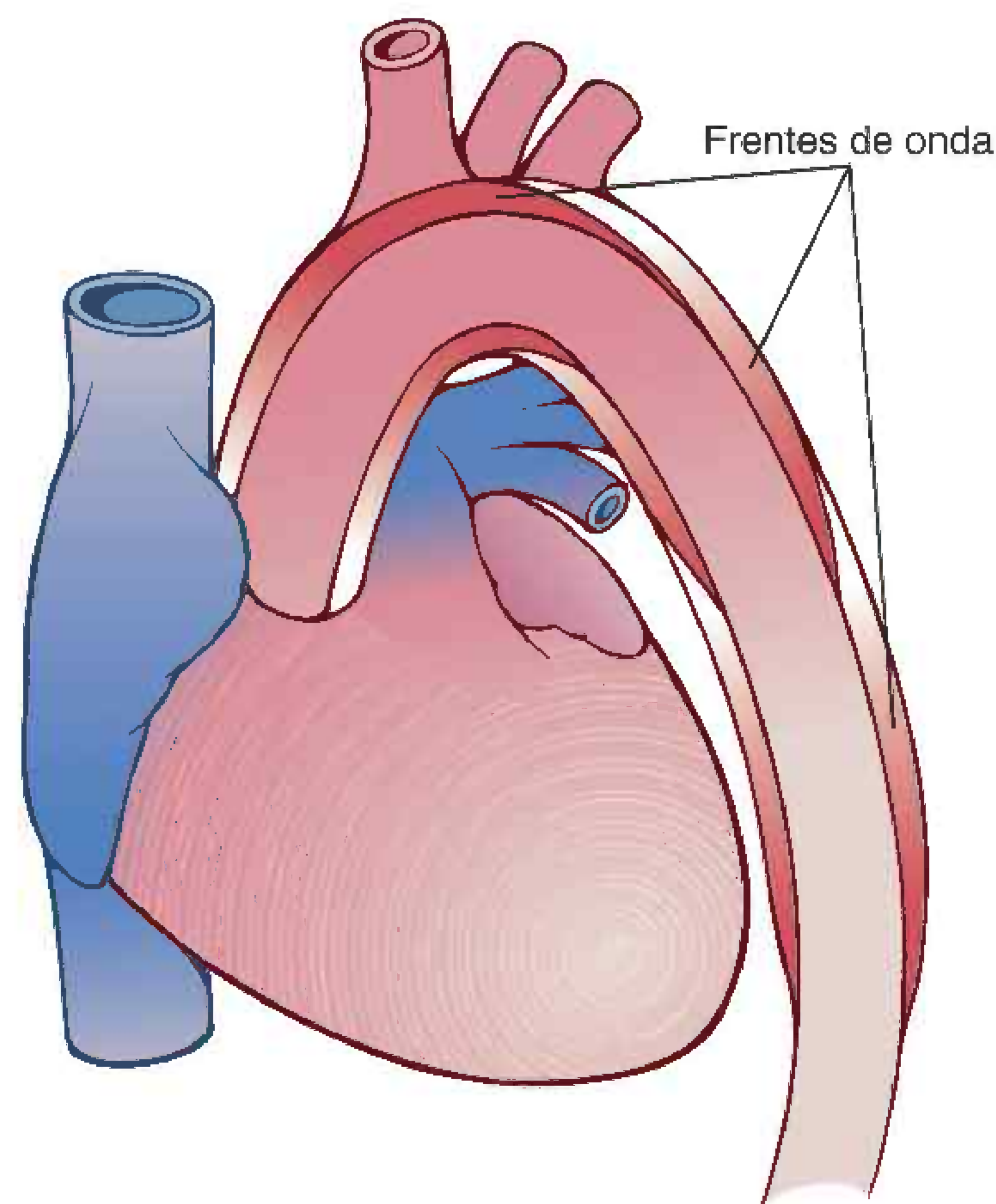



**Figura 15-5** Estágios progressivos na transmissão do pulso de pressão ao longo da aorta.

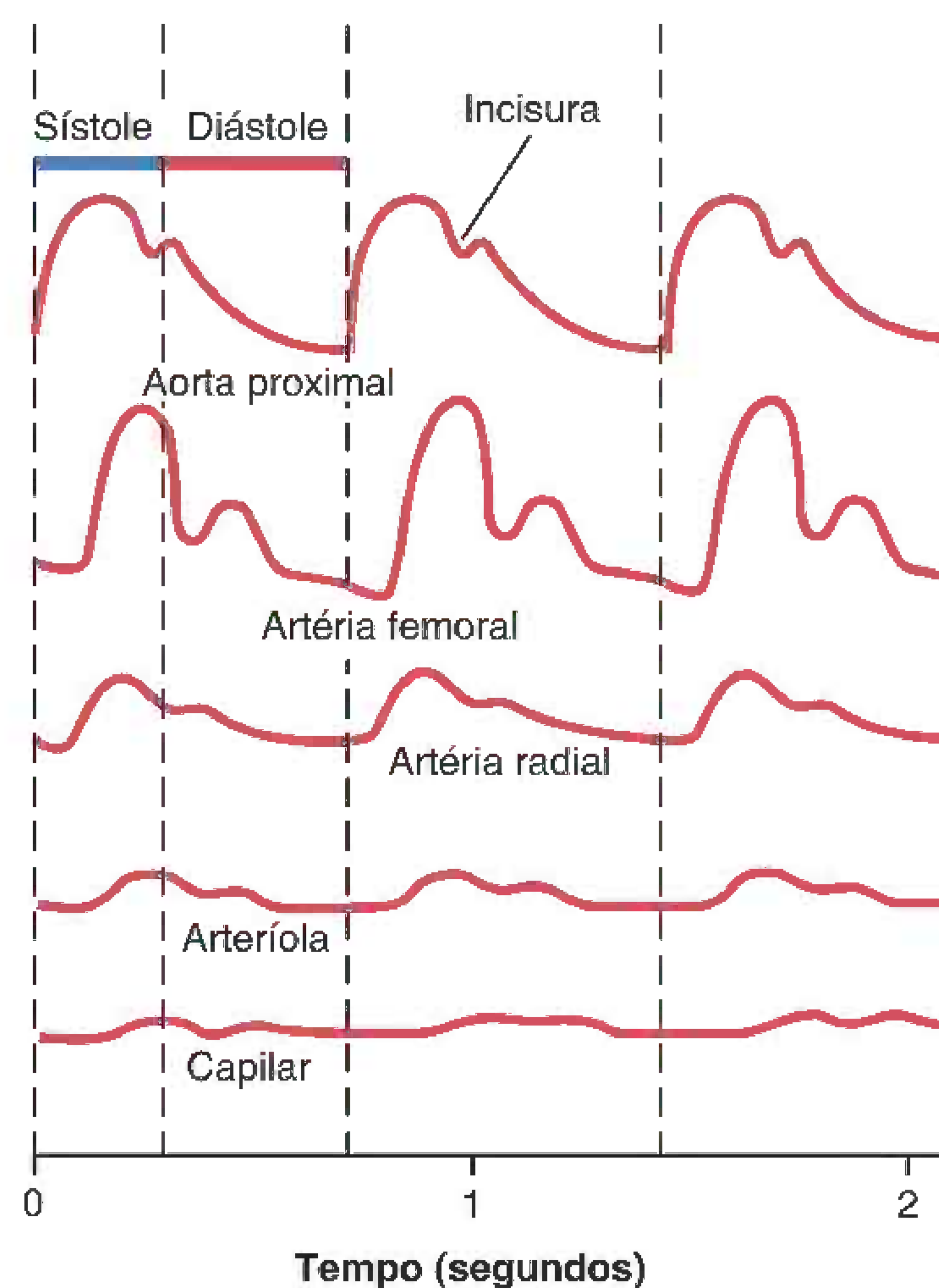
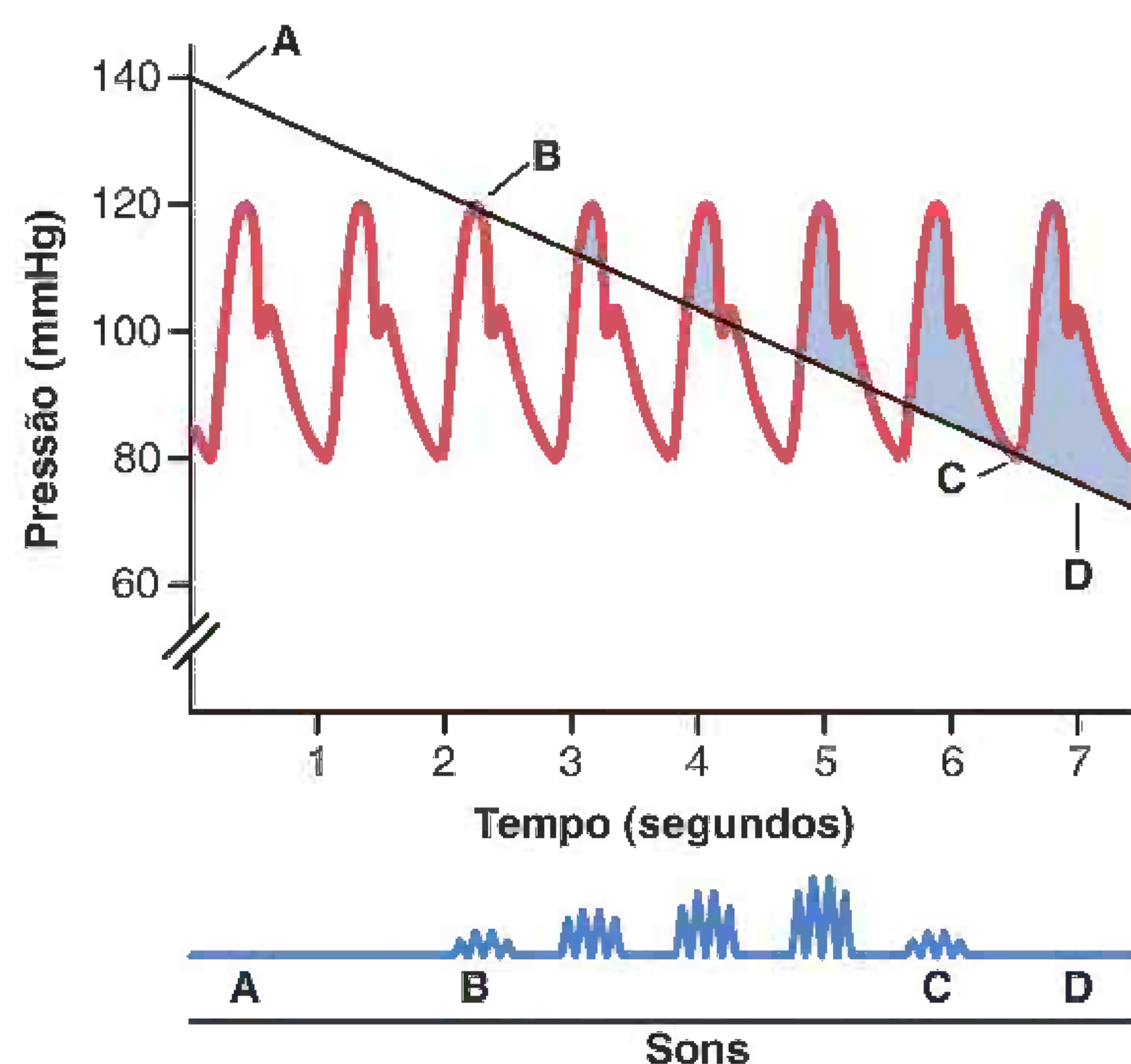



**Figura 15-6** Alterações nas curvas dos pulsos de pressão, à medida que a onda passa em direção aos vasos menores.

Ao determinar a pressão arterial pelo método auscultatório, a pressão no manguito é inicialmente elevada acima da pressão arterial sistólica. Enquanto a pressão do manguito for maior que a pressão sistólica, a artéria braquial permanecerá colapsada, de modo que não ocorrerá ejeção de sangue para a parte inferior da artéria, em nenhuma



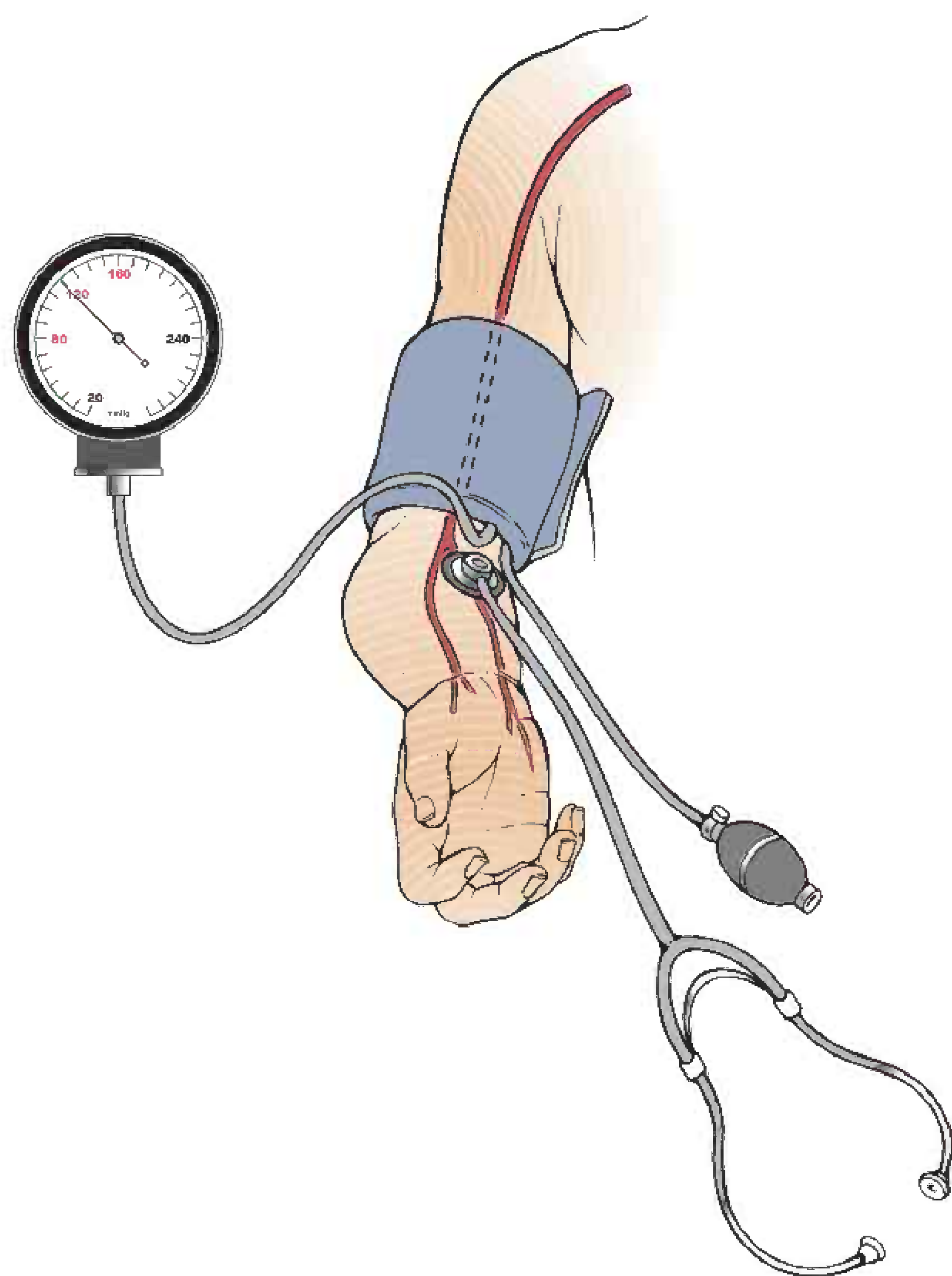



Figura 15-7 Método auscultatório para a medida das pressões arteriais sistólica e diastólica.

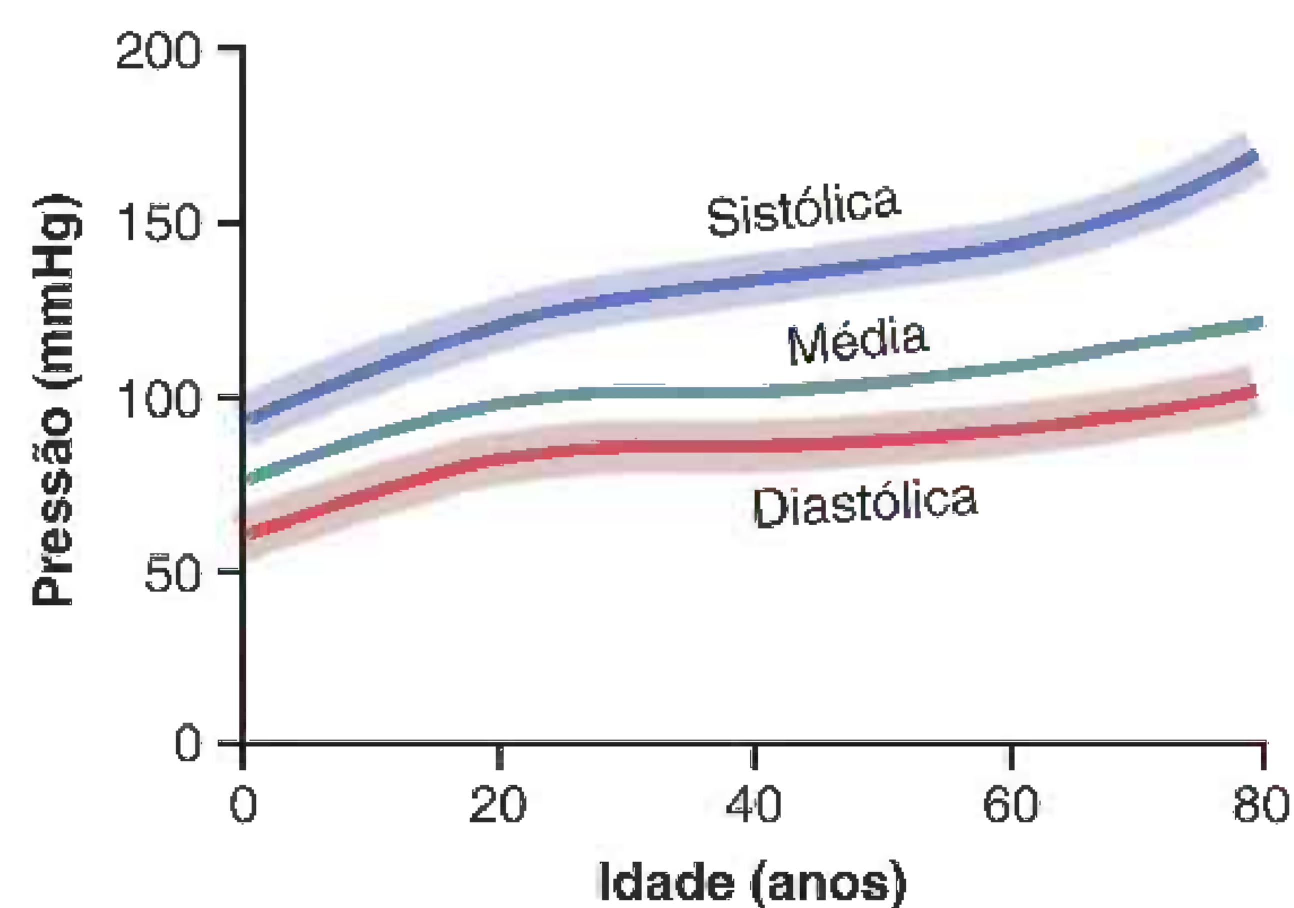



**Figura 15-8** Alterações das pressões sistólica, diastólica e média com a idade. As áreas sombreadas mostram as faixas normais aproximadas.

parte do ciclo de pressão. Portanto, não serão ouvidos sons de Korotkoff na artéria distal inferior. Em seguida, contudo, a pressão do manguito é gradualmente reduzida. Imediatamente antes que a pressão no manguito caia abaixo da pressão sistólica (ponto B, Fig. 15-7), o sangue começa a fluir pela artéria, abaixo do manguito, durante o pico de pressão sistólica, e é possível ouvir sons *secos* como se fossem pancadas na artéria braquial em sincronia com os batimentos cardíacos. Assim que esses sons começam a ser ouvidos, o nível de pressão indicado pelo manômetro conectado ao manguito equivale à pressão sistólica.

À medida que a pressão no manguito é ainda mais reduzida, a qualidade dos sons de Korotkoff se altera, passando a ser menos secos e adquirindo característica mais rítmica e áspera. Então, por fim, quando a pressão no manguito cai próxima à pressão diastólica e os sons repentinamente mudam para uma qualidade abafada (ponto C, Fig. 15-7). A pressão manométrica quando os sons de Korotkoff são alterados para a qualidade abafada e essa pressão é aproximadamente igual à pressão diastólica, embora superestime a pressão diastólica determinada por cateter intra-arterial direto. À medida que a pressão de manguito cai alguns mmHg, a artéria não é mais fechada durante a diástole, o que significa que o fator essencial causador dos sons (o jato de sangue pela artéria comprimida) não está mais presente. Portanto, os sons desaparecem completamente. Muitos médicos acreditam que a pressão na qual os sons de Korotkoff desaparecem completamente deve ser usada como a pressão diastólica, exceto em situações em que o desaparecimento dos sons não pode ser determinado com segurança, pois os sons ainda são audíveis mesmo depois do esvaziamento completo do manguito. Por exemplo, em pacientes com fístulas intravenosas para hemodiálise ou com insuficiência da aorta, os sons de Korotkoff podem ser ouvidos após esvaziamento completo do manguito.

O método auscultatório para a determinação das pressões sistólica e diastólica não é inteiramente preciso, mas em geral fornece valores com erros menores que 10% em relação à medida direta, com cateteres inseridos em artérias.

**Pressões Arteriais Normais Medidas pelo Método Auscultatório.** A Figura 15-8 demonstra as pressões arteriais sistólicas e diastólicas, aproximadamente normais, em diferentes idades. O aumento progressivo da pressão com a idade resulta dos efeitos do envelhecimento sobre os mecanismos de controle da pressão sanguínea. Veremos, no Capítulo 19, que os rins são os principais responsáveis por essa regulação a longo prazo da pressão arterial, e se sabe que os rins apresentam alterações definitivas com a idade, especialmente após os 50 anos.

Ligeiro aumento adicional da pressão *sistólica* geralmente ocorre após os 60 anos de idade. Isso resulta da distensibilidade reduzida ou "endurecimento" das arté-

rias, que é com frequência resultado da *arteriosclerose*. O efeito final é pico sistólico de pressão com aumento considerável da pressão de pulso, conforme já explicado.

**Pressão Arterial Média.** A pressão arterial média é a média das pressões arteriais medidas a cada milissegundo durante certo intervalo de tempo. Ela não é igual à média entre as pressões sistólica e diastólica porque, nas frequências normais, maior fração do ciclo cardíaco é usada na diástole do que é na sístole; assim, a pressão arterial permanece mais próxima à diastólica que à sistólica durante a maior parte do ciclo cardíaco. Portanto, a pressão diastólica determina cerca de 60% da pressão arterial média, e a pressão sistólica, 40%. Note, na Figura 15-8, que a pressão arterial média (a linha verde contínua) em todas as idades está mais próxima da pressão diastólica que da sistólica. Porém, nas frequências cardíacas muito altas, a diástole abrange fração menor do ciclo cardíaco, e a pressão arterial média se aproxima mais da média das pressões sistólica e diastólica.

## Veias e suas Funções

Durante anos, as veias foram consideradas nada mais que vias de passagem para o fluxo de sangue para o coração, mas agora é evidente que realizam outras funções especiais, que são necessárias para a função circulatória. Especialmente importante é sua capacidade de se contrair e relaxar e, portanto, de armazenar pequenas ou grandes quantidades de sangue e de torná-lo disponível quando necessário ao restante da circulação. As veias periféricas também podem impulsionar o sangue para adiante pela chamada *bomba venosa*, e são até mesmo capazes de regular o débito cardíaco, função extremamente importante que é descrita em detalhes no Capítulo 20.

### Pressões Venosas — Pressão Atrial Direita (Pressão Venosa Central) e Pressões Venosas Periféricas

Para entender as diversas funções das veias é necessário inicialmente conhecer alguns aspectos sobre a pressão em seu interior e seus determinantes.

O sangue de todas as veias sistêmicas flui para o átrio direito do coração; por isso, a pressão no átrio direito é referida como *pressão venosa central*.

*A pressão atrial direita é regulada pelo balanço entre (1) a capacidade do coração de bombear o sangue para fora do átrio e ventrículo direitos para os pulmões e (2) a tendência do sangue de fluir das veias periféricas para o átrio direito.* Se o coração direito estiver bombeando fortemente, a pressão atrial direita diminui. Ao contrário, a fraqueza do coração eleva a pressão atrial direita. Além disso, qualquer efeito que cause o rápido influxo de sangue para o átrio direito, vindo das veias periféricas, eleva a pressão atrial direita. Alguns dos fatores que podem aumentar esse retorno venoso (e, portanto, aumentar a pressão atrial direita) são (1) aumento do volume sanguíneo, (2) aumento do tônus de grandes vasos em todo o corpo, resultando em aumento das pressões venosas periféricas, e (3) dilatação das arteríolas, que diminui a resistência periférica e permite o rápido fluxo de sangue das artérias para as veias.

Os mesmos fatores que regulam a pressão atrial direita também contribuem para a regulação do débito cardíaco porque a quantidade de sangue bombeada pelo coração depende tanto da sua capacidade de bombeamento quanto da tendência do sangue para fluir para o coração, vindo dos vasos periféricos. Assim, discutiremos a regulação da pressão atrial direita muito mais detalhadamente no Capítulo 20, relacionando-a à regulação do débito cardíaco.

A *pressão atrial direita normal* é de cerca de 0 mmHg, semelhante à pressão atmosférica ao redor do corpo. Ela pode aumentar para 20 a 30 mmHg em condições muito anormais, como (1) insuficiência cardíaca grave ou (2) após transfusão de grande volume de sangue, o que aumenta muito o volume sanguíneo total e faz com que grande quantidade de sangue tenda a fluir dos vasos periféricos para o coração.

O limite inferior para a pressão atrial direita, em geral, é de cerca de −3 a −5 mmHg, abaixo da pressão atmosférica. Essa é também a pressão na cavidade torácica que circunda o coração. A pressão atrial direita se aproxima desses valores inferiores, quando o bombeamento cardíaco é excepcionalmente vigoroso ou quando o fluxo de sangue para o coração vindo dos vasos periféricos fica muito reduzido, como ocorre após hemorragia grave.

### Resistência Venosa e Pressão Venosa Periférica

As grandes veias apresentam resistência tão pequena ao fluxo sanguíneo *quando estão distendidas* que seu valor se aproxima de zero praticamente não tendo importância. Entretanto, como demonstrado na Figura 15-9, a maioria das grandes veias que entra no tórax é comprimida em muitos pontos pelos tecidos adjacentes, de modo que o fluxo sanguíneo fica comprometido nesses pontos. Por exemplo, as veias dos braços são comprimidas por suas grandes angulações sobre a primeira costela. Além disso, a pressão nas veias do pescoço frequentemente se reduz a níveis tão baixos que a pressão atmosférica, no exterior do pescoço, faz com que essas veias sejam colapsadas. Por fim, as veias que passam pelo abdômen são muitas vezes comprimidas por diferentes órgãos e pela pressão intra-abdominal; assim, em geral ficam pelo menos parcialmente colapsadas, adquirindo formatos ovoides ou em fenda. Por esses motivos, as *grandes veias de fato em geral oferecem alguma resistência ao fluxo sanguíneo* e, por isso, a pressão nas pequenas veias mais periféricas, na pessoa deitada, é geralmente +4 a +6 mmHg maior que a pressão atrial direita.

**Efeito da Elevada Pressão Atrial Direita sobre a Pressão Venosa Periférica.** Quando a pressão atrial direita sobe acima de seu valor normal de 0 mmHg, o sangue começa a se acumular nas grandes veias. Isso distende

as veias, e até mesmo seus pontos de colapso se abrem quando a pressão atrial direita aumenta acima de +4 a +6 mmHg. À medida que a pressão atrial direita se eleva ainda mais, é produzido aumento correspondente da pressão venosa periférica nos membros e demais partes do corpo. Como o coração deve estar enfraquecido para causar aumento tão grande na pressão atrial direita, chegando a +4 a +6 mmHg, a elevação da pressão venosa periférica não é perceptível nos estágios iniciais da insuficiência cardíaca.

**Efeito da Pressão Intra-abdominal sobre as Pressões Venosas dos Membros Inferiores.** A pressão média na cavidade abdominal de pessoa deitada é, nas condições normais, de +6 mmHg, mas pode se elevar para +15 a +30 mmHg, como resultado de gravidez, grandes tumores, obesidade abdominal ou excesso de líquido (chamado "ascite") na cavidade abdominal. Quando a pressão intra-abdominal se eleva, a pressão nas veias das pernas tem de se elevar *acima* da pressão abdominal para que as veias abdominais se abram e permitam que o sangue flua das pernas para o coração. Portanto, se a pressão intra-abdominal for de +20 mmHg, a mais baixa pressão possível nas veias femorais será também de +20 mmHg.

## Efeito da Pressão Gravitacional sobre a Pressão Venosa

Em qualquer quantidade de água exposta ao ar, a pressão na superfície é igual à pressão atmosférica, mas se eleva por 1 mmHg a cada 13,6 milímetros abaixo da superfície. Essa pressão resulta do peso da água e por isso é chamada de *pressão gravitacional* ou *pressão hidrostática*.

A pressão gravitacional também ocorre no sistema vascular do ser humano, em virtude do peso do sangue nos vasos, como mostrado na Figura 15-10. Quando a pessoa está em pé, a pressão no átrio direito permanece em cerca de 0 mmHg porque o coração bombeia para as artérias qualquer excesso de sangue que tenda a se acumular. Entretanto, no adulto *que esteja em pé e absolutamente estático*, a pressão nas veias dos pés é de cerca de +90 mmHg simplesmente pelo peso gravitacional do sangue nas veias entre o coração e os pés. As pressões venosas em outros níveis do corpo têm valores proporcionais, entre 0 e 90 mmHg.

Nas veias dos braços, a pressão no nível da primeira costela é, em geral, de cerca de +6 mmHg por causa da compressão da veia subclávia ao passar sobre essa costela. A pressão gravitacional ao longo do braço é determinada pela distância abaixo do nível dessa costela. Assim, se a diferença gravitacional entre o nível da costela e da mão é de +29 mmHg, essa pressão gravitacional é adicionada à pressão de +6 mmHg causada pela compressão da veia ao passar pela costela, perfazendo pressão total de +35 mmHg nas veias da mão.

As veias do pescoço de pessoa em pé ficam quase completamente colapsadas em todo o trajeto até o crânio, em virtude da pressão atmosférica no exterior do pescoço. Esse colapso faz com que a pressão nessas veias permaneça em zero em toda sua extensão. Isso ocorre porque qualquer tendência da pressão subir acima desse nível abre as veias e permite que a pressão caia novamente a zero, devido ao fluxo de sangue. Ao contrário,

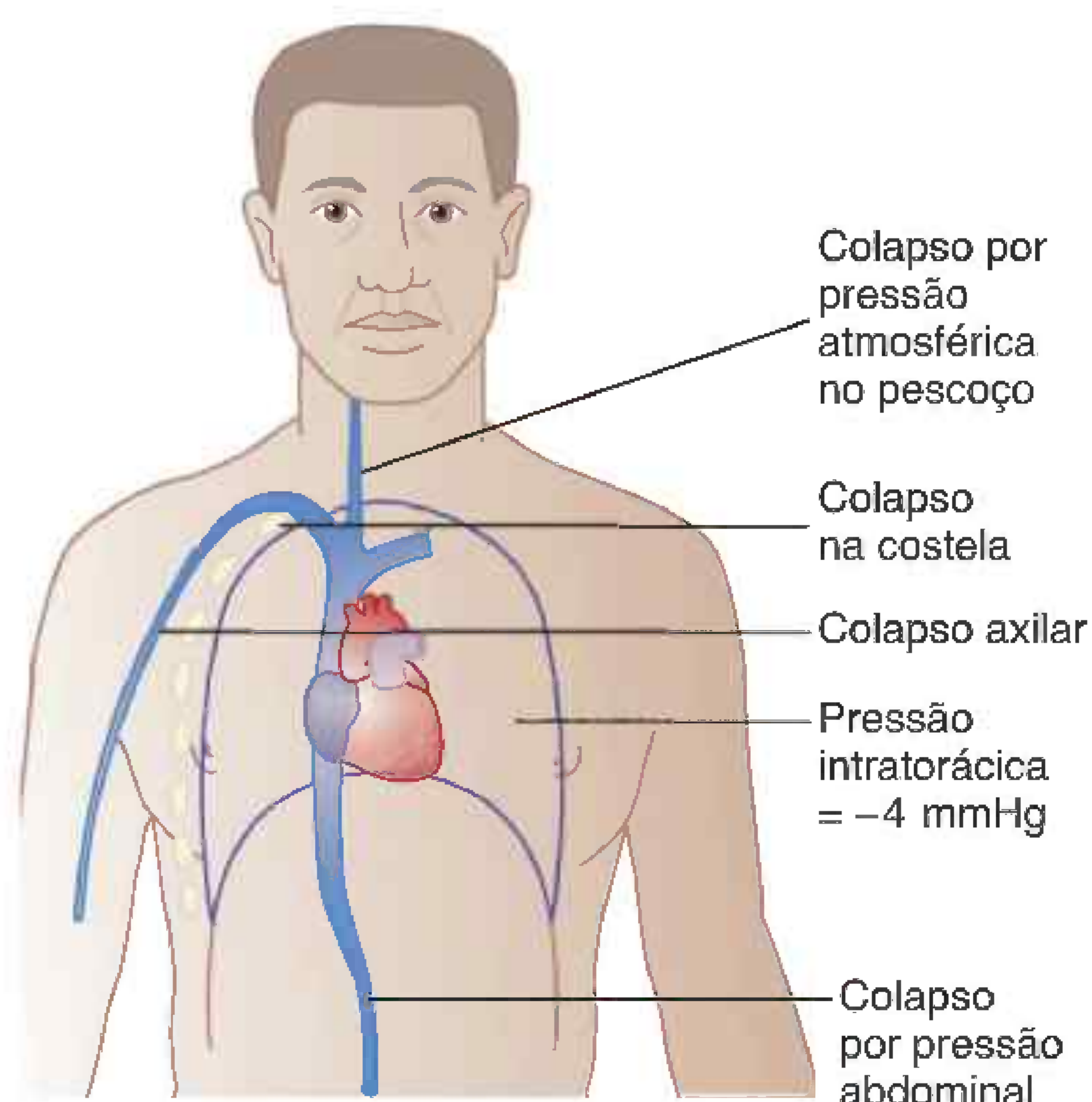



**Figura 15-9** Pontos de compressão que tendem a colapsar as veias que entrem no tórax.

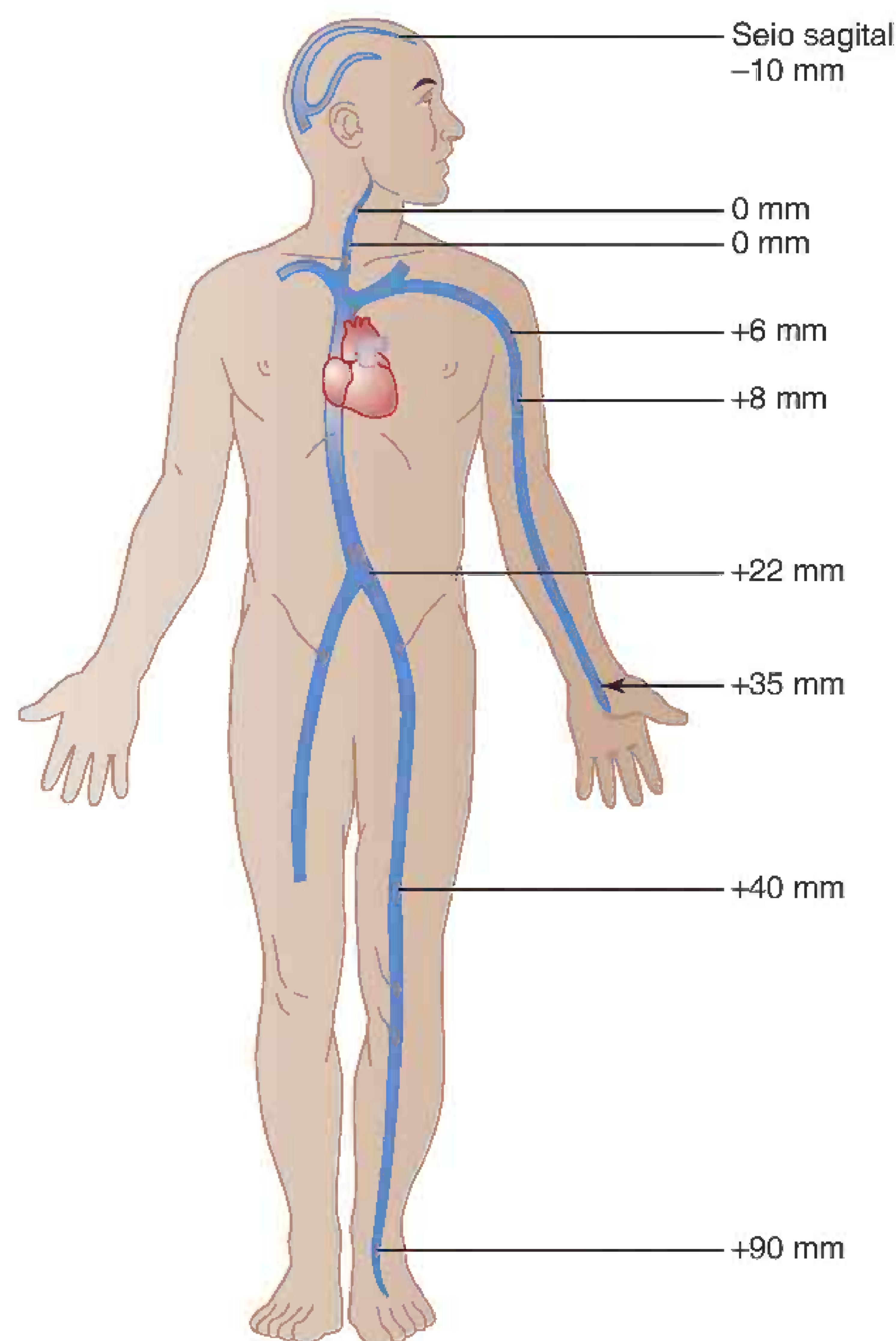



**Figura 15-10** Efeito da pressão gravitacional sobre as pressões venosas em todo o corpo na pessoa em pé.

qualquer tendência de a pressão venosa no pescoço cair abaixo de zero colapsa ainda mais as veias, provocando maior aumento na resistência, o que de novo faz com que a pressão retorne a zero.

As veias no interior do crânio, por outro lado, estão em câmara não colapsável (a cavidade craniana) e, portanto, não podem entrar em colapso. Consequentemente, *podem ocorrer pressões negativas nos seios durais da cabeça*; na posição ortostática, a pressão venosa no seio sagital na parte superior do cérebro é de cerca de −10 mmHg, por causa da "sucção" hidrostática entre a parte superior e a base do crânio. Portanto, se o seio sagital for aberto durante uma cirurgia, pode ocorrer sucção de ar para o sistema venoso; o ar pode até mesmo ser levado para baixo, causando embolia no coração, o que pode ser fatal.

**Efeito do Fator Gravitacional sobre as Pressões Arteriais e Demais Pressões.** O fator gravitacional também afeta as pressões nas artérias periféricas e capilares, além de apresentar efeitos sobre as veias. Por exemplo, a pessoa em pé que apresenta pressão arterial média de 100 mmHg, na região do coração, tem pressão arterial nos pés de cerca de 190 mmHg. Portanto, quando afirmamos que a pressão arterial é de 100 mmHg, isso em geral significa que essa é a pressão em nível gravitacional do coração, mas não necessariamente em outras partes dos vasos arteriais.

## Válvulas Venosas e a "Bomba Venosa": seus Efeitos sobre a Pressão Venosa

Se as veias não tivessem válvulas, o efeito da pressão gravitacional faria com que a pressão venosa nos pés fosse sempre de +90 mmHg no adulto em posição ortostática. Entretanto, cada vez que as pernas são movimentadas, a contração dos músculos comprime as veias localizadas no interior ou adjacentes aos músculos, o que ejeta o sangue para adiante para fora das veias. Contudo, as válvulas das veias, ilustradas na Figura 15-11, estão dispostas de modo que o único sentido possível do fluxo sanguíneo venoso seja em direção ao coração. Consequentemente, cada vez que uma pessoa move as pernas ou até mesmo tensiona seus músculos, certa quantidade de sangue venoso é propelida em direção ao coração. Esse sistema de bombeamento é referido como "bomba venosa" ou "bomba muscular" e é tão eficiente que, sob circunstâncias habituais, a pressão venosa nos pés do adulto enquanto caminha permanece abaixo de +20 mmHg.

Se a pessoa fica em pé, mas completamente imóvel, parada, a bomba venosa não funciona, e as pressões venosas na parte inferior das pernas aumentam para o valor gravitacional total de 90 mmHg em cerca de 30 segundos. As pressões nos capilares também aumentam muito, fazendo com que o líquido saia do sistema circulatório para os espaços teciduais. Como resultado, as pernas ficam inchadas, e o volume sanguíneo diminui. De fato, a pessoa pode perder entre 10% e 20% do volume sanguíneo do sistema circulatório após permanecer absolutamente imóvel, estática, em pé, por 15 a 30 minutos, o que frequentemente ocorre quando um soldado recebe a ordem de permanecer em posição de sentido.

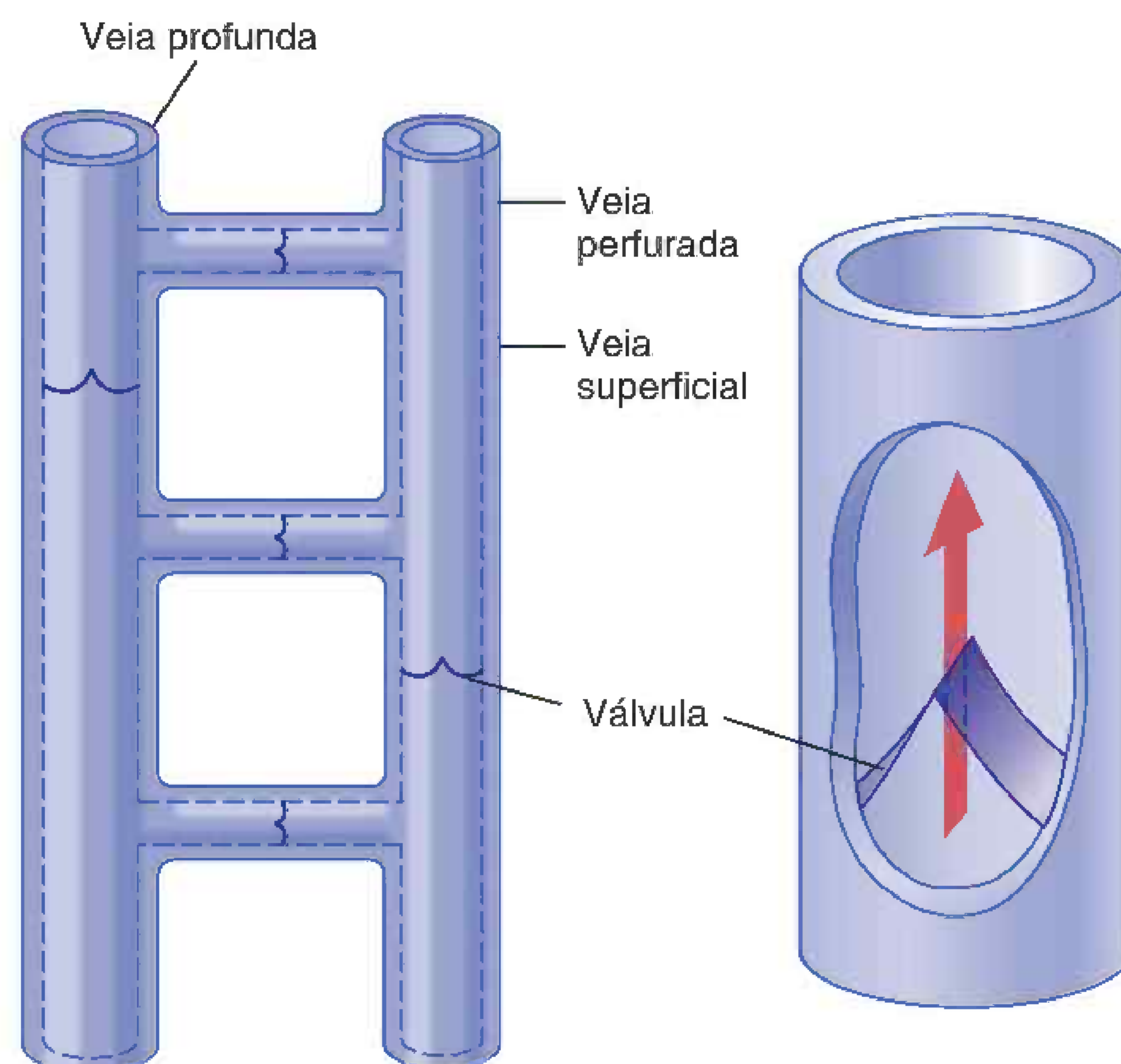



**Figura 15-11** Válvulas venosas nas pernas.

**A Incompetência das Válvulas Venosas Provoca Veias "Varicosas".** As válvulas do sistema venoso muitas vezes ficam "incompetentes", chegando às vezes a ser destruídas. Isso é de modo especial muito frequente quando as veias são excessivamente distendidas por alta pressão venosa que dure semanas ou meses, como ocorre na gravidez ou quando a pessoa passa a maior parte do tempo em pé. A distensão das veias aumenta suas áreas de seção transversa, mas os folhetos das válvulas não aumentam de tamanho. Portanto, os folhetos passam a ficar incapazes de se fechar completamente. Quando isso ocorre, a pressão nas veias das pernas aumenta muito em virtude da falência da bomba venosa, o que aumenta ainda mais o calibre das veias e, por fim, destrói de forma total a função das válvulas. Assim, o indivíduo desenvolve "veias varicosas", caracterizadas por grandes protrusões bolhosas das veias sob a pele de toda a perna, principalmente nas regiões mais inferiores.

Quando pessoas com veias varicosas permanecem de pé por mais de alguns minutos, as pressões capilares e venosas ficam muito altas, e a saída de líquido dos capilares provoca edema nas pernas. Esse edema, por sua vez, impede a difusão adequada de nutrientes dos capilares para as células musculares e cutâneas; assim, os músculos ficam doloridos e fracos, e a pele frequentemente se torna gangrenosa e ulcerada. O melhor tratamento para essa condição é a elevação contínua das pernas em nível no mínimo tão alto quanto o do coração. Bandagens apertadas sobre as pernas podem contribuir consideravelmente para a prevenção do edema e suas sequelas.

**Estimativa Clínica da Pressão Venosa.** A pressão venosa pode com frequência ser estimada simplesmente pela observação do grau de distensão das veias periféricas — especialmente as veias do pescoço. Por exemplo, na posição sentada as veias do pescoço nunca estão distendidas na pessoa normal em repouso. Entretanto, quando a pressão atrial direita aumenta para +10 mmHg, as veias na parte inferior do pescoço começam a se distender; quando a pressão atrial atinge +15 mmHg, na prática todas as veias do pescoço estão distendidas.

### Medida Direta da Pressão Venosa e da Pressão Atrial Direita

A pressão venosa também pode ser medida com facilidade pela inserção de agulha conectada a medidor de pressão diretamente na veia. O único meio pelo qual a *pressão atrial direita* pode ser medida com precisão é a introdução de um cateter pelas veias periféricas até o átrio direito. As pressões medidas por esses *cateteres venosos centrais* são usadas quase rotineiramente em alguns tipos de pacientes cardíacos internados para permitir a avaliação constante da capacidade de bombeamento do coração.

### Nível de Referência para a Medida da Pressão Venosa e de Outras Pressões Circulatórias

Nas discussões até aqui, frequentemente afirmamos que a pressão atrial direita é de 0 mmHg, e a pressão arterial, de 100 mmHg, mas não citamos o nível gravitacional no sistema circulatório a que essa pressão se refere. Existe ponto no sistema circulatório no qual os fatores pressóricos gravitacionais, causados por alterações da posição do corpo de pessoa saudável, não afetam em geral a medida da pressão por mais de 1 a 2 mmHg. Esse ponto é próximo ao nível da valva tricúspide, como mostrado pelo cruzamento dos eixos na Figura 15-12. Por isso, todas as medidas de pressões circulatórias discutidas neste texto se referem a esse nível, que é chamado de *nível de referência para a medida da pressão.*

Essa ausência de efeitos gravitacionais ocorre na valva tricúspide porque o coração automaticamente impede alterações gravitacionais significativas da pressão nesse ponto da seguinte maneira:

Se a pressão na valva tricúspide se elevar mesmo pouco acima da normal, o preenchimento do ventrículo direito será maior, fazendo com que o coração bombeie sangue com maior rapidez e assim diminua a pressão na valva tricúspide até o valor médio normal. Por sua vez, se a pressão cair, o ventrículo deixará de ser adequadamente cheio, seu bombeamento diminuirá e o sangue será represado no sistema venoso até que a pressão, o nível da valva tricúspide, se normalize. Em outras palavras, *o coração age como um contrarregulador por* feedback *da pressão* na valva tricúspide.

Quando a pessoa está em decúbito dorsal, a valva tricúspide se localiza quase exatamente a 60% da espessura do tórax, acima das costas. Esse é o *nível de referência da pressão zero* para a pessoa deitada.

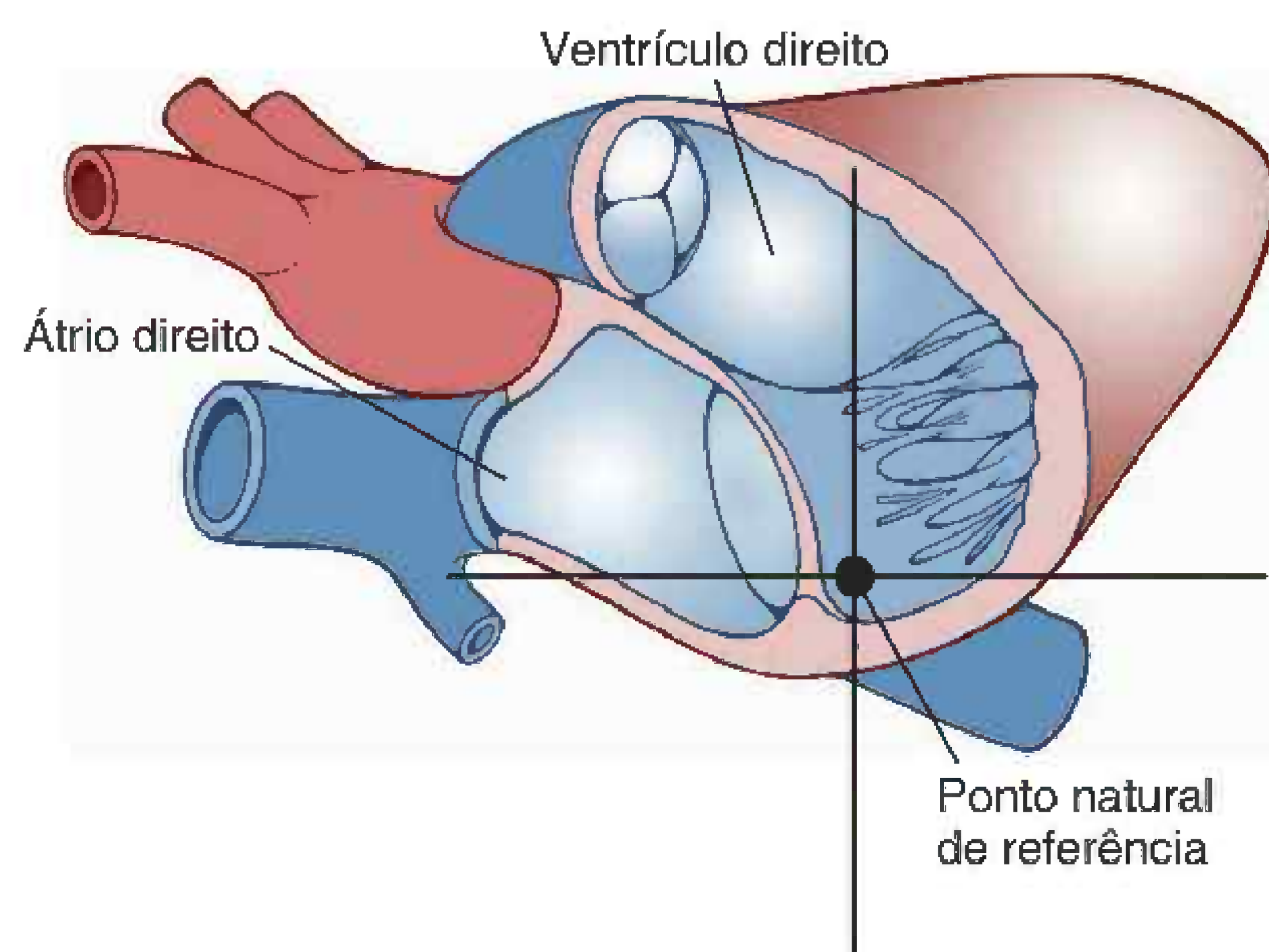



**Figura 15-12** Ponto de referência para a medida das pressões circulatórias (localizado próximo à valva tricúspide).

## Função de Reservatório de Sangue das Veias

Como apontado no Capítulo 14, mais de 60% do sangue no sistema circulatório fica em geral nas veias. Por esse motivo e, também por causa da grande complacência venosa, diz-se que o sistema venoso atua como um *reservatório de sangue* para a circulação.

Quando o organismo perde sangue e a pressão arterial começa a cair, são desencadeados sinais nervosos pelos seios carotídeos e pelas outras áreas sensíveis à pressão do sistema circulatório, como discutido no Capítulo 18. Esses sinais, por sua vez, fazem com que o encéfalo e a medula espinhal emitam sinais nervosos, principalmente por meio dos nervos simpáticos para as veias, provocando sua constrição. Isso compensa o baixo fluxo no sistema circulatório provocado pela perda de sangue. De fato, mesmo após a perda de até 20% do volume sanguíneo total, o sistema circulatório muitas vezes funciona de maneira praticamente normal devido a essa função de reservatório variável das veias.

**Reservatórios Sanguíneos Específicos.** Determinadas partes do sistema circulatório são tão extensas e/ou complacentes que são chamadas de "reservatórios sanguíneos específicos de sangue". Elas incluem (1) o *baço* que, em alguns casos, pode diminuir seu tamanho a ponto de liberar até 100 mililitros de sangue para outras áreas da circulação; (2) o *fígado*, cujos seios podem liberar muitas centenas de mililitros de sangue para o restante da circulação; (3) as *grandes veias abdominais*, que podem contribuir com até 300 mililitros; e (4) o *plexo venoso sob a pele*, que também pode contribuir com muitas centenas de mililitros. O *coração* e os *pulmões*, embora não sejam parte do sistema de reservatórios venosos sistêmicos, também devem ser considerados reservatórios de sangue. O tamanho do coração, por exemplo, diminui durante o estímulo simpático e dessa forma pode contribuir com 50 a 100 mililitros de sangue; os pulmões podem contribuir com outros 100 a 200 mililitros quando as pressões pulmonares diminuem até baixos valores.

**Baço como um Reservatório para os Eritrócitos.** A Figura 15-13 mostra que o baço apresenta duas áreas separadas para o armazenamento de sangue: os *seios venosos* e a *polpa*. Os seios podem ficar inchados, bem

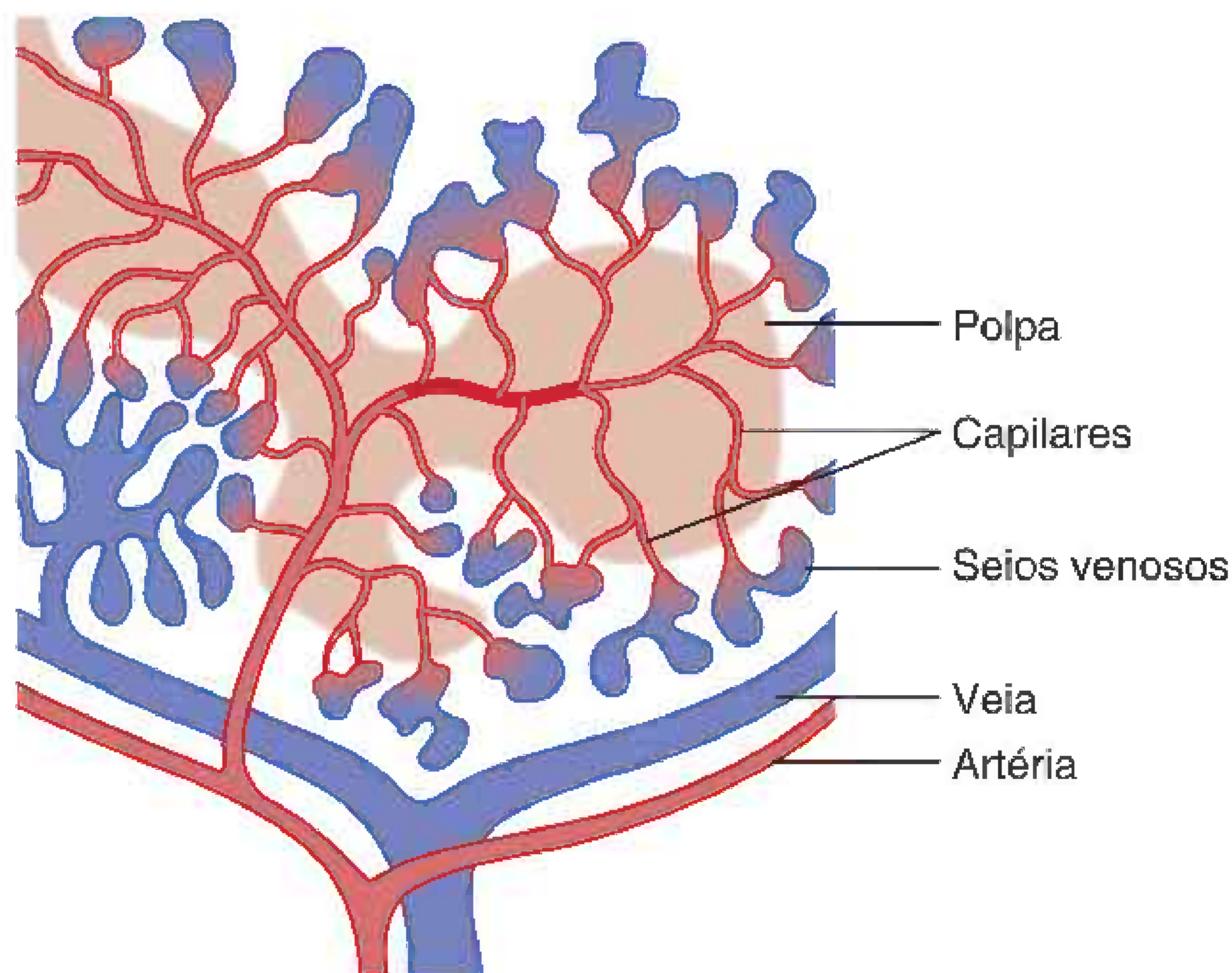



**Figura 15-13** Estruturas funcionais do baço. (Cortesia do Dr. Don W. Fawcett, Montana.)

como qualquer outra parte do sistema venoso, e armazenar todos os componentes sanguíneos.

Na polpa esplênica, os capilares são tão permeáveis que todo o sangue, incluindo os eritrócitos, atravessa as paredes dos capilares passando para a trama trabecular e formando a *polpa vermelha*. Os eritrócitos são aprisionados pelas trabéculas, enquanto o plasma flui para os seios venosos e daí, para a circulação geral. Consequentemente, a polpa vermelha do baço é *reservatório especial que contém grande quantidade concentrada de eritrócitos*. Esses eritrócitos podem ser lançados na circulação geral quando o sistema nervoso simpático é excitado, o que provoca a contração do baço e de seus vasos. Até 50 mililitros de eritrócitos concentrados podem ser liberados para a circulação, aumentando em 1% a 2% o hematócrito.

Em outras áreas da polpa esplênica, existem ilhotas de leucócitos, que são coletivamente chamadas de *polpa branca*. Nesse local, são produzidas células linfoides semelhantes às produzidas nos linfonodos. Essas células fazem parte do sistema imune do organismo, descrito no Capítulo 34.

### Função de Limpeza do Sangue do Baço — Remoção de Células Velhas

As células sanguíneas ao passarem pela polpa esplênica são muito comprimidas antes de penetrar nos seios. Por conseguinte, é de se esperar que os frágeis eritrócitos não suportem o traumatismo. Por esse motivo, grande parte da destruição dos eritrócitos no organismo ocorre no baço. Após a ruptura dessas células, a hemoglobina e o estroma celular liberados são digeridos pelas células reticuloendoteliais do baço, e os produtos da digestão são na maior parte reutilizados pelo corpo como nutrientes muitas vezes para a formação de novas células.

### Células Reticuloendoteliais do Baço

A polpa do baço contém muitas células fagocíticas reticuloendoteliais de grande tamanho, assim como os seios venosos. Essas células funcionam como parte do sistema de limpeza do sangue, agindo em conjunto com o sistema semelhante nos seios venosos do fígado. Quando o sangue é invadido por agentes infecciosos, as células reticuloendoteliais do baço removem rapidamente os detritos celulares, as bactérias, os parasitas e outros. Além disso, em muitos processos infecciosos crônicos, o baço aumenta de volume, cresce da mesma maneira que os linfonodos e realiza sua função de limpeza com ainda maior avidez.

## Referências

Badeer HS: Hemodynamics for medical students. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 25:44, 2001.

Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Guyton AC, Jones CE: Central venous pressure: physiological significance and clinical implications. *Am Heart J* 86: 431, 1973.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 22:S174, 1999.

Hicks JW, Badeer HS: Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" systems. *Am J Physiol* 262:R725-R732, 1992.

Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, et al: Measuring blood pressure accurately: New and persistent challenges. *JAMA* 289:1027, 2003.

Kass DA: Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology, *Hypertension* 46:185, 2005.

Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research, *Hypertension* 45:299, 2005.

O'Rourke MF, Nichols WW: Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension, *Hypertension* 45:652, 2005.

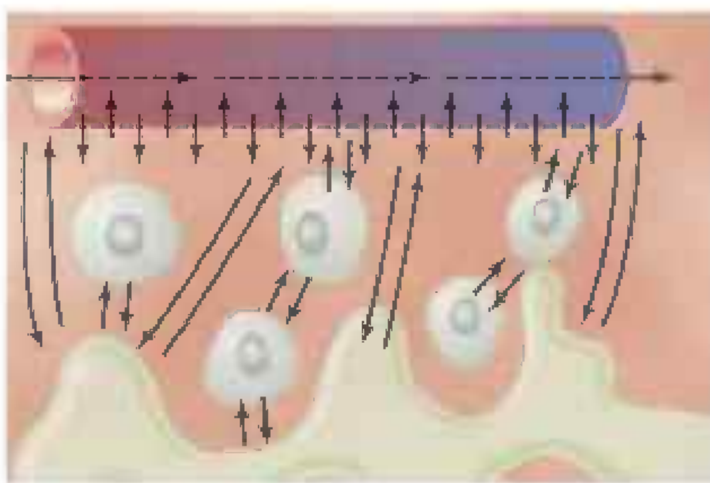
Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P: Structural and genetic bases of arterial stiffness, *Hypertension* 45:1050, 2005.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research, *Hypertension* 45:142, 2005.

Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR: Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology, *Hypertension* 44:112, 2004.

CAPÍTULO 16

# A Microcirculação e o Sistema Linfático: Trocas Capilares, Líquido Intersticial e Fluxo de Linfa



Na microcirculação ocorre a principal função do sistema circulatório: o *transporte de nutrientes para os tecidos e a remoção dos produtos da excreção celular*. As pequenas arteríolas controlam o fluxo sanguíneo para cada tecido, e as condições locais nos tecidos, por sua vez, controlam o diâmetro das arteríolas. Assim, cada tecido na maioria dos casos controla seu próprio fluxo sanguíneo, de acordo com suas próprias necessidades, conforme discutido no Capítulo 17.

As paredes dos capilares são extremamente delgadas, formadas por camada única de células endoteliais muito permeáveis. Desse modo, pode ocorrer intercâmbio rápido e fácil de água, nutrientes e excrementos celulares entre os tecidos e o sangue circulante.

A circulação periférica em todo o corpo contém aproximadamente 10 bilhões de capilares, com superfície total estimada entre 500 e 700 metros quadrados (cerca de um oitavo da área de um campo de futebol). De fato, só muito raramente alguma célula funcional do organismo se encontra a mais de 20 a 30 micrômetros de um capilar.

## Estrutura da Microcirculação e do Sistema Capilar

A microcirculação de cada órgão está organizada, de forma específica, para atender às suas necessidades. Em geral, cada artéria nutriente que penetra em um órgão se ramifica por seis e oito vezes antes que seus ramos fiquem suficientemente pequenos para serem chamados *arteríolas* que, em geral, têm diâmetros internos de apenas 10 a 15 micrômetros. As arteríolas então se ramificam de novo por mais duas a cinco vezes, atingindo diâmetros de 5 a 9 micrômetros em suas porções terminais, de onde suprem o sangue para os capilares.

As arteríolas são muito musculares, podendo alterar por muitas vezes seu diâmetro. As metarteríolas (as arteríolas terminais) não têm revestimento muscular contínuo; ao contrário, as fibras musculares lisas circundam os vasos em pontos intermitentes, como mostrado na Figura 16-1 pelos pontos pretos nos lados da metarteríola.

No ponto onde cada capilar verdadeiro se origina da metarteríola, uma fibra muscular lisa circunda em geral o capilar. Essa fibra muscular forma o *esfíncter pré-capilar* que pode abrir e fechar a entrada do capilar.

As vênulas são maiores que as arteríolas e têm revestimento muscular muito mais fraco. Contudo, a pressão nas vênulas é muito menor que nas arteríolas, assim as primeiras ainda podem se contrair de forma considerável, apesar da fraca musculatura.

Essa estrutura típica do leito capilar não é encontrada em todas as partes do corpo; embora disposição semelhante possa servir para os mesmos propósitos. O mais importante é o fato de que as metarteríolas e os esfíncteres pré-capilares estão em contato íntimo com os tecidos que irrigam. Por conseguinte, as condições locais dos tecidos — as concentrações de nutrientes, produtos finais do metabolismo, íons hidrogênio e assim por diante — podem causar efeitos diretos sobre os vasos, no controle do fluxo sanguíneo local, em cada pequena região tecidual.

**Estrutura da Parede Capilar.** A Figura 16-2 mostra a estrutura ultramicroscópica de células endoteliais típicas na parede capilar encontradas na maioria dos órgãos do corpo, especialmente nos músculos e no tecido conjuntivo. Note que a parede é composta por camada unice-

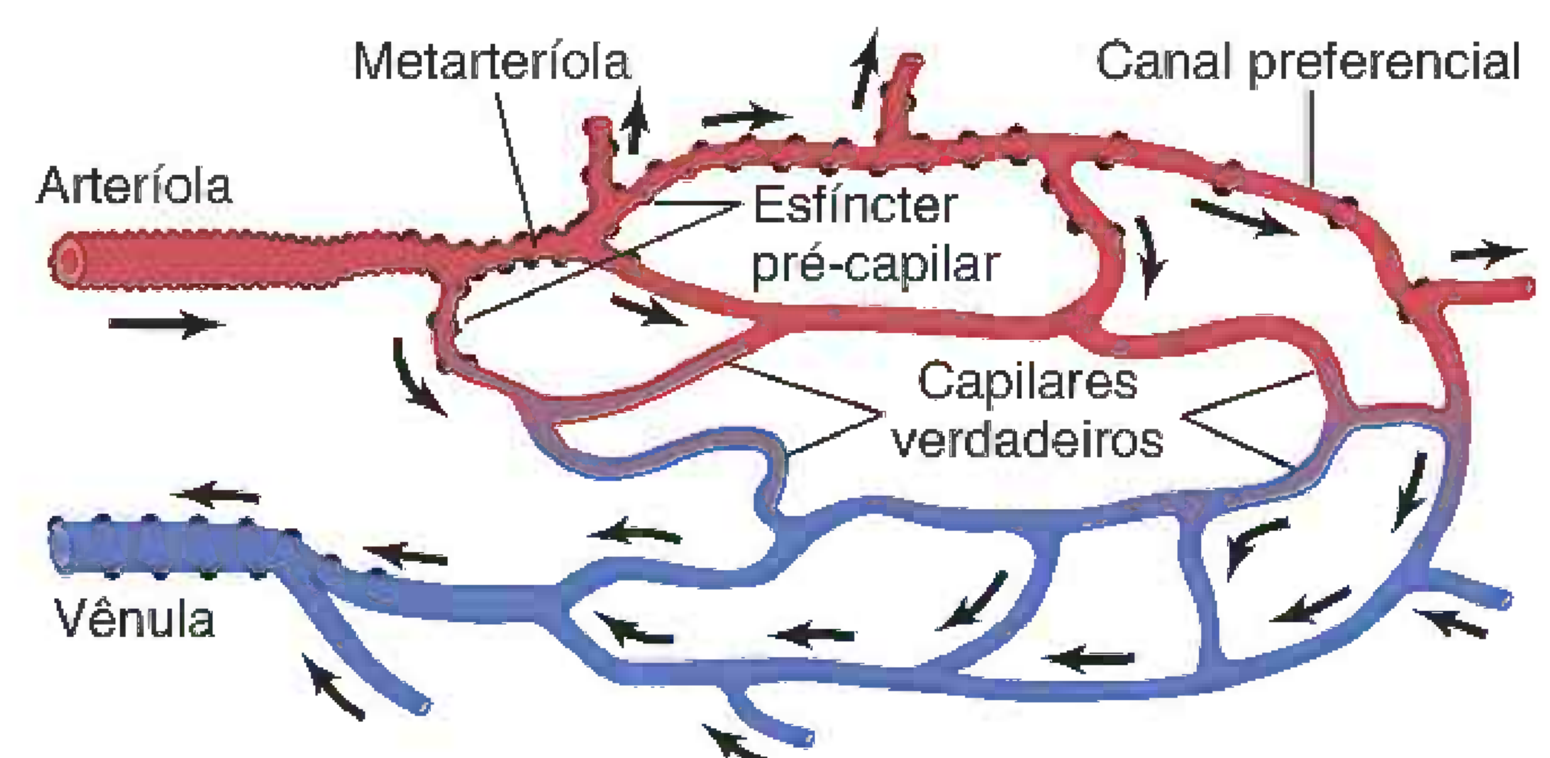



**Figura 16-1** Estrutura do leito capilar mesentérico. (Redesenhado de Zweifach BW: Factors Regulating Blood Pressure. New York: Josiah Macy, Jr., Foundation, 1950.)

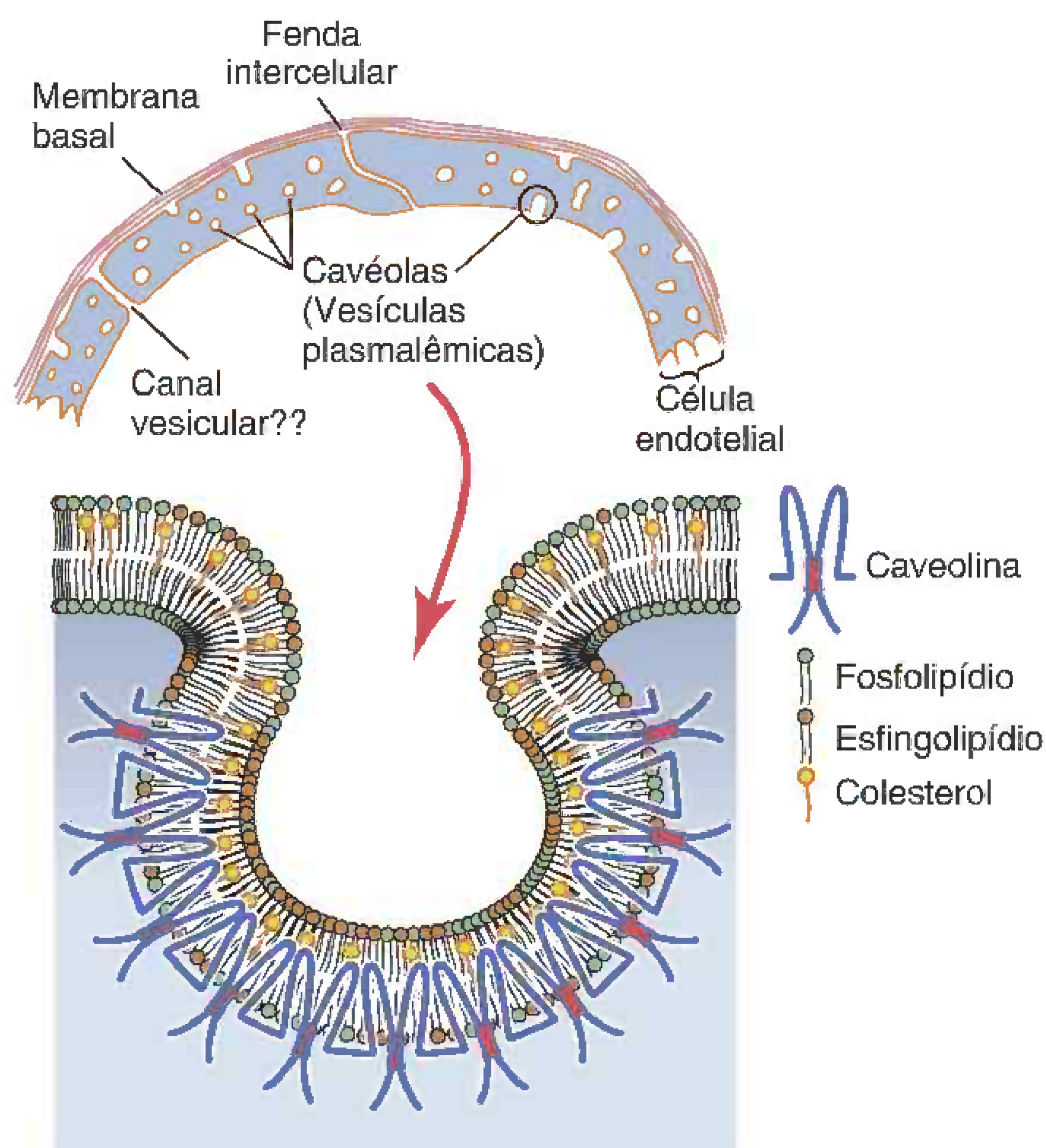



**Figura 16-2** Estrutura da parede capilar. Note especialmente a *fenda intercelular* na junção entre células endoteliais adjacentes; acredita-se que a maior parte das substâncias hidrossolúveis se difunda através da membrana capilar por essas fendas. Pequenas invaginações membranares, denominadas *cavéolas*, são acreditadas terem papel no transporte de macromoléculas através da membrana celular. As cavéolas contêm caveolinas, proteínas que interagem com colesterol e polimerizam para formar as cavéolas.

lular de células endoteliais e é circundada por membrana basal fina no lado externo do capilar. A espessura total da parede capilar é de apenas cerca de 0,5 micrômetro. O diâmetro interno do capilar é de 4 a 9 micrômetros, justo o necessário para que os eritrócitos e outras células sanguíneas possam passar por ele.

**"Poros" na Membrana Capilar.** A Figura 16-2 mostra duas pequenas vias de passagem ligando o interior do capilar ao exterior. Uma delas é a *fenda intercelular*, que é o fino canal curvado na parte inferior da figura entre células endoteliais adjacentes. Cada fenda é interrompida periodicamente por curtas cadeias de proteínas aderidas que mantêm as células endoteliais unidas, mas entre essas cadeias o líquido pode se difundir livremente pela fenda. A fenda nas condições normais apresenta largura uniforme de cerca de 6 a 7 nanômetros (60 a 70 angstrons), o que é pouco menor que o diâmetro da molécula da proteína albumina.

Como as fendas intercelulares se localizam somente nas margens das células endoteliais, elas representam nada mais que 1/1.000 da superfície total da parede capilar. Entretanto, a velocidade/intensidade da movimentação térmica das moléculas de água, de outros íons hidrossolúveis e dos pequenos solutos é tão rápida que essas substâncias podem se difundir facilmente entre o interior e o exterior dos capilares através das fendas intercelulares.

Nas células endoteliais, existem muitas *vesículas plasmalêmicas* diminutas, também chamadas de *cavéolas* (pequenas cavidades). Estas são formadas a partir de oligômeros de proteínas chamadas *caveolinas* que estão associadas a moléculas de *colesterol* e *esfingolipídeos*. Apesar de a função precisa das cavéolas ainda não ser clara, acredita-se que elas desempenham papel na *endocitose* (o processo no qual a célula engolfa material de fora da célula) e *transcitose* de macromoléculas através das células endoteliais. As cavéolas, na superfície celular, parecem captar pequenas porções de plasma ou de líquido extracelular, contendo proteínas plasmáticas. Essas vesículas podem se mover lentamente através da célula endotelial. Algumas dessas vesículas podem coalescer formando *canais vesiculares* por toda a espessura da célula endotelial, como mostrado na Figura 16-2.

**Existem Tipos Especiais de "Poros" nos Capilares de Certos Órgãos.** Os "poros" nos capilares de alguns órgãos apresentam características especiais que se adaptam às necessidades peculiares desses órgãos. Algumas dessas características são as seguintes:

1. No *cérebro*, as junções entre as células endoteliais capilares são, em sua maior parte, junções "oclusivas" (*tight junctions*) que só permitem a passagem de moléculas extremamente pequenas, tais como água, oxigênio e dióxido de carbono para dentro ou fora dos tecidos cerebrais.
2. No *fígado*, ocorre o oposto. As fendas entre as células endoteliais capilares são muito abertas, de modo que quase todas as substâncias dissolvidas no plasma, incluindo proteínas plasmáticas, podem passar do sangue para os tecidos hepáticos.
3. Os poros, nas *membranas capilares gastrintestinais*, apresentam tamanhos intermediários entre os poros dos músculos e os do fígado.
4. Nos *glomérulos capilares renais*, muitas pequenas aberturas ovais, chamadas *fenestrações*, atravessam pelo meio as células endoteliais, de modo que enormes quantidades de substâncias iônicas e moleculares muito pequenas (e não as grandes moléculas das proteínas plasmáticas) podem ser filtradas pelos glomérulos sem ter de passar pelas fendas entre as células endoteliais.

## Fluxo de Sangue nos Capilares — Vasomotilidade

O sangue, em geral, não flui de modo contínuo pelos capilares. Ao contrário, o fluxo é intermitente, ocorrendo ou sendo interrompido a cada poucos segundos ou minutos. A causa dessa intermitência é o fenômeno chamado de *vasomotilidade*, que consiste na contração intermitente das metarteríolas e dos esfíncteres pré-capilares (e, às vezes, até mesmo das pequenas arteríolas).

**Regulação da Vasomotilidade.** O fator mais importante entre os já identificados para a determinação do grau de abertura e fechamento das metarteríolas e dos esfíncteres pré-capilares é a concentração de *oxigênio* nos tecidos. Quando a intensidade do consumo de oxigênio pelos tecidos é tão grande que sua concentração de oxigênio cai abaixo da normal, os períodos intermitentes de fluxo sanguíneo capilar ocorrem com maior frequência, e a duração de cada período aumenta, permitindo desse modo que o sangue capilar transporte maior quantidade de oxigênio (bem como de outros nutrientes) para os tecidos. Esse efeito, junto com muitos outros fatores que controlam o fluxo sanguíneo tecidual local, é discutido no Capítulo 17.

### Função Média do Sistema Capilar

Apesar de o fluxo sanguíneo por cada capilar ser intermitente, existem tantos capilares nos tecidos que seu funcionamento é a média do funcionamento de todos os capilares individuais, ou seja, existe *intensidade média de fluxo sanguíneo* em cada leito capilar tecidual, *pressão capilar média* nos capilares e *transferência média de substâncias* entre o sangue dos capilares e o líquido intersticial que os circunda. No restante deste capítulo, estaremos preocupados com essas médias, embora devamos nos lembrar de que as funções médias são na realidade as funções de literalmente bilhões de capilares individuais, cada um atuando de forma intermitente em resposta às condições locais dos tecidos.

## Trocas de Água, Nutrientes e Outras Substâncias entre o Sangue e o Líquido Intersticial

### Difusão através da Membrana Capilar

O meio mais importante de transferência de substâncias entre o plasma e o líquido intersticial é a *difusão*. A Figura 16-3 ilustra esse processo, mostrando que, à medida que o sangue flui ao longo do lúmen capilar, enorme quantidade de moléculas de água e de partículas dissolvidas se difunde para dentro e para fora, através da parede capilar, provocando mistura contínua do líquido intersticial e do plasma. *A difusão resulta da movimentação térmica das moléculas de água e das substâncias dissolvidas no líquido*; as diferentes moléculas e os íons se movem inicialmente em uma direção e, a seguir, em outra, se deslocando aleatoriamente em todas as direções.

**Substâncias Lipossolúveis Podem se Difundir diretamente através das Membranas Celulares do Endotélio Capilar.** Se a substância for lipossolúvel, ela pode se difundir diretamente através das membranas celulares do capilar sem ter de atravessar os poros. Essas substâncias incluem o *oxigênio* e o *dióxido de carbono*. Como essas substâncias podem permear todas as regiões da membrana capilar, suas intensidades/velocidades de

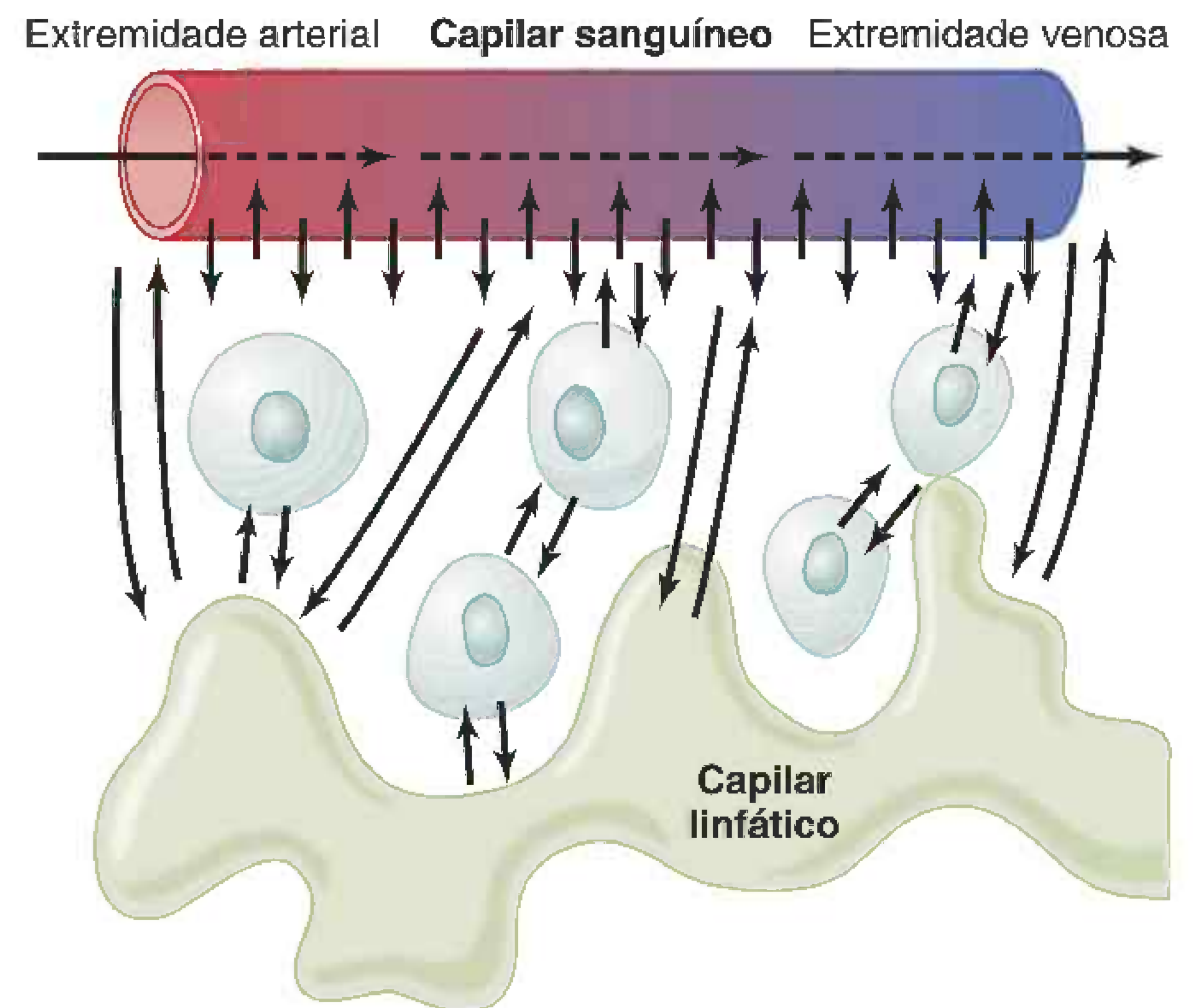



**Figura 16-3** Difusão de moléculas de líquido e de substâncias dissolvidas entre o capilar e os espaços do líquido intersticial.

transporte através da membrana capilar são muitas vezes maiores que as de substâncias lipoinsolúveis, como íons sódio e glicose, que só podem atravessar a membrana passando pelos poros.

**Substâncias Hidrossolúveis, não Lipossolúveis, se Difundem através de "Poros" Intercelulares na Membrana Capilar.** Muitas substâncias, necessárias para os tecidos, são solúveis em água, mas não podem cruzar as membranas lipídicas das células endoteliais; essas substâncias incluem as próprias *moléculas de água*, os *íons sódio*, *íons cloreto* e *glicose*. Apesar de não mais que 1/1.000 da superfície dos capilares ser representada pelas fendas intercelulares endoteliais, a velocidade da movimentação térmica molecular pelas fendas é tão grande que mesmo essa pequena área é suficiente para permitir a enorme difusão de água e substâncias hidrossolúveis. Para que se tenha ideia da velocidade com que essas substâncias se difundem, *a intensidade da difusão de moléculas de água, através da membrana capilar, é cerca de 80 vezes maior que a do fluxo linear do próprio plasma ao longo do capilar*, ou seja, a água do plasma é trocada com a água do líquido intersticial 80 vezes antes que o plasma possa fluir por toda a extensão do capilar.

**Efeito do Tamanho Molecular sobre a Passagem através dos Poros.** A largura das fendas intercelulares capilares, de 6 a 7 nanômetros, é cerca de 20 vezes maior que o diâmetro da molécula de água, que é a menor molécula entre as que normalmente cruzam os poros capilares. Por sua vez, os diâmetros das moléculas das proteínas plasmáticas são ligeiramente maiores que a largura dos poros. Outras substâncias, como íons sódio, íons cloreto, glicose e ureia, apresentam diâmetros intermediários. Por conseguinte, a permeabilidade dos poros capilares para as diferentes substâncias varia de acordo com seus diâmetros moleculares.

A Tabela 16-1 apresenta as permeabilidades relativas dos poros capilares no músculo esquelético para substâncias habitualmente encontradas, demonstrando, por exemplo, que a permeabilidade das moléculas de glicose é igual a 0,6 vez a das moléculas de água, enquanto a permeabilidade de moléculas de albumina é extremamente pequena, de apenas 1/1.000 em relação às moléculas de água.

Neste ponto, é preciso um alerta. Os capilares, em vários tecidos, apresentam grandes diferenças de suas permeabilidades. Por exemplo, as membranas dos capilares sinusoides hepáticos são tão permeáveis que até mesmo as proteínas plasmáticas passam livremente por suas paredes, quase que com tanta facilidade quanto a água e outras substâncias. Além disso, a permeabilidade da membrana glomerular renal, para a água e os eletrólitos, é cerca de 500 vezes maior que a permeabilidade dos capilares musculares, o que não ocorre em relação às proteínas, cujas permeabilidades são muito pequenas, assim como em outros órgãos e tecidos. Quando estudarmos esses diferentes órgãos mais adiante neste texto, deverá ficar claro o motivo por que alguns tecidos precisam de graus muito maiores de permeabilidade capilar que outros — no fígado, por exemplo — essa permeabilidade é necessária para transferir enormes quantidades de nutrientes entre o sangue e as células do parênquima hepático, e, nos rins, para permitir a filtração de grandes quantidades de líquido para a formação da urina.

**Efeito da Diferença de Concentração sobre a Intensidade Efetiva da Difusão através da Membrana Capilar.** A intensidade "efetiva" de difusão de uma substância, através de qualquer membrana, é proporcional à sua *diferença de concentração* entre os dois lados da membrana. Isto é, quanto maior a diferença entre as concentrações de qualquer substância entre os dois lados da membrana capilar, maior será o movimento total da substância em uma das direções. Por exemplo, a concentração de oxigênio no sangue capilar é, nas condições normais, maior que no líquido intersticial. Portanto, grande quantidade de oxigênio normalmente se move do sangue para os tecidos. Ao contrário, a concentração de dióxido de carbono é maior nos tecidos que no sangue, o que faz com que o excesso de dióxido de carbono se mova para o sangue, sendo eliminado dos tecidos.

As intensidades da difusão através das membranas capilares da maioria das substâncias nutricionalmente importantes são tão grandes que mesmo pequenas diferenças de concentração são suficientes para provocar o transporte adequado entre o plasma e o líquido intersticial. Por exemplo, a porcentagem da concentração de oxigênio no líquido intersticial, imediatamente por fora do capilar, é apenas ligeiramente superior que a concentração no plasma; ainda assim, essa pequena diferença faz com que quantidade suficiente de oxigênio se mova do sangue para os espaços intersticiais, fornecendo todo o oxigênio necessário para o metabolismo tecidual, com frequência chegando a muitos litros de oxigênio por minuto, durante os estados muito ativos do organismo.

**Tabela 16-1** Permeabilidade Relativa dos Poros Capilares do Músculo Esquelético a Moléculas de Diferentes Tamanhos

| Substância | Peso Molecular | Permeabilidade |
|---|---|---|
| Água | 18 | 1,00 |
| NaCl | 58,5 | 0,96 |
| Ureia | 60 | 0,8 |
| Glicose | 180 | 0,6 |
| Sacarose | 342 | 0,4 |
| Inulina | 5.000 | 0,2 |
| Mioglobina | 17.600 | 0,03 |
| Hemoglobina | 68.000 | 0,01 |
| Albumina | 69.000 | 0,001 |

Dados extraídos de Pappenheimer JR: Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev 33:387, 1953.

## Interstício e o Líquido Intersticial

Cerca de um sexto do volume corporal total consiste em espaços entre as células que são, em seu conjunto, referidos como o *interstício*. O líquido nesses espaços é o *líquido intersticial*.

A estrutura do interstício é mostrada na Figura 16-4. Esse espaço contém dois tipos principais de estruturas sólidas: (1) *feixes de fibras de colágeno* e (2) *filamentos de proteoglicanos*. Os primeiros estendem-se por longas distâncias pelo interstício. São extremamente fortes

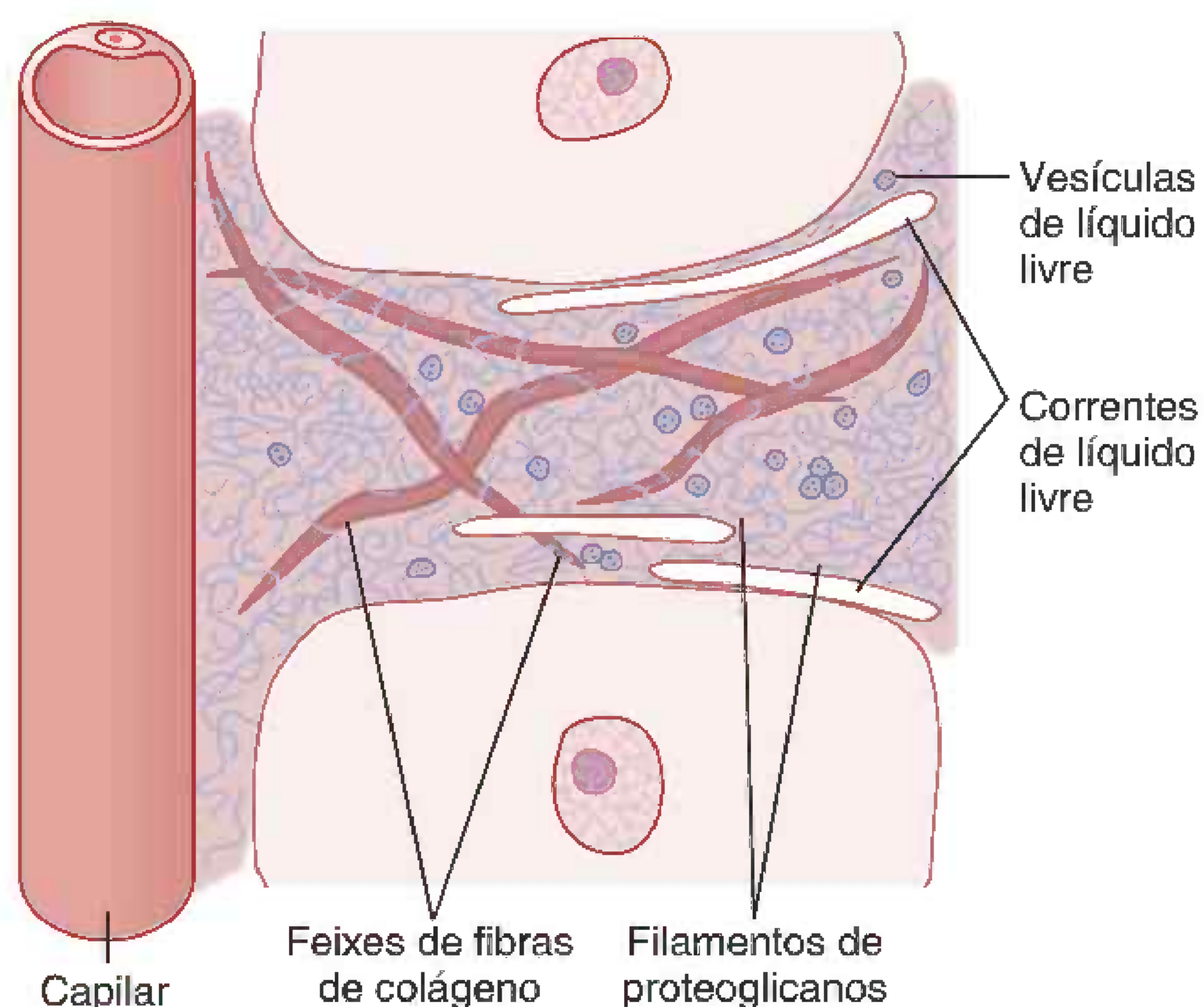



**Figura 16-4** Estrutura do interstício. Existem filamentos de proteoglicanos em todos os pontos nos espaços entre os feixes de fibras de colágeno. Vesículas de líquido livre e pequena quantidade de líquido livre na forma de correntes podem ocorrer ocasionalmente.

e assim fornecem a maior parte da força tensional dos tecidos. Os filamentos de proteoglicanos, entretanto, são moléculas espiraladas ou retorcidas, extremamente finas, compostas por cerca de 98% de *ácido hialurônico* e 2% de proteínas. Essas moléculas são tão delgadas que não podem ser vistas ao microscópio óptico e são difíceis de ser demonstradas até mesmo ao microscópio eletrônico. Entretanto, formam trama de delicados filamentos reticulares, descritos como "pila em arbusto" (*brush pile*).

**"Gel" no Interstício.** O líquido no interstício é derivado da filtração e da difusão pelos capilares. Ele contém praticamente os mesmos constituintes que o plasma, exceto por concentrações muito menores de proteínas porque estas não passam com facilidade pelos poros capilares. O líquido intersticial fica retido principalmente em diminutos espaços entre os filamentos de proteoglicanos. Essa combinação de filamentos de proteoglicanos e líquido retido entre eles tem a característica de um gel, sendo assim chamada de *gel tecidual*.

Em virtude do grande número de filamentos de proteoglicanos, o líquido tem *dificuldade em fluir* pelo gel tecidual. Ao contrário, *ele essencialmente se difunde* através do gel; ou seja, ele se move, molécula a molécula, de um lugar para outro por movimentação térmica cinética em vez de haver grande número de moléculas se movendo em conjunto.

A velocidade da difusão pelo gel é de 95% a 99%, em relação à difusão livre pelo líquido. Nas curtas distâncias entre os capilares e as células teciduais, essa difusão permite o rápido transporte pelo interstício, não apenas de moléculas de água, mas também de eletrólitos, nutrientes de baixo peso molecular, produtos da excreção celular, oxigênio, dióxido de carbono etc.

**Líquido "Livre" no Interstício.** Embora quase todo o líquido no interstício nas condições normais esteja retido no gel tecidual, por vezes, também ocorrem pequenas *correntes de líquido "livre"* e *pequenas vesículas de líquido livre*, o que significa líquido sem moléculas de proteoglicanos, e que assim pode se mover livremente. Quando se injeta pigmento no sangue circulante, frequentemente é possível observar o fluxo pelo interstício de pequenas correntes, em geral cursando ao longo das superfícies das fibras de colágeno ou das células.

A quantidade de líquido "livre" presente nos tecidos *normais* é pequena, usualmente menor que 1%. Por sua vez, quando os tecidos desenvolvem *edema, essas pequenas porções e correntes de líquido livre se expandem de modo muito acentuado*, até que a metade ou mais do líquido do edema passe a ser líquido livre, independente dos filamentos de proteoglicanos.

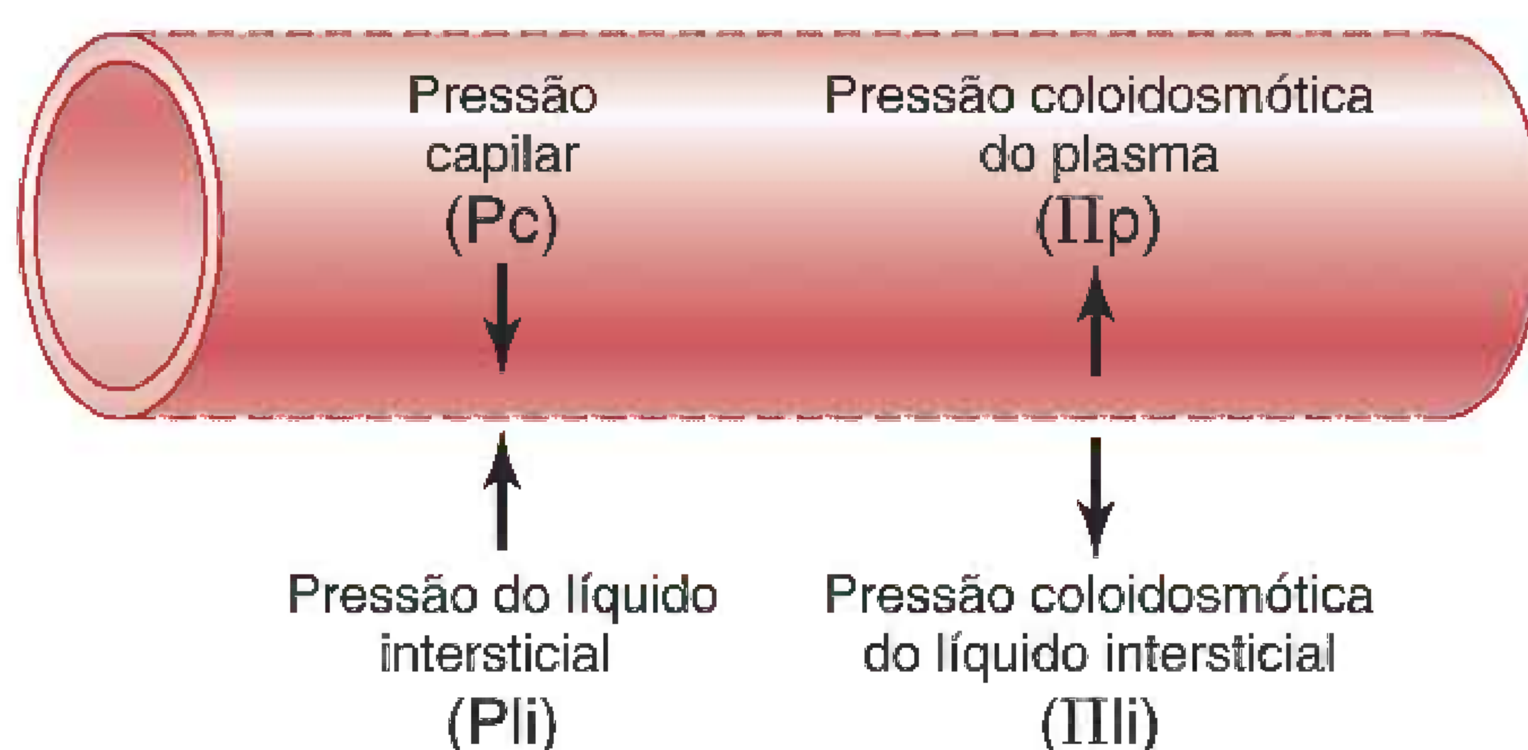



**Figura 16-5** As forças da pressão do líquido e pressão coloidosmótica atuam sobre a membrana capilar, tendendo a mover o líquido para fora ou para dentro dos poros da membrana.

## A Filtração do Líquido pelos Capilares É Determinada pelas Pressões Osmóticas Hidrostáticas e Coloidais e Também pelo Coeficiente de Filtração Capilar

A pressão hidrostática, nos capilares, tende a forçar o líquido e as substâncias nele dissolvidas através dos poros capilares para os espaços intersticiais. Por sua vez, a pressão osmótica, gerada pelas proteínas plasmáticas (chamada de *pressão coloidosmótica*), tende a fazer com que o líquido se movimente por osmose dos espaços intersticiais para o sangue. Essa pressão osmótica, exercida pelas proteínas plasmáticas, impede normalmente a perda significativa de líquido do sangue para os espaços intersticiais.

Outro fator importante é o *sistema linfático*, que traz de volta para a circulação pequenas quantidades de proteínas e de líquido em excesso que extravasam do sangue para os espaços intersticiais. No restante deste capítulo, discutiremos os mecanismos que controlam em conjunto a filtração capilar e a função do fluxo linfático para regular os volumes respectivos do plasma e do líquido intersticial.

**Forças Osmóticas Hidrostáticas e Coloidais Determinam o Movimento de Líquido através da Membrana Capilar.** A Figura 16-5 mostra as quatro forças primárias que determinam se o líquido se moverá do sangue para o líquido intersticial ou no sentido inverso. Essas forças, chamadas de "forças de Starling", em homenagem ao fisiologista que primeiro demonstrou sua importância, são:

1. A *pressão capilar* (Pc), que tende a forçar o líquido para fora através da membrana capilar.
2. A *pressão do líquido intersticial* (Pli), que tende a forçar o líquido *para dentro* através da membrana capilar quando a Pli for positiva, mas, para fora, quando a Pli for negativa.
3. A *pressão coloidosmótica plasmática capilar* (Πp), que tende a provocar a osmose de líquido para dentro, através da membrana capilar.
4. A *pressão coloidosmótica do líquido intersticial* (Πli), que tende a provocar osmose de líquido para fora através da membrana capilar.

Se a soma dessas forças — a *pressão efetiva de filtração* — for positiva, ocorrerá *filtração de líquido* pelos capilares. Se a soma for negativa, ocorrerá *absorção de líquido*. A pressão efetiva de filtração (PEF) é calculada por:

$$\text{PEF} = \text{Pc} - \text{Pli} - \Pi\text{p} + \Pi\text{li}$$

Como discutido, a PEF é ligeiramente positiva nas condições normais, resultando em filtração de líquido pelos capilares para o espaço intersticial na maioria dos órgãos. A intensidade da filtração de líquido no tecido também é determinada pelo número e pelo tamanho dos poros em cada capilar, bem como pelo número de capilares pelos quais o sangue flui. Esses fatores são, em geral, expressos como *coeficiente de filtração capilar* ($K_f$). $K_f$ é, portanto, uma medida da capacidade das membranas capilares de filtrar água sob dada PEF e é usualmente expresso por mL/min por mmHg da pressão efetiva de filtração.

A intensidade/velocidade da filtração de líquido capilar é, então, determinada por:

$$\text{Filtração} = K_f \times \text{PEF}$$

Nas próximas seções, discutiremos cada uma dessas forças que determinam a intensidade da filtração de líquido capilar.

## Pressão Hidrostática Capilar

Foram usados vários métodos experimentais para estimar a pressão hidrostática capilar: (1) *canulação direta por micropipeta dos capilares*, que obteve pressão capilar média de cerca de 25 mmHg, em alguns tecidos como o músculo esquelético e o intestino e (2) *medida funcional indireta da pressão capilar*, que obteve pressão capilar média de 17 mmHg nesses tecidos.

**Método da Micropipeta para a Medida da Pressão Capilar.** Para medir a pressão capilar por canulação, uma pipeta microscópica de vidro é inserida diretamente no capilar, e a pressão é medida por micromanômetro. Usando-se esse método, mediram-se as pressões em capilares de tecidos expostos de animais e em grandes alças capilares do eponíquio na base das unhas em humanos. Essas medidas deram pressões de 30 a 40 mmHg nas extremidades arteriais dos capilares, 10 a 15 mmHg nas extremidades venosas, e cerca de 25 mmHg na porção intermediária.

Em alguns capilares, tais como os *capilares glomerulares* dos rins, a pressão medida pelo método de micropipeta é muito maior, com média de aproximadamente 60 mmHg. Os *capilares peritubulares* dos rins, em contraste, têm pressão hidrostática com média de aproximadamente 13 mmHg. Assim, as pressões hidrostáticas dos capilares em diferentes tecidos são altamente variáveis, dependendo do tecido e da condição fisiológica.

**Método Isogravimétrico para a Medida Indireta da Pressão Capilar "Funcional".** A Figura 16-6 ilustra o método *isogravimétrico* para estimar indiretamente a pressão capilar. Essa figura mostra um segmento de intestino suspenso em um dos braços de balança gravimétrica.

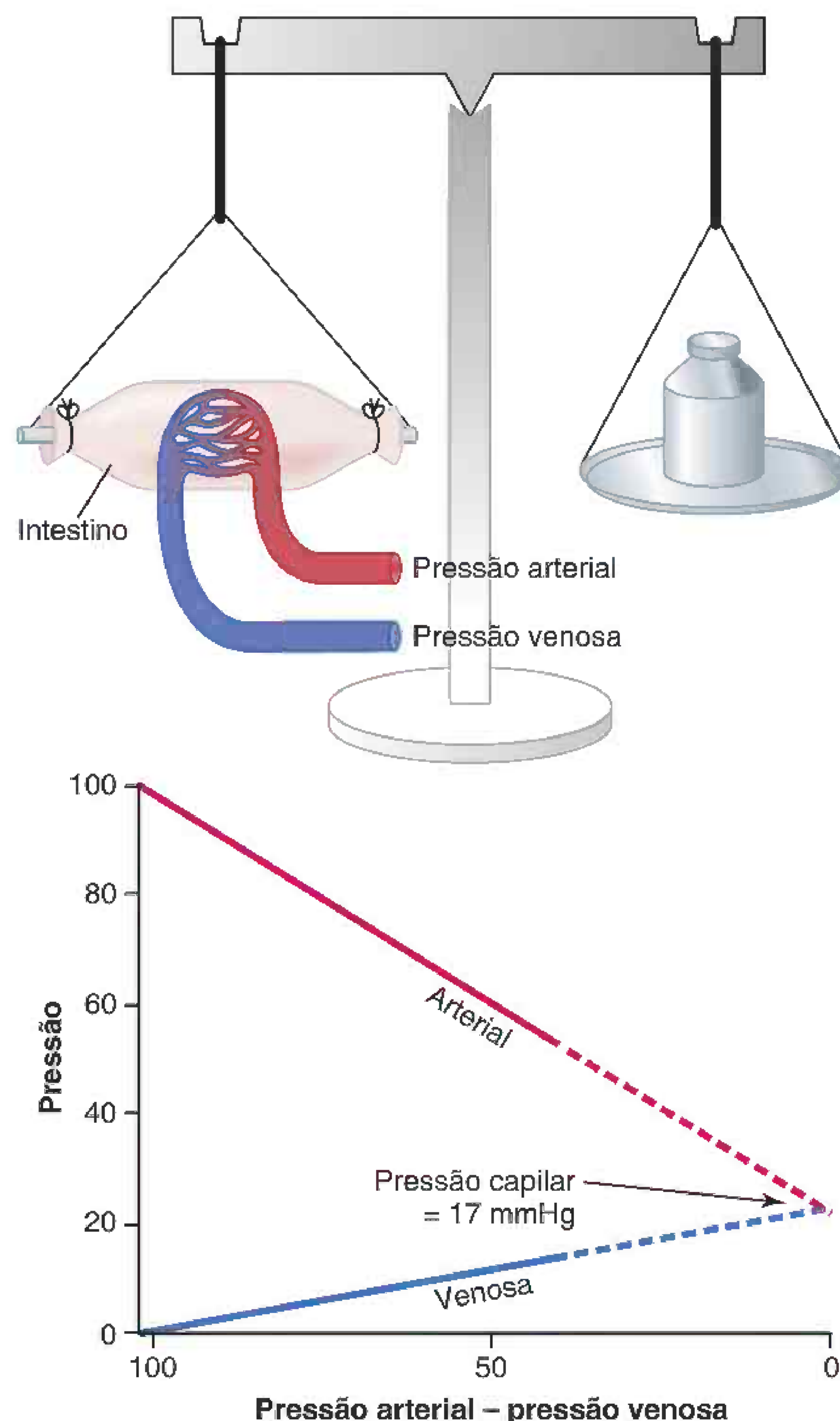



**Figura 16-6** Método isogravimétrico para a medida da pressão capilar.

O sangue é perfundido pelos vasos sanguíneos da parede do intestino. Quando a pressão arterial é reduzida, a diminuição resultante da pressão capilar permite que a pressão osmótica das proteínas do plasma provoque a absorção de líquido para fora da parede intestinal, reduzindo o peso do intestino. Isso provoca a movimentação imediata do braço da balança. Para impedir essa diminuição do peso, a pressão venosa é aumentada o suficiente para superar o efeito da diminuição na pressão arterial. Em outras palavras, a pressão capilar é mantida constante enquanto, ao mesmo tempo, (1) a pressão arterial é diminuída e (2) a pressão venosa é aumentada.

No gráfico, na parte inferior da figura, são mostradas as alterações nas pressões arterial e venosa que mantêm constante o peso do intestino. As linhas arterial e venosa encontram-se no valor de 17 mmHg. Portanto, a pressão capilar deve ter permanecido nesse mesmo nível durante as manobras; caso contrário, teria ocorrido filtração ou absorção de líquido através das paredes capilares. Assim, de maneira indireta, a pressão capilar "funcional" nesse tecido é medida como sendo de cerca de 17 mmHg.

É evidente que o método isogravimétrico, que determina a pressão capilar que balanceia exatamente todas as forças que tendem a mover o líquido para dentro ou para fora dos capilares dá valor mais baixo quando comparado com a pressão capilar medida direta com a micropipeta. Razão importante para isso é que a filtração do líquido capilar não é exatamente balanceada com o líquido de reabsorção, na maior parte dos tecidos. O líquido que é filtrado em excesso ao que é reabsorvido é carregado pelos vasos linfáticos na maior parte dos tecidos. Nos capilares glomerulares dos rins, grande parte do líquido, aproximadamente 125 mL/min, é filtrada continuamente.

## Pressão Hidrostática do Líquido Intersticial

Existem muitos métodos para se medir a pressão hidrostática do líquido intersticial, e cada um deles dá valores ligeiramente diferentes dependendo do método usado e do tecido onde a pressão é medida. No tecido subcutâneo frouxo, a pressão do líquido intersticial, medida por diferentes métodos, geralmente é alguns milímetros de mercúrio abaixo da pressão atmosférica, ou seja, os valores são referidos como *pressão negativa do líquido intersticial*. Em outros tecidos, cercados por cápsulas, tais como os rins, a pressão intersticial é geralmente *positiva* (maior do que a pressão atmosférica). Os métodos mais utilizados são (1) a canulação direta dos tecidos por micropipeta, (2) a medida da pressão por meio de cápsulas perfuradas implantadas, e (3) a medida da pressão por meio de pavios de algodão inseridos no tecido.

**Medida da Pressão do Líquido Intersticial por Micropipeta.** O mesmo tipo de micropipeta, utilizado para a medida da pressão capilar, pode ser usado em alguns tecidos para a medida da pressão do líquido intersticial. A ponta da micropipeta tem aproximadamente 1 micrômetro de diâmetro, mas ainda assim é 20 vezes maior, ou mais, que o tamanho dos espaços entre os filamentos de proteoglicanos do interstício. Portanto, a pressão é provavelmente medida em região com líquido livre.

As primeiras pressões medidas pelo método da micropipeta variavam de −1 a +2 mmHg, mas em geral eram ligeiramente positivas. Com a experiência e com a melhora dos equipamentos para a realização dessas medidas, as pressões obtidas mais recentemente foram em média de −2 mmHg, fornecendo valores médios de pressão em tecidos *frouxos*, como a pele, ligeiramente menores que a pressão atmosférica.

**Medida da Pressão de Líquido Intersticial Livre em Cápsulas Ocas Perfuradas Implantadas.** A pressão no líquido intersticial livre medida por esse método, usando-se cápsulas de 2 cm de diâmetro no tecido subcutâneo normal *frouxo*, é, em média, de −6 mmHg, mas com cápsulas menores os valores não são muito diferentes dos −2 mmHg medidos pela micropipeta.

## Pressões do Líquido Intersticial em Tecidos Circundados por Estruturas Rígidas

Alguns tecidos do corpo são cercados por estruturas rígidas, como a caixa craniana ao redor do encéfalo, a forte cápsula fibrosa ao redor do rim, as bainhas fibrosas ao redor dos músculos e a esclera em torno do olho. Na maioria desses tecidos, independentemente do método usado para a medida, as pressões do líquido intersticial são positivas. Entretanto, essas pressões são ainda assim quase sempre menores que as exercidas sobre o exterior dos tecidos pelas estruturas que os contêm. Por exemplo, a pressão do líquido cerebrospinal em torno do encéfalo de um animal deitado de lado é, em média, de +10 mmHg, enquanto a *pressão do líquido intersticial do cérebro* é, em média, de +4 a +6 mmHg. Nos rins, a pressão capsular ao redor do rim é, em média, de +13 mmHg, mas foram relatadas *pressões do líquido intersticial renal* de cerca de +6 mmHg. Assim, se nos lembrarmos que a pressão exercida sobre a pele é a pressão atmosférica, considerada como a pressão zero, é possível formular uma regra geral de que a pressão normal do líquido intersticial é, em geral, vários milímetros de mercúrio negativa em relação à que circunda cada tecido.

## A Pressão Verdadeira do Líquido Intersticial no Tecido Subcutâneo Frouxo É Subatmosférica?

O conceito de que a pressão do líquido intersticial é subatmosférica em alguns tecidos do corpo ou em sua maioria foi concebido a partir de observações clínicas que não podiam ser explicadas pelo conceito anterior de que era sempre positiva. Algumas das observações pertinentes são as seguintes:

1. Quando enxerto cutâneo é implantado em superfície côncava do corpo, como na órbita após a remoção do olho, tende a ocorrer coleção de líquido sob o enxerto antes que a pele fique aderida à órbita. Além disso, a pele tende a se encurtar, o que faz com que ela seja puxada para fora da concavidade. Entretanto, alguma força negativa sob a pele causa a absorção do líquido e, em geral, literalmente puxa a pele de volta para a concavidade.
2. É necessário menos de 1 mmHg de pressão positiva para injetar grande volume de líquido nos tecidos subcutâneos, como sob a pálpebra inferior, no espaço axilar e no escroto. Volumes de líquido, aproximadamente mais de 100 vezes maiores que o normalmente presente no espaço intersticial quando injetados nessas áreas não provocam aumento maior que 2 mmHg de pressão positiva. Essas observações são importantes, pois esses tecidos não contêm fibras suficientemente fortes capazes de impedir o acúmulo de líquido, de modo que algum outro mecanismo, como um sistema de baixa complacência, deve existir para impedi-lo.
3. Na maioria das cavidades naturais do corpo, onde há líquido livre em equilíbrio dinâmico com os líquidos intersticiais que o cercam, as pressões medidas foram negativas, entre elas:
   Espaço intrapleural: −8 mmHg
   Espaços sinoviais nas articulações: −4 a −6 mmHg
   Espaço epidural: −4 a −6 mmHg

4. A cápsula implantada para a medida da pressão do líquido intersticial pode ser usada para registrar suas alterações dinâmicas. Essas alterações são aproximadamente as que ocorrem quando (1) a pressão arterial é aumentada ou diminuída, (2) se injeta líquido no espaço tecidual circundante, ou (3) agente coloidosmótico muito concentrado é injetado no sangue para absorver líquido dos espaços teciduais. É improvável que essas alterações dinâmicas possam ser registradas com tanta precisão, a menos que a pressão da cápsula esteja muito próxima da pressão intersticial verdadeira.

**Resumo — O Valor Médio para a Pressão Negativa do Líquido Intersticial no Tecido Subcutâneo Frouxo.** Embora os diferentes métodos mencionados produzam valores pressóricos ligeiramente diferentes do líquido intersticial, existe atualmente a crença geral entre os fisiologistas de que a verdadeira pressão no tecido subcutâneo *frouxo* seja ligeiramente menos subatmosférica, com valor médio de −3 mmHg.

### O Bombeamento pelo Sistema Linfático É a Causa Básica da Pressão Negativa do Líquido Intersticial

O sistema linfático será discutido adiante, neste capítulo, mas precisamos entender neste ponto o papel básico que ele desempenha na determinação da pressão do líquido intersticial. O sistema linfático é "lixeiro" (*scavenger*) que remove o excesso de líquido, proteínas, detritos orgânicos e outros materiais dos espaços teciduais. Normalmente, quando o líquido penetra nos capilares linfáticos terminais, as paredes dos vasos linfáticos se contraem, de forma automática, por alguns segundos e bombeiam o líquido para a circulação sanguínea. Esse processo cria a ligeira pressão negativa, medida nos líquidos dos espaços intersticiais.

## Pressão Coloidosmótica do Plasma

**As Proteínas Plasmáticas Causam a Pressão Coloidosmótica.** Na discussão básica sobre pressão osmótica, no Capítulo 4, ressaltou-se que somente as moléculas ou íons que não são capazes de passar pelos poros da membrana semipermeável exercem pressão osmótica. Como as proteínas são os únicos constituintes dissolvidos no plasma e nos líquidos intersticiais que não atravessam facilmente os poros capilares, são elas as responsáveis pelas pressões osmóticas nos dois lados da membrana capilar. Para distinguir essa pressão osmótica da que ocorre na membrana celular, a primeira é chamada de *pressão coloidosmótica* ou *pressão oncótica*. O termo pressão "coloidosmótica" deriva do fato de que uma solução de proteínas se assemelha à solução coloidal, apesar de ser na verdade solução molecular verdadeira.

**Valores Normais da Pressão Coloidosmótica do Plasma.** A pressão coloidosmótica do plasma humano normal é de, em média, 28 mmHg; 19 mm são causados por efeitos moleculares das proteínas dissolvidas e 9 mm pelo *efeito Donnan* — isto é, pressão osmótica adicional causada pelo sódio, potássio e outros cátions mantidos no plasma pelas proteínas.

**Efeito das Diferentes Proteínas Plasmáticas sobre a Pressão Coloidosmótica.** As proteínas plasmáticas representam mistura contendo albumina, com peso molecular médio de 69.000; globulinas, 140.000; e fibrinogênio, 400.000. Assim, 1 grama de globulina contém apenas a metade do número de moléculas que um grama de albumina, e 1 grama de fibrinogênio contém apenas um sexto do número de moléculas de um grama de albumina. É importante relembrar, pela discussão sobre pressão osmótica, no Capítulo 4, que essa pressão é determinada pelo ***número de moléculas*** dissolvidas no líquido, e não por sua massa. Portanto, quando corrigido em relação ao número de moléculas em vez da massa, o quadro seguinte dá as concentrações relativas de massa (g/dL) dos diferentes tipos de proteínas no plasma normal e suas respectivas contribuições para a pressão coloidosmótica total do plasma (Πp).

| | g/dL | Πp (mmHg) |
|---|---|---|
| Albumina | 4,5 | 21,8 |
| Globulinas | 2,5 | 6,0 |
| Fibrinogênio | 0,3 | 0,2 |
| Total | 7,3 | 28,0 |

Assim, cerca de 80% da pressão coloidosmótica total do plasma resultam da fração de albumina, 20% das globulinas e praticamente 0% do fibrinogênio. Assim, do ponto de vista da dinâmica dos líquidos nos capilares e tecidos, a albumina é o fator mais importante.

## Pressão Coloidosmótica do Líquido Intersticial

Embora o tamanho do poro capilar típico seja menor que as dimensões das moléculas das proteínas plasmáticas, nem todos os poros são iguais, de modo que pequena quantidade de proteínas plasmáticas extravasa por eles para os espaços intersticiais e por transcitose em pequenas vesículas.

A quantidade total de proteína, nos 12 litros do líquido intersticial corporal total, é ligeiramente maior que a quantidade de proteína no próprio plasma; mas, como esse volume é quatro vezes maior que o do plasma, a *concentração* média de proteína no líquido intersticial é, em geral, de apenas 40% em relação ao plasma, ou cerca de 3 g/dL. Quantitativamente, nota-se que a pressão coloidosmótica média do líquido intersticial com essa concentração de proteína é de cerca de 8 mmHg.

## Trocas de Líquido através da Membrana Capilar

Agora que foram discutidos os diferentes fatores que afetam o movimento de líquido através da membrana capilar, é possível considerá-los em conjunto e observar como o sistema capilar mantém a distribuição normal do volume de líquido entre o plasma e o interstício.

A pressão média nas extremidades arteriais dos capilares é 15 a 25 mmHg maior que nas extremidades venosas. Por causa dessa diferença, o líquido é "filtrado" para fora dos capilares, nas extremidades arteriais, mas nas extremidades venosas o líquido é reabsorvido de volta para os capilares. Assim, pequena quantidade de líquido na realidade "flui" pelos tecidos das extremidades arteriais para as extremidades venosas dos capilares. A dinâmica desse fluxo é discutida adiante.

**Análise das Forças que Provocam a Filtração na Extremidade Arterial do Capilar.** As médias aproximadas das forças que operam na *extremidade arterial* do capilar, provocando o movimento de líquido através da membrana capilar, são as seguintes:

| | mmHg |
|---|---|
| ***Forças que tendem a mover o líquido para fora:*** | |
| Pressão capilar (extremidade arterial do capilar) | 30 |
| Pressão *negativa* do líquido livre intersticial | 3 |
| Pressão coloidosmótica do líquido intersticial | 8 |
| FORÇA TOTAL PARA FORA | 41 |
| ***Forças que tendem a mover o líquido para dentro:*** | |
| Pressão coloidosmótica do plasma | 28 |
| FORÇA TOTAL PARA DENTRO | 28 |
| ***Resultante das forças:*** | |
| Para fora | 41 |
| Para dentro | 28 |
| FORÇA EFETIVA PARA FORA (NA EXTREMIDADE ARTERIAL) | 13 |

Assim, a soma das forças na extremidade arterial do capilar resulta em *pressão* efetiva *de filtração* de 13 mmHg, tendendo a mover o líquido para fora dos poros capilares.

Essa pressão de filtração de 13 mmHg faz com que, em média, cerca de 1/200 do plasma no sangue que flui seja filtrado para fora das extremidades arteriais dos capilares para os espaços intersticiais cada vez que o sangue passa pelos capilares.

**Análise da Reabsorção na Extremidade Venosa do Capilar.** A baixa pressão sanguínea na extremidade venosa do capilar altera o balanço das forças em favor da absorção, da seguinte maneira:

| | mmHg |
|---|---|
| ***Forças que tendem a mover o líquido para dentro:*** | |
| Pressão coloidosmótica do plasma | 28 |
| FORÇA TOTAL PARA DENTRO | 28 |
| ***Forças que tendem a mover o líquido para dentro:*** | |
| Pressão capilar (extremidade venosa do capilar) | 10 |
| Pressão *negativa* do líquido livre intersticial | 3 |
| Pressão coloidosmótica do líquido intersticial | 8 |
| FORÇA TOTAL PARA FORA | 21 |
| ***Resultante das forças:*** | |
| Para dentro | 28 |
| Para fora | 21 |
| FORÇA EFETIVA PARA DENTRO (NA EXTREMIDADE VENOSA) | 7 |

Assim, a força que faz com que o líquido se mova para dentro do capilar, de 28 mmHg, é maior que a que se opõe à reabsorção, de 21 mmHg. A diferença de 7 mmHg é a *pressão efetiva de reabsorção* nas extremidades venosas dos capilares. Essa pressão de reabsorção é consideravelmente menor que a pressão de filtração na extremidade arterial, mas lembre-se de que os capilares venosos são mais numerosos e mais permeáveis que os arteriais, de modo que é necessária menor pressão de reabsorção para provocar o movimento de líquido para dentro do capilar.

A pressão de reabsorção faz com que cerca de nove décimos do líquido que foi filtrado para fora nas extremidades arteriais sejam reabsorvidos nas extremidades venosas. O décimo restante flui para os vasos linfáticos, por onde retorna para o sangue circulante.

## Equilíbrio de Starling para a Troca Capilar

Ernest H. Starling ressaltou há mais de um século que, sob condições normais, existe estado próximo ao equilíbrio na maioria dos capilares. Isto é, a quantidade de líquido filtrado para fora, nas extremidades arteriais dos capilares, é quase exatamente igual ao líquido que retorna à circulação por absorção. O ligeiro desequilíbrio existente é responsável pelo líquido que finalmente retorna para a circulação pelos linfáticos.

O quadro seguinte demonstra os princípios do equilíbrio de Starling. Nesse quadro são apresentadas as médias das pressões nas extremidades arteriais e venosas dos capilares para determinar a pressão capilar *funcional* média, em toda sua extensão, calculada como 17,3 mmHg.

| | mmHg |
|---|---|
| ***Média das forças que tendem a mover o líquido para fora:*** | |
| Pressão capilar média | 17,3 |
| Pressão *negativa* do líquido livre intersticial | 3,0 |
| Pressão coloidosmótica do líquido intersticial | 8,0 |
| FORÇA TOTAL PARA FORA | 28,3 |
| **Média das forças que tendem a mover o líquido para dentro:** | |
| Pressão coloidosmótica do plasma | 28,0 |
| FORÇA TOTAL PARA DENTRO | 28,0 |
| ***Resultante das médias das forças:*** | |
| Para fora | 28,3 |
| Para dentro | 28,0 |
| FORÇA EFETIVA PARA FORA | 0,3 |

Assim, em relação à circulação capilar total, nota-se estado próximo ao equilíbrio entre as forças totais de filtração, de 28,3 mmHg, e a força total de reabsorção, de 28,0 mmHg. O pequeno desequilíbrio de forças, de

0,3 mmHg, faz com que a filtração de líquido para os espaços intersticiais seja ligeiramente maior que a reabsorção. Esse ligeiro excesso de filtração é chamado de *filtração efetiva*, que consiste no líquido que deve retornar para a circulação pelos linfáticos. A intensidade normal da filtração efetiva em *todo o corpo*, não incluindo os rins, é de apenas 2 mL/min.

**Coeficiente de Filtração.** No exemplo anterior, a falha no balanceamento total médio de 0,3 mmHg nas forças atuantes nas membranas capilares provoca filtração efetiva de líquido de 2 mL/min em todo o corpo. Expressando essa filtração, por cada milímetro de mercúrio de falha de balanceamento, encontra-se a intensidade da filtração efetiva de 6,67 mL/min de líquido por mmHg, em todo o corpo. Esse valor é chamado *coeficiente de filtração* capilar corporal total.

O coeficiente de filtração também pode ser expresso em relação a partes separadas do corpo, em termos da intensidade da filtração por minuto por mmHg por 100 gramas de tecido. Nesses termos, o coeficiente de filtração do tecido médio é de cerca de 0,01 mL/min/mmHg/100 g de tecido. Entretanto, em virtude das diferenças extremas na permeabilidade dos sistemas capilares nos diferentes tecidos, esse coeficiente varia por mais de 100 vezes entre os vários tecidos. É muito pequeno no cérebro e no músculo, moderadamente grande no tecido subcutâneo, grande no intestino, e extremo no fígado e nos glomérulos renais, onde os poros são muito numerosos ou muito abertos. Da mesma forma, a permeação de proteínas através das membranas capilares varia de modo muito amplo. A concentração de proteína no líquido intersticial dos músculos é de cerca de 1,5 g/dL; no tecido subcutâneo, 2 g/dL; no intestino, 4 g/dL; e no fígado, 6 g/dL.

### Efeito da Falha de Balanceamento Anormal das Forças na Membrana Capilar

Se a pressão capilar média aumentar acima de 17 mmHg, a força efetiva que tende a produzir filtração de líquido para os espaços teciduais aumenta. Assim, aumento de 20 mmHg da pressão capilar média provoca aumento da pressão de filtração efetiva de 0,3 mmHg para 20,3 mmHg, o que resulta em filtração efetiva de líquido para os espaços intersticiais 68 vezes maior que a normal. Para impedir o acúmulo de excesso de líquido nesses espaços, seria necessário fluxo de líquido 68 vezes maior que o normal para o sistema linfático, o que é duas a cinco vezes maior que a capacidade total dos linfáticos. Como consequência, o líquido tenderia a se acumular nos espaços intersticiais resultando em edema.

Por sua vez, se a pressão capilar cair a valor muito baixo, ocorrerá reabsorção efetiva de líquido pelos capilares em vez de filtração, e o volume sanguíneo aumentará à custa do volume de líquido intersticial. Esses efeitos da falha de balanceamento na membrana capilar, em relação ao desenvolvimento de diferentes tipos de edema, são discutidos no Capítulo 25.

## Sistema Linfático

O sistema linfático representa a via acessória por meio da qual o líquido pode fluir dos espaços intersticiais para o sangue. É importante notar que os linfáticos transportam para fora dos espaços teciduais proteínas e grandes partículas que não podem ser removidas por absorção direta pelos capilares sanguíneos. Esse retorno da proteína para o sangue dos espaços intersticiais é função essencial, sem a qual morreríamos em cerca de 24 horas.

**Canais Linfáticos do Corpo**

Quase todos os tecidos corporais têm canais linfáticos especiais que drenam o excesso de líquido diretamente dos espaços intersticiais. As exceções incluem as porções superficiais da pele, o sistema nervoso central, o endomísio dos músculos e os ossos. Entretanto, mesmo esses tecidos têm canais minúsculos, referidos como *pré-linfáticos*, pelos quais o líquido intersticial pode fluir; esse líquido é, por fim, drenado para vasos linfáticos ou, no caso do encéfalo, para o líquido cerebrospinal e dele diretamente de volta ao sangue.

Em essência, todos os vasos linfáticos da parte inferior do corpo escoam-se por fim para o *ducto torácico* que, por sua vez, se escoa para o sistema venoso de sangue, na junção da veia jugular interna *esquerda* com a veia subclávia esquerda, como mostra a Figura 16-7.

A linfa do lado esquerdo da cabeça, do braço esquerdo e de partes da região torácica também penetra o ducto torácico antes de se escoar nas veias.

A linfa do lado direito da cabeça e pescoço, braço direito e partes do hemitórax direito segue pelo *ducto linfático direito* (muito menor que o ducto torácico), que se escoa no sistema venoso de sangue, na junção da veia subclávia com a veia jugular interna *direita*.

**Capilares Linfáticos Terminais e sua Permeabilidade.** A maior parte do líquido filtrado nas *extremidades arteriais dos capilares sanguíneos* flui por entre as células sendo finalmente reabsorvido de volta pelas *extremidades venosas* dos *capilares sanguíneos*; entretanto, em média cerca de um décimo do líquido segue para os *capilares linfáticos* e retorna ao sangue pelo sistema linfático, em vez de fazê-lo pelos capilares venosos. O volume total dessa linfa é normalmente de apenas 2 a 3 litros por dia.

O líquido que retorna à circulação pelos linfáticos é extremamente importante por conter substâncias de alto peso molecular, tais como proteínas que não podem ser absorvidas dos tecidos por qualquer outra via, embora possam entrar nos capilares linfáticos quase sem impedimentos. Isso ocorre por causa da estrutura especial dos capilares linfáticos, mostrada na Figura 16-8. Essa figura mostra as células endoteliais do capilar linfático presas por *filamentos de ancoragem* ao tecido conjuntivo que o circunda. Nas junções entre as células endoteliais adjacentes, a borda de uma célula se sobrepõe à borda da célula seguinte, de modo que a borda sobreposta fica livre para se dobrar para dentro, formando assim uma válvula minúscula que se abre para o interior do capilar linfático. O líquido intersticial, junto com as partículas

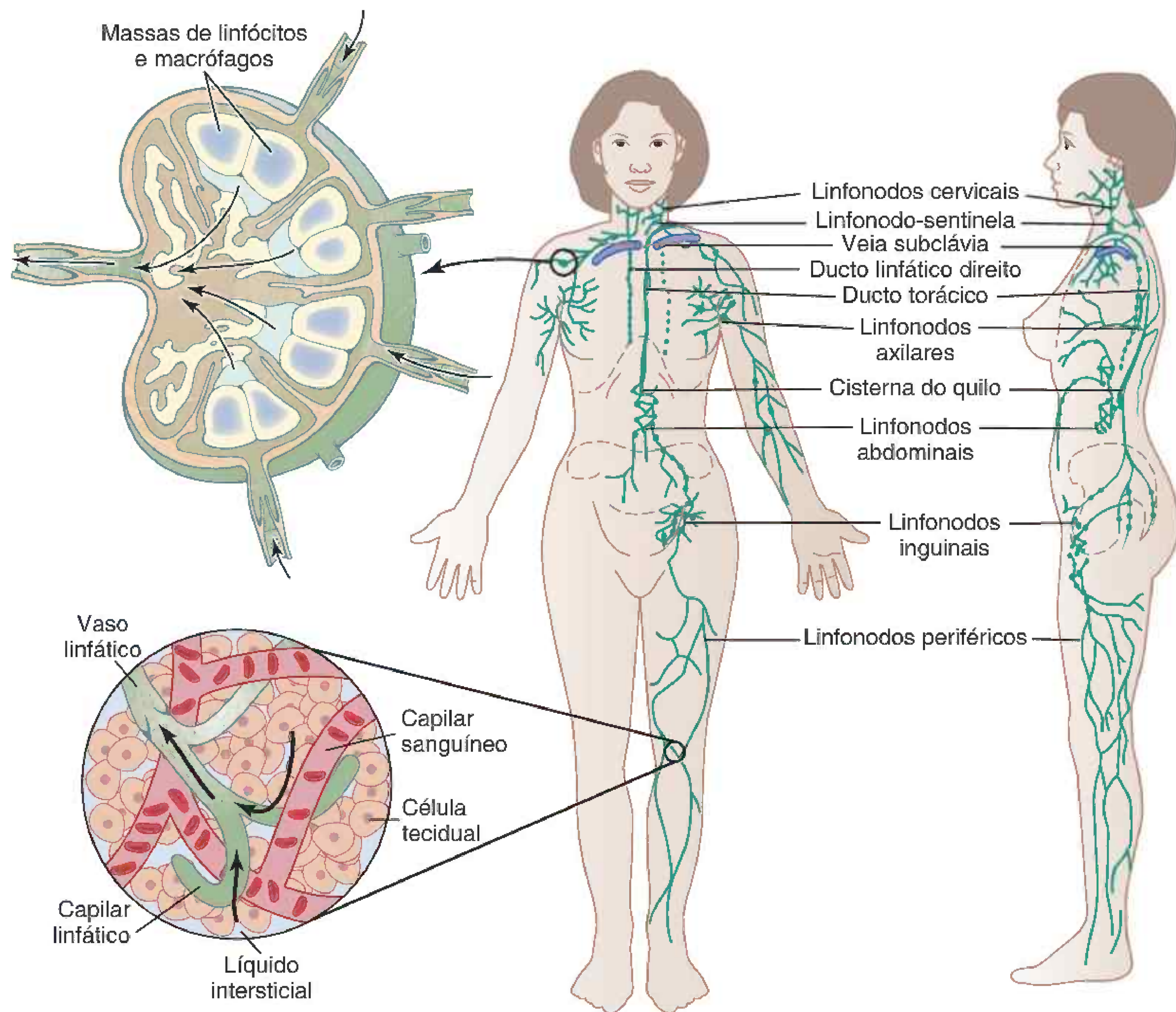



**Figura 16-7** Sistema linfático.

suspensas, pode pressionar e abrir a válvula, fluindo diretamente para o capilar linfático. Entretanto, esse líquido tem dificuldade para deixar o capilar uma vez que tenha entrado porque qualquer refluxo fecha a válvula. Assim, os linfáticos têm válvulas nas extremidades dos capilares linfáticos terminais, bem como válvulas ao longo de seus vasos mais grossos até o ponto em que se escoam para a circulação sanguínea.

## Formação da Linfa

A linfa é derivada do líquido intersticial que flui para os linfáticos. Por isso, logo após entrar nos linfáticos terminais, ela apresenta praticamente a mesma composição que o líquido intersticial.

A concentração de proteína no líquido intersticial da maioria dos tecidos é de, em média, cerca de 2 g/dL, e a da linfa que flui desses tecidos é próxima a esse valor. No fígado, a linfa formada no fígado apresenta concentração elevada de proteína de 6 g/dL, e a linfa formada nos intestinos tem concentração de proteína de 3 a 4 g/dL. Como cerca de dois terços de toda a linfa são, em condições normais, derivados do fígado e dos intestinos, a linfa do ducto torácico, que é a mistura da linfa de todas as partes do corpo, tem em geral concentração de proteínas de 3 a 5 g/dL.

O sistema linfático é também uma das principais vias de absorção de nutrientes vindos do trato gastrintestinal, em especial para a absorção de praticamente todos os lipídios dos alimentos, como discutido no Capítulo 65. De fato, após refeição rica em gorduras, a linfa do ducto torácico chega a conter por vezes até 1% a 2% de lipídios.

Por fim, mesmo grandes partículas, como bactérias, podem passar através das células endoteliais e entrar nos capilares linfáticos e desse modo chegar à linfa. À medida que a linfa passa pelos linfonodos, essas partículas são quase inteiramente removidas e destruídas, como discutido no Capítulo 33.

## Intensidade do Fluxo Linfático

Cerca de 100 mililitros de linfa fluem por hora pelo *ducto torácico* do humano em repouso, e aproximadamente outros 20 mililitros fluem para a circulação a cada hora por outros canais, perfazendo o total estimado do fluxo linfático de cerca de 120 mL/h, ou 2 a 3 litros por dia.

**Efeito da Pressão do Líquido Intersticial sobre o Fluxo Linfático.** A Figura 16-9 mostra o efeito de diferentes níveis de pressão do líquido intersticial sobre o fluxo linfático medido em patas de cães. Note que o fluxo linfático normal é muito pequeno, com pressões do líquido

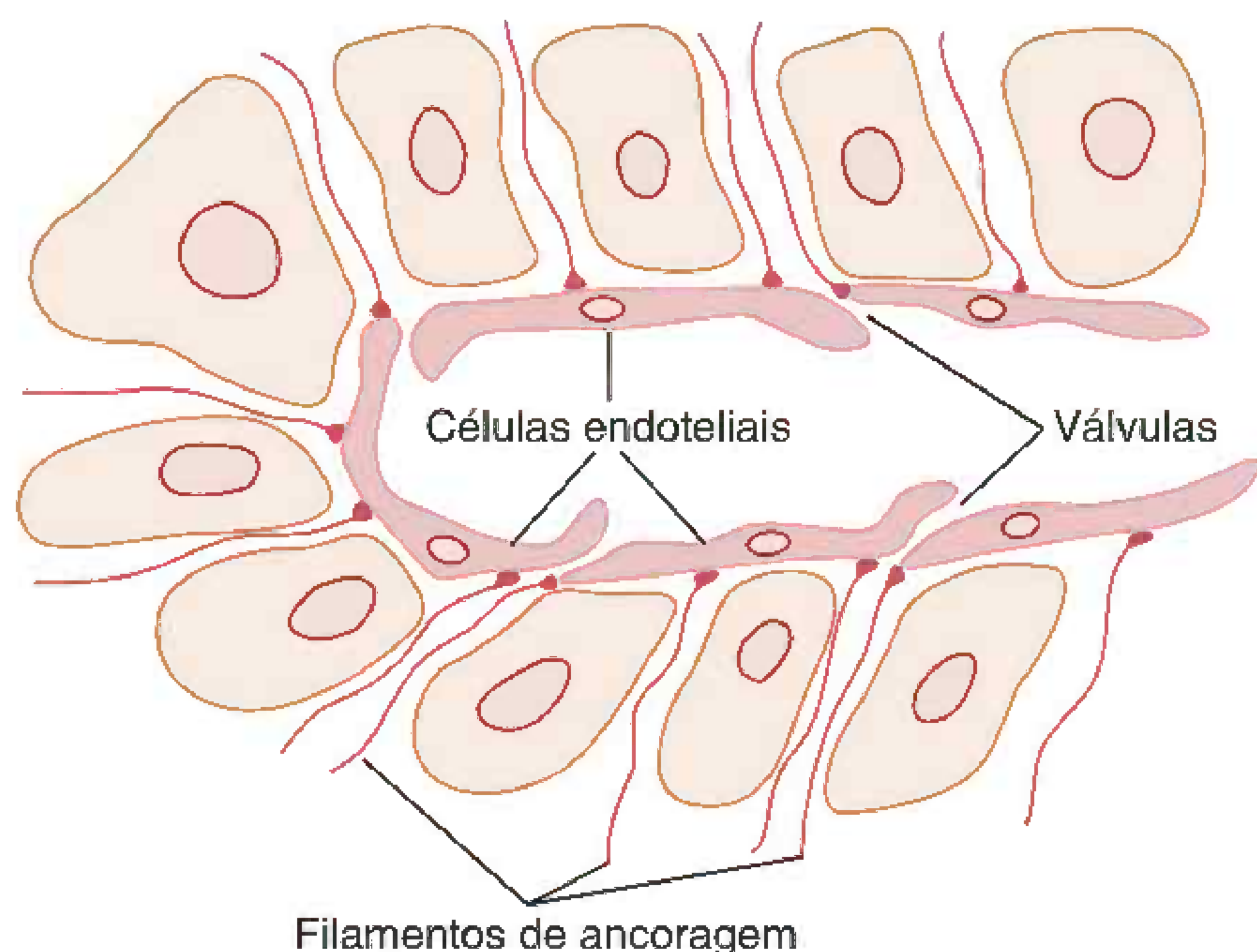



**Figura 16-8** Estrutura especial dos capilares linfáticos permitindo a passagem de substâncias de alto peso molecular para a linfa.

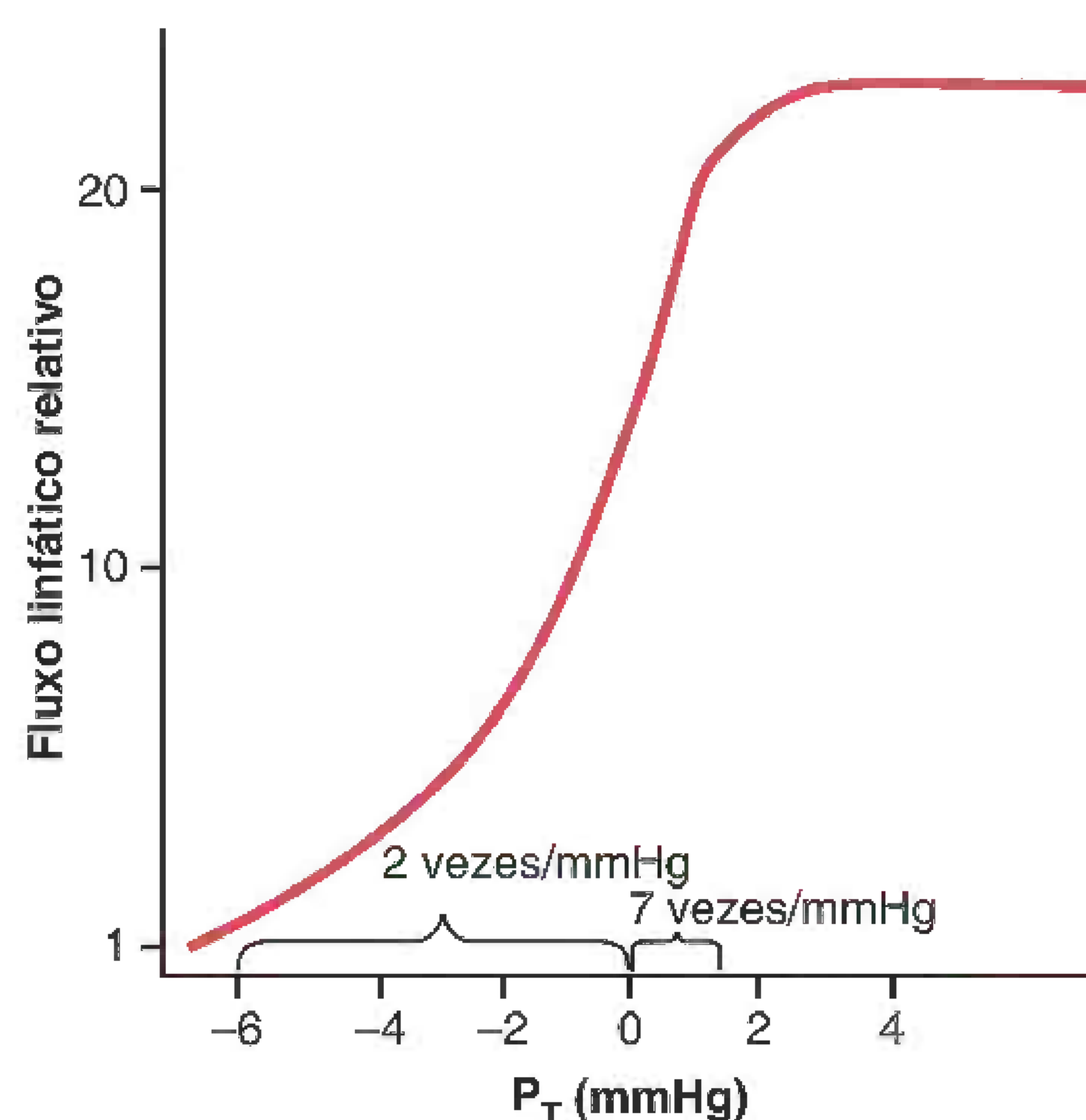



**Figura 16-9** Relação entre a pressão do líquido intersticial e o fluxo linfático na perna de cão. Note que o fluxo linfático atinge o máximo quando a pressão intersticial $P_T$ se eleva ligeiramente acima da pressão atmosférica (0 mmHg). (Cortesia de Drs. Harry Gibson e Aubrey Taylor.)

intersticial abaixo do valor normal de –6 mmHg. Então, à medida que a pressão aumenta para 0 mmHg (pressão atmosférica), o fluxo aumenta por mais de 20 vezes. Por conseguinte, qualquer fator que aumente a pressão do líquido intersticial também aumenta o fluxo linfático se os vasos linfáticos estiverem funcionando normalmente. Esses fatores incluem:

- Pressão hidrostática capilar elevada
- Pressão coloidosmótica diminuída do plasma
- Pressão coloidosmótica aumentada do líquido intersticial
- Permeabilidade aumentada dos capilares

Todos esses fatores fazem com que o balanceamento das trocas de líquido na membrana capilar sanguínea favoreça o movimento de líquido para o interstício, dessa forma aumentando ao mesmo tempo o volume e a pressão do líquido intersticial e o fluxo linfático.

Entretanto, note na Figura 16-9 que quando a pressão do líquido intersticial fica 1 a 2 mmHg maior que a pressão atmosférica (> 0 mmHg), o fluxo linfático para de aumentar, mesmo sob pressões maiores. Isso ocorre porque o aumento da pressão tecidual não somente aumenta a entrada de líquido para os capilares linfáticos, mas comprime também as superfícies externas dos grandes linfáticos, impedindo o fluxo de linfa. Sob pressões maiores, esses dois fatores se contrabalançam de forma quase exata; assim, se atinge o que é chamado "intensidade/velocidade máxima do fluxo linfático", representada pelo platô superior na Figura 16-9.

**A Bomba Linfática Aumenta o Fluxo de Linfa.** Todos os canais linfáticos têm válvulas; válvulas típicas são mostradas na Figura 16-10, nos linfáticos coletores que drenam os linfáticos capilares.

Filmagens de vasos linfáticos expostos em animais e em humanos demonstram que, quando o linfático coletor ou vaso linfático maior é estirado pelo líquido, o músculo liso na parede desse vaso se contrai automaticamente. Além disso, cada segmento do vaso linfático entre válvulas sucessivas funciona como uma bomba automática isolada, ou seja, mesmo o pequeno enchimento de um segmento provoca sua contração, e o líquido é bombeado pela válvula para o segmento linfático seguinte. Isso enche o segmento subsequente, e após alguns segundos este também se contrai; esse processo ocorre ao longo de todo o vaso linfático, até que o líquido finalmente se escoe na circulação sanguínea. Em vasos linfáticos muito grandes como o ducto torácico, essa bomba linfática pode gerar grandes pressões de até 50 a 100 mmHg.

**Bombeamento Causado pela Compressão Intermitente Externa dos Linfáticos.** Além do bombeamento causado pela contração intermitente intrínseca das paredes dos vasos linfáticos, qualquer fator externo que comprima o vaso linfático também de modo intermitente pode provocar o bombeamento. Em ordem de importância, esses fatores são:

- Contração dos músculos esqueléticos circundantes
- Movimento de partes do corpo
- Pulsações de artérias adjacentes aos linfáticos
- Compressão dos tecidos por objetos externos ao corpo

A bomba linfática fica muito ativa durante o exercício, frequentemente aumentando o fluxo linfático por 10 a 30 vezes. Ao contrário, durante períodos de repouso, o fluxo linfático é extremamente lento, quase nulo.

**Bomba Capilar Linfática.** O capilar linfático terminal também é capaz de bombear linfa, além do bombeamento realizado pelos vasos linfáticos maiores. Como explicado neste capítulo, as paredes dos capilares linfáticos aderem firmemente às células do tecido circundante por meio de filamentos de ancoragem. Assim, cada vez que o excesso

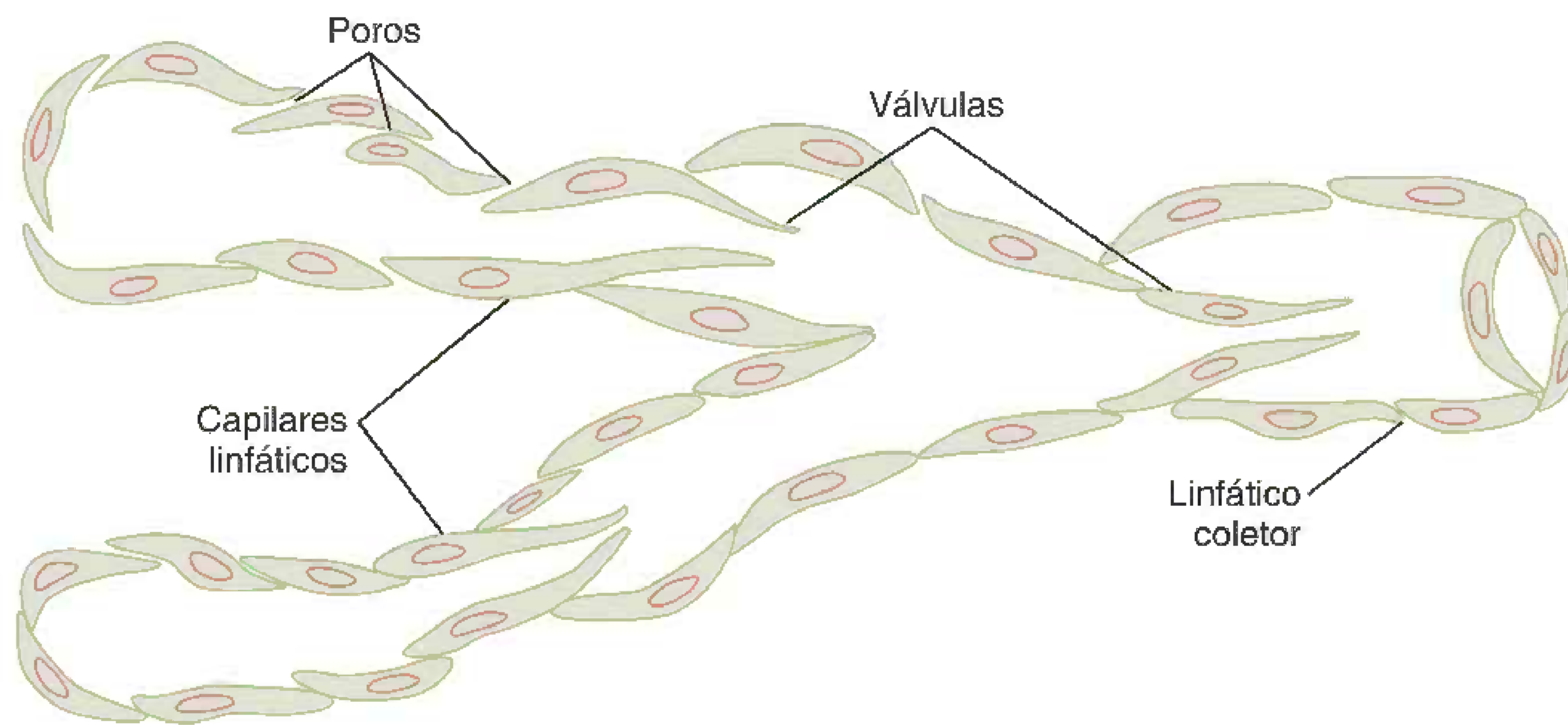



**Figura 16-10** Estrutura de capilares linfáticos e um linfático coletor mostrando também válvulas linfáticas.

de líquido chega ao tecido e faz com que ele se inche, os filamentos de ancoragem puxam a parede do capilar linfático, e o líquido flui para o terminal linfático pelas junções entre as células endoteliais. Então, quando o tecido é comprimido, a pressão no interior do capilar aumenta e faz com que as bordas sobrepostas das células endoteliais se fechem como válvulas. Por esse motivo, a pressão empurra a linfa para frente em direção ao linfático coletor em vez de para trás, em direção às junções celulares.

As células endoteliais do capilar linfático também contêm alguns filamentos contráteis de actomiosina. Em alguns tecidos animais (p. ex., a asa do morcego), observou-se que esses filamentos provocam a contração rítmica dos capilares linfáticos, da mesma forma que ocorre com muitos dos pequenos vasos sanguíneos e linfáticos maiores. Por isso, é provável que pelo menos parte do bombeamento resulte da contração das células endoteliais dos capilares linfáticos, além da contração dos linfáticos musculares maiores.

**Resumo dos Fatores que Determinam o Fluxo Linfático.** Pela discussão anterior, é possível notar que os dois fatores principais determinativos do fluxo linfático são (1) a pressão do líquido intersticial e (2) a atividade da bomba linfática. Portanto, podemos afirmar que de modo geral *a intensidade do fluxo linfático é determinada pelo produto da pressão do líquido intersticial pela atividade da bomba linfática.*

## O Papel do Sistema Linfático no Controle da Concentração de Proteína, do Volume e da Pressão do Líquido Intersticial

Já está claro que o sistema linfático funciona como um "mecanismo de transbordamento" (*overflow*) para devolver à circulação o excesso de proteína e de líquido nos espaços teciduais. Portanto, desempenha também papel central no controle (1) da concentração de proteínas, (2) do volume e (3) da pressão do líquido intersticial. Vamos explicar como esses fatores interagem.

Em primeiro lugar, lembre-se de que pequena quantidade de proteínas extravasa continuamente dos capilares sanguíneos para o interstício. Somente quantidade muito pequena, se ocorrer, da proteína extravasada retorna à circulação pelas extremidades venosas dos capilares sanguíneos. Por isso, essa proteína tende a se acumular no líquido intersticial, o que aumenta a pressão coloidosmótica dos líquidos intersticiais.

Além disso, o aumento da pressão coloidosmótica do líquido intersticial desloca o balanço das forças na membrana do capilar sanguíneo em favor da filtração de líquido para o interstício. Assim, efetivamente ocorre a translocação osmótica de líquido causada pela proteína para fora da parede capilar em direção ao interstício, aumentando o volume e a pressão do líquido intersticial.

Por fim, a elevação da pressão do líquido intersticial provoca grande aumento da intensidade do fluxo linfático, como já explicado. Isso por sua vez elimina o líquido intersticial e a proteína em excesso que se acumularam nos espaços.

Assim, uma vez que a concentração de proteína no líquido intersticial atinge certo nível e provoca aumento comparável do volume e da pressão do líquido intersticial, o retorno da proteína e do líquido pelo sistema linfático passa a ser suficientemente grande para contrabalancear com precisão a intensidade do extravasamento de proteína e de líquido para o interstício pelos capilares sanguíneos. Por conseguinte, os valores quantitativos de todos esses fatores atingem equilíbrio estável (*steady state*); eles permanecerão balanceados nesses níveis até que alguma coisa altere a intensidade do extravasamento da proteína e do líquido pelos capilares sanguíneos.

## Significado da Pressão Negativa do Líquido Intersticial como Forma de Manter os Tecidos Unidos

Tradicionalmente, assumiu-se que os diferentes tecidos do corpo são mantidos unidos de forma integral pelas fibras do tecido conjuntivo. Entretanto, em muitas partes do corpo, as fibras de tecido conjuntivo são muito fracas ou até mesmo ausentes. Isso ocorre de modo particular nos pontos onde os tecidos deslizam uns sobre os outros, como a pele que desliza sobre o dorso da mão

ou sobre a face. Contudo, mesmo nesses lugares, os tecidos são mantidos unidos pela pressão negativa do líquido intersticial, que é na verdade um vácuo parcial. Quando os tecidos perdem sua pressão negativa, ocorre acúmulo de líquido nos espaços, resultando na condição chamada *edema*. Isto é discutido no Capítulo 25.

## Referências

Dejana E: Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:261, 2004.

Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.

Gratton JP, Bernatchez P, Sessa WC: Caveolae and caveolins in the cardiovascular system, *Circ Res* 94:1408, 2004.

Guyton AC: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res* 12:399, 1963.

Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ Res* 16:452, 1965.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51:527, 1971.

Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability. *Physiol Rev* 79:703, 1999.

Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability, *Physiol Rev* 86:279, 2006.

Miyasaka M, Tanaka T: Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. *Nat Rev Immunol* 4:360, 2004.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.

Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.

Predescu SA, Predescu DN, Malik AB: Molecular determinants of endothelial transcytosis and their role in endothelial permeability, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293:L823, 2007.

Oliver G: Lymphatic vasculature development. *Nat Rev Immunol* 4:35, 2004.

Taylor AE, Granger DN: Exchange of macromolecules across the microcirculation. In: Renkin EM, Michel CC (eds): *Handbook of Physiology*. Sec. 2, Vol. IV. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1984, p. 467.

CAPÍTULO 17

# Controle Local e Humoral do Fluxo Sanguíneo dos Tecidos



## Controle Local do Fluxo Sanguíneo em Resposta às Necessidades Teciduais

Um dos princípios mais fundamentais da função circulatória é a capacidade de cada tecido controlar seu próprio fluxo sanguíneo em proporção às suas necessidades metabólicas.

Quais são as necessidades específicas dos tecidos em relação ao fluxo sanguíneo? Existem muitas respostas para essa pergunta, incluindo:

1. O suprimento de oxigênio aos tecidos.
2. O suprimento de outros nutrientes, como glicose, aminoácidos e ácidos graxos.
3. A remoção de dióxido de carbono dos tecidos.
4. A remoção de íons hidrogênio dos tecidos.
5. A manutenção de concentrações apropriadas de outros íons nos tecidos.
6. O transporte de vários hormônios e outras substâncias para os diferentes tecidos.

Certos órgãos apresentam necessidades especiais. Por exemplo, o fluxo sanguíneo para a pele determina a perda de calor do corpo, ajudando assim a controlar a temperatura corporal. Já o fornecimento de quantidades adequadas de plasma sanguíneo aos rins permite que eles excretem os produtos do metabolismo corporal e regulem os volumes e eletrólitos do líquido corporal.

Veremos que a maioria desses fatores exerce graus extremos de controle local do fluxo sanguíneo e que diferentes tecidos exercem diferentes níveis de importância nesses fatores no controle do fluxo sanguíneo.

**Variações no Fluxo Sanguíneo em Diferentes Tecidos e Órgãos.** Note na Tabela 17-1 o enorme fluxo sanguíneo em alguns órgãos — por exemplo, muitas centenas mL/min, por 100 g de tecido, na tireoide ou nas suprarrenais e o fluxo sanguíneo total de 1.350 mL/min pelo fígado, o que representa 95 mL/min/100 g de tecido hepático.

Note também o fluxo sanguíneo extremamente volumoso pelos rins — 1.100 mL/min. Esse fluxo extremo é necessário para que os rins realizem sua função de eliminar do sangue os produtos do metabolismo.

Por sua vez, é surpreendente o baixo fluxo sanguíneo para todos os músculos *inativos* do corpo perfazendo o total de apenas 750 mL/min, embora os músculos constituam entre 30% e 40% da massa corporal total. No estado de repouso, a atividade metabólica dos músculos é muito baixa, bem como de seu fluxo sanguíneo de apenas 4 mL/min/100 g. Entretanto, durante o exercício intenso, a atividade metabólica dos músculos pode aumentar por mais de 60 vezes, e o fluxo sanguíneo por 20 vezes, até valores muito altos de até 16.000 mL/min no leito vascular muscular total (ou 80 mL/min/100 g de músculo).

**Importância do Controle do Fluxo Sanguíneo pelos Tecidos Locais.** Pode-se fazer a pergunta simples: por que não permitir fluxo sanguíneo muito grande a qualquer tempo por todos os tecidos do corpo, sempre suficiente para suprir as necessidades teciduais, independentemente do nível de atividade do tecido? A resposta é igualmente simples: para fazê-lo, seria necessário fluxo sanguíneo muito maior do que o coração pode bombear.

Experimentos mostram que o fluxo sanguíneo para cada tecido é usualmente mantido no nível mínimo suficiente para suprir as suas necessidades — nem mais, nem menos. Por exemplo, nos tecidos em que a necessidade mais importante é a oferta de oxigênio, o fluxo sanguíneo é sempre mantido em nível apenas ligeiramente acima do necessário para manter a oxigenação completa do tecido, mas não mais que isso. Controlando o fluxo sanguíneo local de modo tão preciso, os tecidos quase nunca passam por deficiência nutricional de oxigênio, e a carga de trabalho do coração é mantida no menor nível possível.

## Mecanismos de Controle do Fluxo Sanguíneo

O controle local do fluxo sanguíneo pode ser dividido em duas fases: (1) controle agudo e (2) controle a longo prazo.

**Tabela 17-1** Fluxo Sanguíneo em Diferentes Órgãos e Tecidos sob Condições Basais

| | Porcentagem de Débito Cardíaco | mL/min | mL/min/ 100 g de Peso Tecidual |
|---|---|---|---|
| Cérebro | 14 | 700 | 50 |
| Coração | 4 | 200 | 70 |
| Brônquios | 2 | 100 | 25 |
| Rins | 22 | 1.100 | 360 |
| Fígado | 27 | 1.350 | 95 |
| Porta | (21) | 1.050 | |
| Arterial | (6) | 300 | |
| Músculo (estado inativo) | 15 | 750 | 4 |
| Osso | 5 | 250 | 3 |
| Pele (tempo frio) | 6 | 300 | 3 |
| Tireoide | 1 | 50 | 160 |
| Suprarrenais | 0,5 | 25 | 300 |
| Outros tecidos | 3,5 | 175 | 1,3 |
| Total | 100,0 | 5.000 | |

O *controle agudo* é realizado por meio de rápidas variações da vasodilatação ou da vasoconstrição local das arteríolas, metarteríolas e esfíncteres pré-capilares, ocorrendo em segundos ou minutos para permitir a manutenção muito rápida do fluxo sanguíneo tecidual local apropriado.

O *controle a longo prazo*, entretanto, consiste em variações lentas e controladas do fluxo ao longo de dias, semanas, ou até mesmo meses. Em geral, essas variações resultam no melhor controle do fluxo em proporção às necessidades teciduais. Essas variações ocorrem como resultado de aumento ou diminuição nas dimensões físicas e no número de vasos sanguíneos que suprem os tecidos.

## Controle Agudo do Fluxo Sanguíneo Local

**Efeito do Metabolismo Tecidual sobre o Fluxo Sanguíneo Local.** A Figura 17-1 mostra o efeito aproximado agudo sobre o fluxo sanguíneo do aumento da intensidade metabólica de tecido localizado, como o músculo esquelético. Note que o aumento por oito vezes do metabolismo aumenta agudamente o fluxo sanguíneo por cerca de quatro vezes.

**Regulação Aguda do Fluxo Sanguíneo Local quando a Disponibilidade de Oxigênio é Alterada.** Um dos nutrientes metabólicos mais necessários é o oxigênio. Quando a disponibilidade de oxigênio para os tecidos diminui, como acontece (1) nas grandes altitudes, como no topo de montanha, (2) na pneumonia, (3) na intoxicação por monóxido de carbono (que impede a hemoglobina de transportar oxigênio), ou (4) na intoxicação por cianeto (que impede os tecidos de utilizar oxigênio), o fluxo sanguíneo pelo tecido aumenta intensamente. A Figura 17-2 mostra que, quando a saturação arterial de oxigênio diminui para cerca de 25% do normal, o fluxo sanguíneo pela pata isolada de cão aumenta cerca de três vezes; ou seja, o fluxo sanguíneo aumenta quase até o limiar, mas não o suficiente para compensar a menor quantidade de oxigênio no sangue, quase mantendo dessa forma suprimento relativamente constante de oxigênio para os tecidos.

A intoxicação por cianeto, ao impedir o tecido local de utilizar oxigênio de forma total, pode provocar aumento por até sete vezes do fluxo sanguíneo local, demonstrando assim o efeito extremo da deficiência de oxigênio sobre o aumento do fluxo sanguíneo.

Existem duas teorias básicas para a regulação do fluxo sanguíneo local quando a intensidade do metabolismo tecidual ou a disponibilidade de oxigênio se alteram. Elas são as *teorias* (1) da *vasodilatação* e (2) da *falta de oxigênio*.

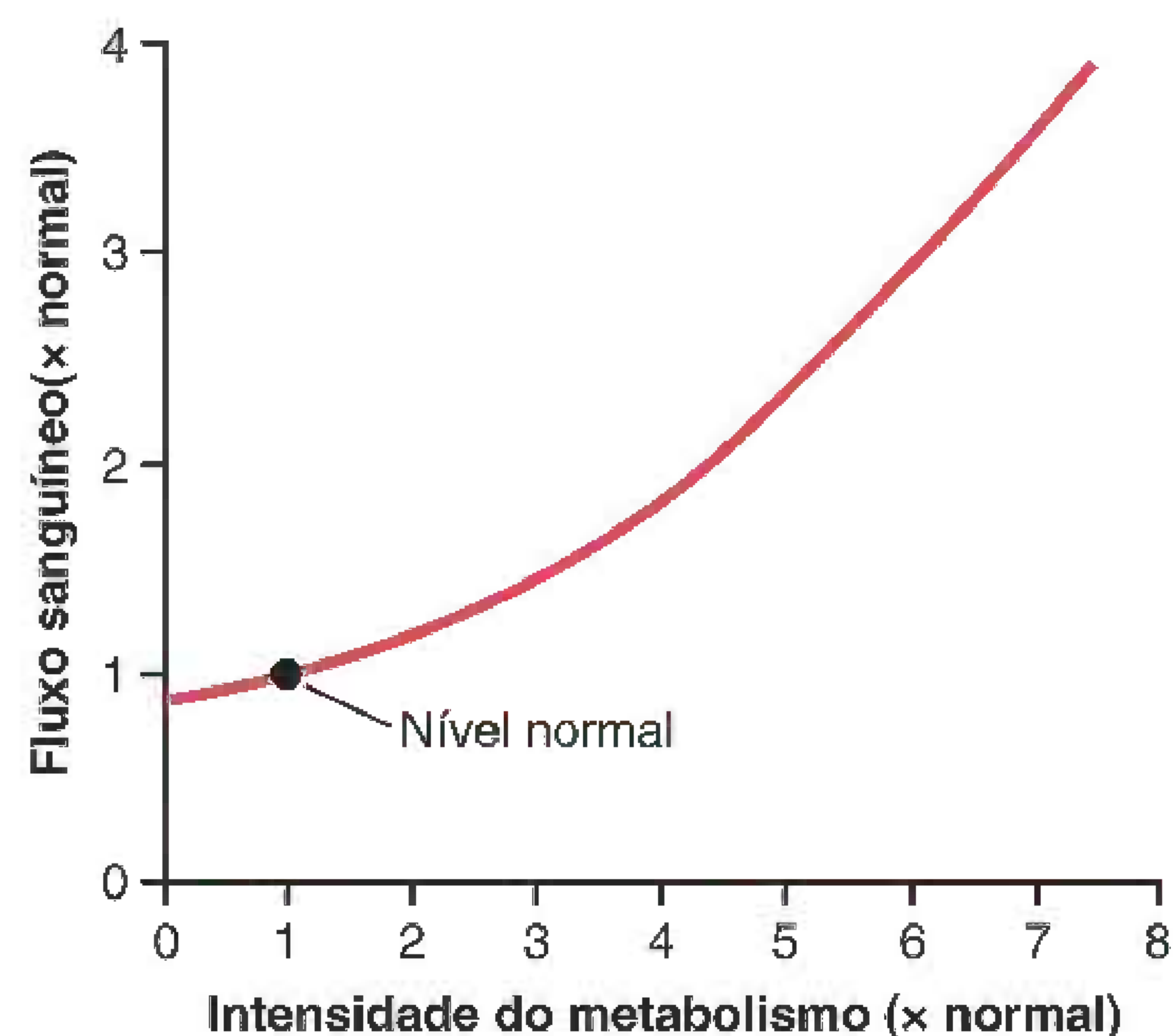



**Figura 17-1** Efeito do aumento do metabolismo sobre o fluxo sanguíneo tecidual.

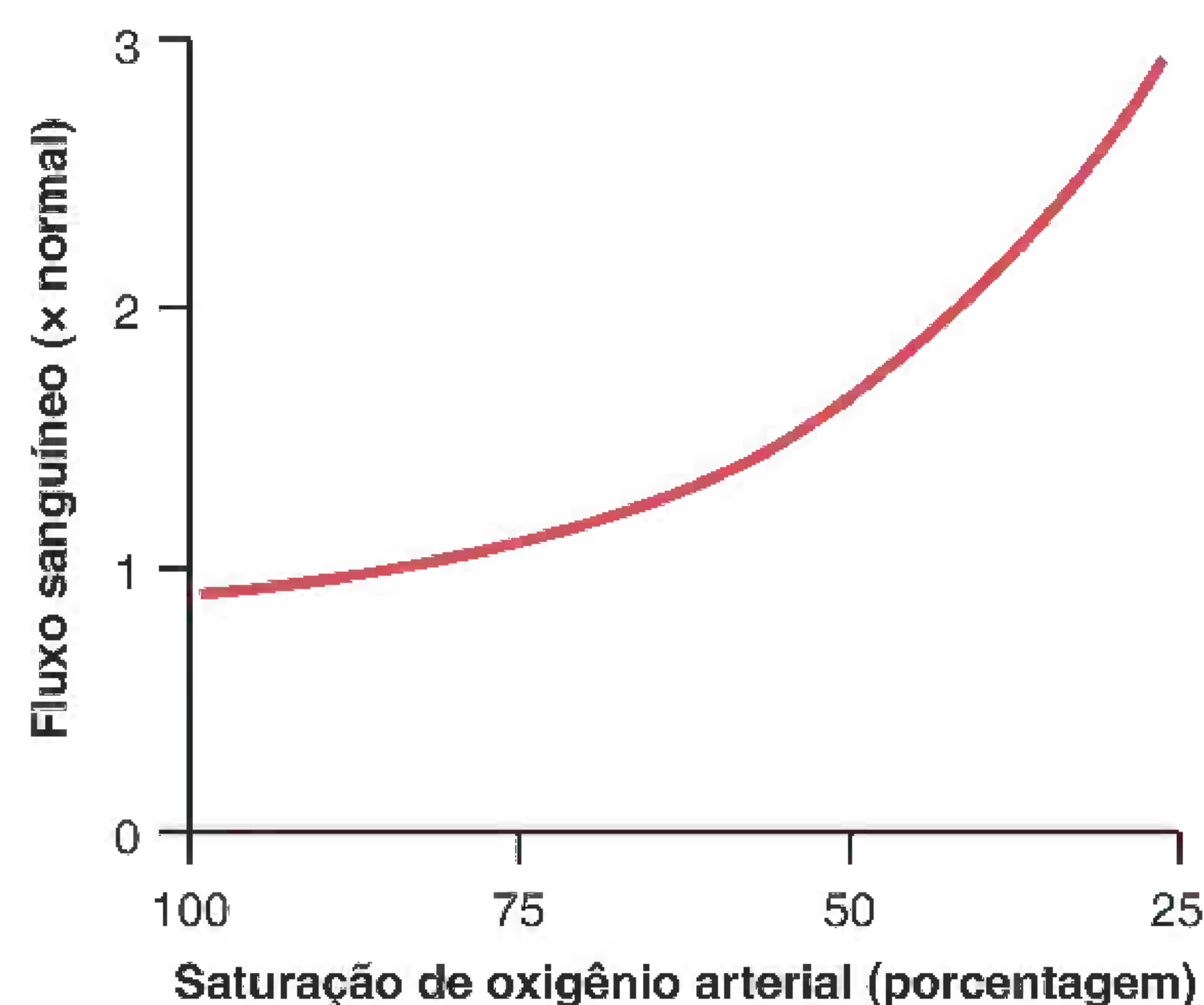



**Figura 17-2** Efeito da redução da saturação de oxigênio arterial sobre o fluxo sanguíneo na pata isolada de um cão.

**Teoria da Vasodilatação para a Regulação Aguda do Fluxo Sanguíneo Local — Possível Papel Especial da Adenosina.** De acordo com essa teoria, quanto maior a intensidade do metabolismo ou menor a disponibilidade de oxigênio ou de outros nutrientes para o tecido, maior será a intensidade/velocidade de formação de substâncias vasodilatadoras pelas células teciduais. Acredita-se assim que as *substâncias vasodilatadoras* se difundam pelos tecidos até os esfíncteres pré-capilares, metarteríolas e arteríolas, causando dilatação. Algumas das diferentes substâncias vasodilatadoras que foram sugeridas são a *adenosina*, o *dióxido de carbono*, os *compostos fosfatados de adenosina*, a *histamina*, os *íons potássio* e os *íons hidrogênio*.

As substâncias vasodilatadoras podem ser liberadas pelo tecido em resposta à deficiência de oxigênio. Por exemplo, experimentos mostraram que a redução do oxigênio disponível pode provocar tanto a liberação de adenosina quanto de ácido lático (contendo íons hidrogênio) nos espaços entre as células teciduais; essas substâncias então causam intensa vasodilatação aguda e, portanto, são responsáveis, ao menos em parte, pela regulação local do fluxo sanguíneo. Substâncias vasodilatadoras, tais como dióxido de carbono, ácido lático e íons potássio, tendem a aumentar nos tecidos quando o fluxo sanguíneo é diminuído e o metabolismo celular continua na mesma intensidade, ou quando o metabolismo celular é subitamente aumentado. À medida que a concentração dos metabólitos vasodilatadores aumenta, isso causa vasodilatação das arteríolas, aumentando o fluxo sanguíneo tecidual e levando de volta ao normal a concentração tecidual dos metabólitos.

Muitos fisiologistas acreditam que a *adenosina* é importante vasodilatador local para o controle do fluxo sanguíneo local. Por exemplo, quantidades diminutas de adenosina são liberadas pelas células do músculo cardíaco, quando o fluxo sanguíneo coronariano fica muito baixo, o que provoca vasodilatação local suficiente para que o fluxo sanguíneo coronariano retorne ao normal. Além disso, o aumento da atividade do coração e de seu metabolismo produz maior utilização de oxigênio, seguida por (1) diminuição da concentração de oxigênio nas células do músculo cardíaco com (2) a consequente degradação de trifosfato de adenosina (ATP), o que (3) aumenta a liberação de adenosina. Acredita-se que grande parte dessa adenosina escoe para fora das células miocárdicas para provocar a vasodilatação coronariana resultando no aumento do fluxo sanguíneo coronariano para suprir as demandas nutricionais aumentadas do coração ativo.

Embora com evidências experimentais menos claras, muitos fisiologistas sugeriram que esse mesmo mecanismo da adenosina seja importante controlador do fluxo sanguíneo no músculo esquelético e em muitos outros tecidos, além do coração. Tem sido difícil, no entanto, provar que sejam de fato formadas quantidades suficientes de qualquer substância vasodilatadora isolada, incluindo a adenosina, nos tecidos que produzem o aumento medido do fluxo sanguíneo. É provável que a combinação de vários vasodilatadores diferentes liberados pelos tecidos contribua para a regulação do fluxo sanguíneo.

**Teoria da Falta de Oxigênio para o Controle Local do Fluxo Sanguíneo.** Embora a teoria da vasodilatação seja amplamente aceita, diversos fatos fundamentais fizeram com que outros fisiologistas favorecessem outra teoria, que pode ser chamada de *teoria da falta de oxigênio* ou mais precisamente de *teoria da falta de nutrientes* (porque outros nutrientes, além do oxigênio, estão envolvidos). O oxigênio (bem como outros nutrientes) é necessário como um dos nutrientes metabólicos que provocam a contração do músculo vascular. Assim, na ausência de quantidades adequadas de oxigênio, é razoável a crença de que os vasos sanguíneos de forma simples relaxariam, resultando naturalmente em dilatação. Além disso, o aumento da utilização de oxigênio pelos tecidos, como resultado do metabolismo mais intenso, teoricamente diminuiria a disponibilidade de oxigênio para as fibras musculares lisas nos vasos sanguíneos locais, o que por sua vez também causaria vasodilatação local.

O mecanismo pelo qual atuaria a teoria da falta de oxigênio é mostrado na Figura 17-3. Essa figura mostra uma unidade tecidual, consistindo de metarteríola com ramo capilar único e seu tecido circunjacente. Na origem do capilar, existe o *esfíncter pré-capilar*, e ao redor da metarteríola existem diversas outras fibras musculares lisas. Observando-se um tecido como esse ao microscópio — por exemplo, a asa de morcego — é possível notar que normalmente os esfíncteres pré-capilares estão completamente abertos ou fechados. O número de esfíncteres pré-capilares abertos, a qualquer momento, é quase proporcional às necessidades nutricionais do tecido. Os esfíncteres pré-capilares e as metarteríolas abrem e fecham de forma cíclica muitas vezes por minuto; a duração das fases abertas é proporcional às necessida-

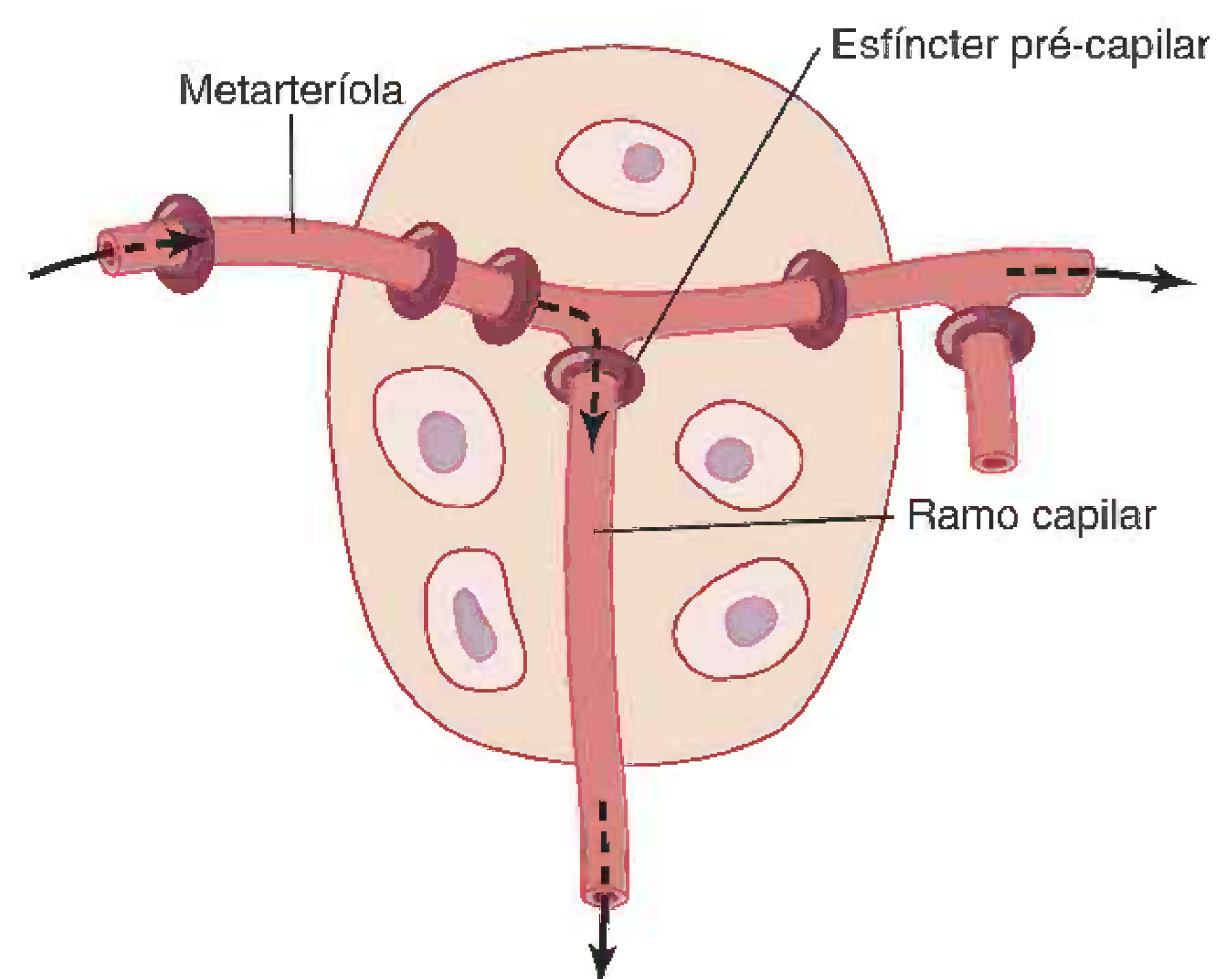



**Figura 17-3** Diagrama de unidade tecidual para a explicação do controle local agudo por *feedback* do fluxo sanguíneo, mostrando *metarteríola* passando pelo tecido e seu *ramo capilar* com seu *esfíncter pré-capilar* para o controle do fluxo sanguíneo capilar.

des metabólicas de oxigênio pelos tecidos. A abertura e o fechamento cíclicos são chamados de *vasomotilidade*.

Vamos explicar como a concentração de oxigênio no tecido local poderia regular o fluxo sanguíneo por essa área. Como o músculo liso precisa de oxigênio para permanecer contraído, pode-se assumir que a força de contração dos esfíncteres aumentaria após o aumento da concentração de oxigênio. Consequentemente, quando a concentração de oxigênio no tecido se elevasse acima de certo nível, os esfíncteres pré-capilares e as metarteríolas supostamente fechariam até que as células teciduais consumissem o excesso de oxigênio. Mas quando o excesso de oxigênio fosse consumido e sua concentração caísse o suficiente, os esfíncteres se abririam de novo reiniciando o ciclo.

Assim, com base nos dados disponíveis, tanto a *teoria das substâncias vasodilatadoras* quanto a *teoria da falta de oxigênio* poderiam explicar a regulação local aguda do fluxo sanguíneo em resposta às necessidades metabólicas teciduais. Provavelmente, a verdade reside em uma combinação dos dois mecanismos.

**Possível Papel de Outros Nutrientes além do Oxigênio no Controle Local do Fluxo Sanguíneo.** Sob condições especiais, demonstrou-se que a falta de glicose no sangue que perfunde os tecidos pode provocar vasodilatação tecidual local. Também é possível que esse mesmo efeito ocorra quando outros nutrientes, tais como aminoácidos ou ácidos graxos, estejam deficientes, embora isso não tenha sido adequadamente estudado. Além disso, a vasodilatação ocorre na deficiência vitamínica do *beribéri*, na qual o paciente apresenta deficiência do complexo de vitaminas B *tiamina*, *niacina* e *riboflavina*. Nessa doença, o fluxo sanguíneo vascular periférico com frequência aumenta por duas a três vezes em quase todas as partes do corpo. Como todas essas vitaminas são necessárias para a fosforilação induzida pelo oxigênio que é necessária para a produção de ATP nas células teciduais, é possível entender como sua deficiência pode levar à diminuição da capacidade contrátil do músculo liso e por conseguinte à vasodilatação local.

## Exemplos Especiais do Controle "Metabólico" Agudo Local do Fluxo Sanguíneo

Os mecanismos descritos até agora para o controle local do fluxo sanguíneo são referidos como "mecanismos metabólicos" porque todos eles funcionam em resposta às necessidades metabólicas teciduais. Dois exemplos adicionais do controle metabólico local do fluxo sanguíneo são a *hiperemia reativa* e a *hiperemia ativa*.

**Hiperemia Reativa.** Quando a irrigação sanguínea para um tecido é bloqueada pelo período de alguns segundos a até 1 hora ou mais e então é desbloqueada, o fluxo sanguíneo pelo tecido em geral aumenta imediatamente para até quatro a sete vezes o normal; esse fluxo aumentado persiste por alguns segundos, se o bloqueio durou apenas alguns segundos, mas às vezes continua por muitas horas, se o fluxo sanguíneo foi bloqueado por uma hora ou mais. Esse fenômeno é chamado de *hiperemia reativa*.

A hiperemia reativa é outra manifestação do mecanismo de regulação "metabólica" local do fluxo sanguíneo; ou seja, a ausência de fluxo põe em ação todos os fatores que provocam a vasodilatação. Após curtos períodos de oclusão vascular, o fluxo sanguíneo adicional durante a hiperemia reativa se mantém por período suficiente para repor quase exatamente o déficit tecidual de oxigênio que ocorreu durante o período de oclusão. Esse mecanismo enfatiza a íntima conexão entre a regulação local do fluxo sanguíneo e a oferta de oxigênio e de outros nutrientes aos tecidos.

**Hiperemia Ativa.** Quando qualquer tecido se torna muito ativo, como ocorre no músculo durante o exercício, na glândula gastrointestinal durante período de hipersecreção, ou até mesmo no cérebro, durante atividade mental rápida, a intensidade do fluxo sanguíneo pelos tecidos aumenta. Mais uma vez, pela simples aplicação dos princípios básicos do controle local do fluxo sanguíneo, é possível entender facilmente essa *hiperemia ativa*. O aumento do metabolismo local faz com que as células consumam nutrientes no líquido tecidual de forma rápida e também liberem grande quantidade de substâncias vasodilatadoras. O resultado é a dilatação dos vasos sanguíneos locais e, portanto, o aumento do fluxo sanguíneo local. Desse modo, o tecido ativo recebe os nutrientes adicionais necessários para manter seu novo nível funcional. Como ressaltado anteriormente, a hiperemia ativa no músculo esquelético pode aumentar o fluxo sanguíneo muscular local por até 20 vezes durante o exercício intenso.

## "Autorregulação" do Fluxo Sanguíneo quando a Pressão Arterial É Variada — Mecanismos "Metabólicos" e "Miogênicos"

Em qualquer tecido do corpo, a elevação rápida da pressão arterial provoca o aumento imediato do fluxo sanguíneo. Entretanto, após menos de 1 minuto, o fluxo sanguíneo na maioria dos tecidos retorna praticamente a seu nível normal, embora a pressão arterial seja mantida elevada. Essa normalização é referida como "*autorregulação*" do fluxo sanguíneo. Após a ocorrência da autorregulação, o fluxo sanguíneo local na maioria dos tecidos se correlaciona à pressão arterial de modo aproximado, de acordo com a curva contínua "aguda" mostrada na Figura 17-4. Note que, entre as pressões arteriais de cerca de 70 mmHg e de 175 mmHg, o fluxo sanguíneo aumenta por apenas 20% a 30%, embora a pressão arterial aumente por 150%.

Por quase um século, duas teorias foram propostas para explicar esse mecanismo de autorregulação aguda. Elas foram chamadas de (1) teoria metabólica e (2) teoria miogênica.

A *teoria metabólica* pode ser facilmente entendida pela aplicação dos princípios básicos da regulação local do fluxo sanguíneo, discutida nas seções anteriores. Assim, quando a pressão arterial fica muito alta, o excesso

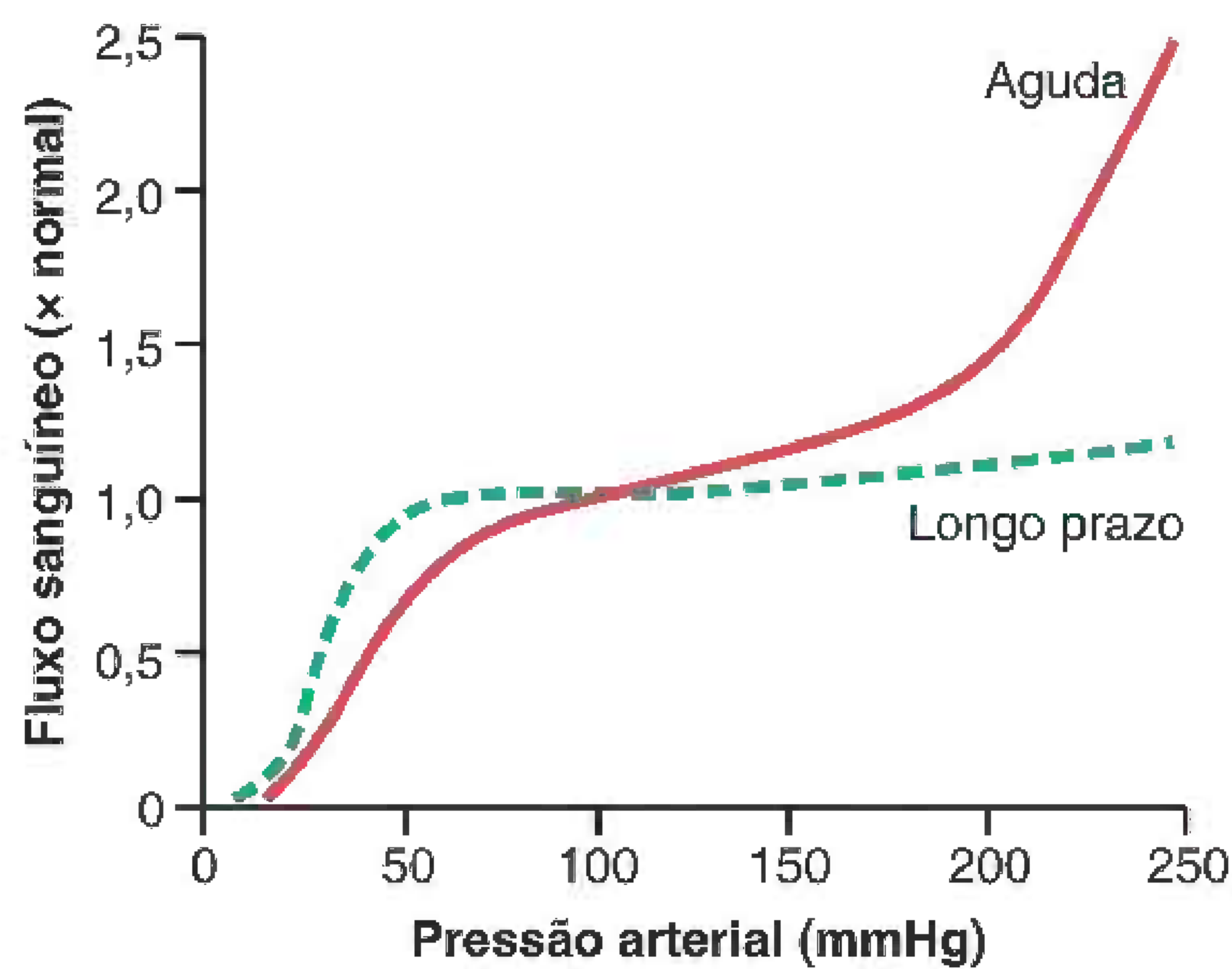



**Figura 17-4** Efeito de diferentes níveis de pressão arterial sobre o fluxo sanguíneo pelo músculo. A *curva vermelha contínua* mostra o efeito quando a pressão arterial é elevada durante alguns minutos. A *curva verde tracejada* mostra o efeito quando a pressão é elevada lentamente ao longo de muitas semanas.

de fluxo fornece oxigênio em demasia, além de muitos outros nutrientes, aos tecidos e "elimina" os vasodilatadores liberados pelos tecidos. Esses nutrientes (especialmente o oxigênio) e níveis reduzidos de vasodilatadores provocam então a constrição dos vasos sanguíneos e o retorno do fluxo para valores próximos aos normais, apesar da pressão aumentada.

A *teoria miogênica*, entretanto, sugere que outro mecanismo, não relacionado ao metabolismo tecidual, seja a explicação do fenômeno da autorregulação. Essa teoria é baseada na observação de que o estiramento súbito de pequenos vasos sanguíneos provoca a contração do músculo liso da parede vascular. Por isso, propôs-se que a alta pressão arterial ao estirar o vaso provoca sua constrição vascular reativa, que reduz o fluxo sanguíneo para valor próximo ao normal. Ao contrário, sob baixas pressões, o nível de estiramento do vaso é menor, de modo que o músculo liso relaxa, reduzindo a resistência vascular e ajudando o fluxo a voltar ao normal.

A resposta miogênica é inerente ao músculo liso vascular, podendo ocorrer na ausência de influências neurológicas ou hormonais. Ela é mais pronunciada nas arteríolas, mas pode ocorrer também nas artérias, vênulas, veias e até mesmo nos vasos linfáticos. A contração miogênica é desencadeada pela despolarização vascular induzida pelo estiramento, que aumenta rapidamente o movimento dos íons cálcio do líquido extracelular para as células, provocando sua contração. Variações da pressão vascular podem também abrir ou fechar outros canais iônicos que influenciam a contração dos vasos. Os mecanismos precisos pelos quais as variações da pressão provocam a abertura ou o fechamento de canais iônicos vasculares ainda não são conhecidos, mas provavelmente envolvem efeitos mecânicos da pressão sobre as proteínas extracelulares que são ligadas a elementos do citoesqueleto da parede vascular ou aos próprios canais iônicos.

O mecanismo miogênico parece ser importante na prevenção do estiramento excessivo do vaso sanguíneo quando a pressão sanguínea aumenta. Entretanto, o papel do mecanismo miogênico na regulação do fluxo sanguíneo não está claro porque esse mecanismo, sensível à pressão, não pode detectar de forma direta as variações do fluxo sanguíneo tecidual. De fato, os fatores metabólicos parecem ser mais importantes que o mecanismo miogênico em circunstâncias onde as demandas metabólicas teciduais estão significativamente aumentadas, como durante o exercício muscular vigoroso, que pode provocar enorme aumento do fluxo sanguíneo no músculo esquelético.

## Mecanismos Especiais para o Controle Agudo do Fluxo Sanguíneo nos Tecidos Específicos

Embora os mecanismos gerais de controle local do fluxo sanguíneo discutidos até agora estejam presentes em quase todos os tecidos do corpo, mecanismos diferentes atuam em algumas áreas especiais. Todos os mecanismos são discutidos ao longo deste texto em relação a órgãos específicos, mas dois mecanismos dignos de nota são os seguintes:

1. Nos *rins*, o controle do fluxo sanguíneo depende em grande parte do mecanismo referido como *feedback tubuloglomerular*, no qual a composição do líquido no início do túbulo distal é detectada por estrutura epitelial do túbulo distal, chamada *mácula densa*. Ela está situada na região onde o túbulo distal passa adjacente às arteríolas aferentes e eferentes, no *aparelho justaglomerular* do néfron. Quando quantidade excessiva de líquido é filtrada pelo glomérulo para o sistema tubular, sinais de *feedback* da mácula densa provocam a constrição das arteríolas aferentes, reduzindo assim o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular para níveis normais ou próximos a eles. Os detalhes desse mecanismo são discutidos no Capítulo 26.
2. No *cérebro*, além do controle do fluxo sanguíneo pela concentração de oxigênio tecidual, as concentrações de dióxido de carbono e de íons hidrogênio têm papéis proeminentes. Aumento em qualquer um desses fatores dilata os vasos cerebrais e permite a rápida eliminação do excesso de dióxido de carbono e dos íons hidrogênio dos tecidos cerebrais. Esse mecanismo é importante porque *o nível da excitabilidade cerebral é muito dependente do controle preciso da concentração do dióxido de carbono e dos íons hidrogênio*. Esse mecanismo especial de controle do fluxo sanguíneo cerebral é discutido no Capítulo 61.
3. Na *pele*, o controle do fluxo sanguíneo está intimamente relacionado à regulação da temperatura corporal. O fluxo cutâneo e subcutâneo regula a perda calórica do corpo pela medida do fluxo do coração do núcleo para a superfície do corpo, onde ocorre a perda para o ambiente. O fluxo sanguíneo pela pele é controlado em grande parte pelo sistema nervoso central por meio dos nervos simpáticos, como discutido no Capítulo 73. Apesar do fluxo sanguíneo da pele ser de aproximadamente 3 mL/min/100 g de tecido em

ambiente frio, podem ocorrer grandes mudanças nos valores quando necessário. Quando os seres humanos são expostos ao aquecimento do corpo, o fluxo sanguíneo da pele pode aumentar muitas vezes para níveis tão elevados como *7 a 8 L/min* no corpo inteiro. Quando a temperatura do corpo é reduzida, o fluxo sanguíneo diminui, caindo para pouco acima de zero em temperaturas muito baixas. Mesmo com intensa vasoconstrição, o fluxo sanguíneo da pele é geralmente grande o suficiente para atender as demandas metabólicas básicas da pele.

## Controle do Fluxo Sanguíneo Tecidual pelos Fatores de Relaxamento e de Constrição Derivados do Endotélio

As células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos sintetizam diversas substâncias que, quando liberadas, podem afetar o grau de relaxamento ou de contração da parede arterial. Para muitos desses fatores de relaxamento e de constrição derivados do endotélio, o entendimento dos papéis fisiológicos estão apenas no início, e sua aplicação clínica na maior parte dos casos ainda não foi desenvolvida.

**Óxido Nítrico — Um Vasodilatador Liberado por Células Endoteliais Saudáveis.** O *óxido nítrico (NO)* é o mais importante dos fatores de relaxamento derivados do endotélio. Ele é gás lipofílico, liberado por células endoteliais em resposta a uma variedade de estímulos químicos e físicos. As *enzimas óxido nítrico-sintetases (NOS)* das células endoteliais sintetizam NO a partir da arginina e oxigênio, e pela redução de nitratos inorgânicos. Depois da difusão para fora da célula endotelial, o NO tem uma meia-vida no sangue de cerca de 6 segundos e age principalmente nos tecidos locais onde é liberado. O NO ativa *guanilato-ciclases solúveis* nas células vasculares do músculo liso (Fig. 17-5), resultando na conversão de guanosina trifosfato cíclica solúvel (cGTP) em guanosina monofosfato cíclica (cGMP) e ativação da *proteinocinase dependente de GMP* (PKG), com ações intensas que causam relaxamento dos vasos sanguíneos.

Quando o sangue flui pelas artérias e arteríolas isso provoca *estresse por cisalhamento* das células endoteliais devido ao tracionamento viscoso do sangue contra as paredes vasculares. Esse cisalhamento distorce as células endoteliais na direção do fluxo, provocando aumento significativo da liberação de NO que então relaxa os vasos sanguíneos. Esse efeito é benéfico, pois os mecanismos metabólicos locais para controle de fluxo sanguíneo tecidual dilatam principalmente artérias muito pequenas e arteríolas em cada tecido. No entanto, quando o fluxo de sangue por parte microvascular da circulação aumenta, isso secundariamente estimula a liberação de NO de vasos mais largos devido ao fluxo aumentado e tensão de cisalhamento em vasos. A liberação de NO aumenta os diâmetros dos maiores vasos sanguíneos proximais, quando o fluxo sanguíneo microvascular aumenta distalmente. Sem tal resposta, a eficácia do controle local do fluxo sanguíneo seria reduzida porque parte importante da resistência ao fluxo sanguíneo ocorre nas pequenas artérias proximais.

A síntese e liberação de NO pelas células endoteliais também são estimuladas por alguns vasoconstritores, tais como *angiotensina II* que se liga a receptores específicos nas células endoteliais. O aumento da liberação de NO protege da vasoconstrição excessiva.

Quando as células endoteliais são danificadas por hipertensão crônica ou aterosclerose, a síntese comprometida de NO pode contribuir para a vasoconstrição excessiva e piora da hipertensão e do dano endotelial que, se não tratados, podem eventualmente causar injúria e dano vascular em tecidos vulneráveis tais como coração, rins e cérebro.

Mesmo antes da descoberta do NO, médicos usavam nitroglicerina, nitratos de amilo, e outros derivados de nitrato para tratar pacientes com *angina pectoris*,

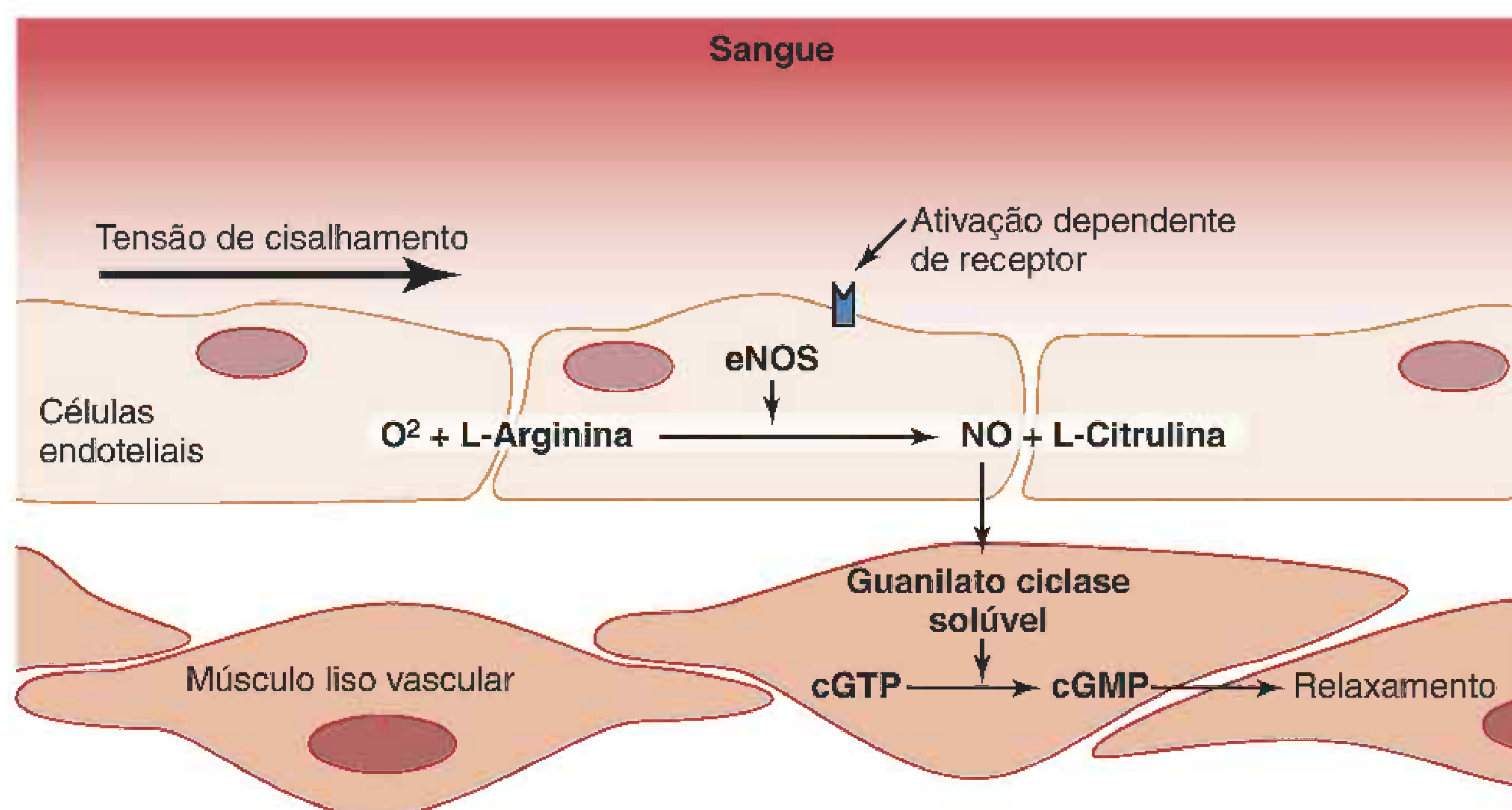



**Figura 17-5** Enzima óxido nítrico sintetase (eNOS) em células endoteliais sintetizam óxido nítrico (NO) a partir da arginina e de oxigênio. O NO ativa a guanilato ciclase solúvel nas células vasculares do músculo liso, resultando na conversão da guanosina trifosfato cíclica (cGTP) em guanosina monofosfato cíclica (cGMP) que por fim causa relaxamento dos vasos sanguíneos.

dor peitoral intensa causada por isquemia do músculo cardíaco. Esses medicamentos quando clivados quimicamente liberam NO e provocam dilatação dos vasos sanguíneos por todo o corpo, incluindo os vasos sanguíneos coronarianos.

Outras aplicações importantes da fisiologia e da farmacologia do NO são o desenvolvimento e usos clínicos de fármacos (p. ex., sildenafil), que inibem a *fosfodiesterase-5 (PDE-5) específica para cGMP*, enzima que degrada cGMP. Pela diminuição da degradação de cGMP, os inibidores da PDE-5 prolongam eficazmente as ações do NO para causar vasodilatação. O primeiro uso clínico dos inibidores da PDE-5 é no tratamento da disfunção erétil. A ereção peniana é causada por impulsos nos nervos parassimpáticos pelos nervos pélvicos até o pênis, onde os neurotransmissores acetilcolina e NO são liberados. Prevenindo a degradação de NO, os inibidores da PDE-5 aumentam a dilatação dos vasos sanguíneos no pênis e ajudam na ereção, como discutido no Capítulo 80.

**Endotelina — Um Poderoso Vasoconstritor Liberado pelo Endotélio Danificado.** Células endoteliais também liberam substâncias vasoconstritoras. A mais importante delas é a *endotelina*, grande peptídeo com 21 aminoácidos que requer apenas quantidades da ordem de nanogramas para causar forte vasoconstrição. Essa substância está presente nas células endoteliais de todas ou da maioria dos vasos sanguíneos, mas aumenta muito quando os vasos são lesados. O estímulo usual para sua liberação é o dano ao endotélio, tais como o causado pelo esmagamento do tecido ou injeção de agente químico traumatizante no vaso sanguíneo. Após dano grave ao vaso sanguíneo, a liberação de endotelina local e a vasoconstrição subsequente auxiliam a prevenção de hemorragia extensa das artérias com até 5 milímetros de diâmetro que podem ter sido rompidas por lesão por esmagamento.

Também se acredita que o aumento da liberação de endotelina contribui para a vasoconstrição quando o endotélio é lesado pela hipertensão. Fármacos que bloqueiam receptores de endotelina têm sido usados no tratamento de *hipertensão pulmonar*, mas geralmente não têm sido utilizados para reduzir a pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial sistêmica.

## Regulação do Fluxo Sanguíneo a Longo Prazo

Até este ponto, a maioria dos mecanismos de regulação local do fluxo sanguíneo que discutimos age dentro de poucos segundos a alguns minutos após a alteração das condições locais dos tecidos. Entretanto, mesmo após a ativação total desses mecanismos, o fluxo sanguíneo em geral só aumenta apenas por cerca de três quartos do necessário para suprir precisamente as demandas adicionais dos tecidos. Por exemplo, quando a pressão arterial, de forma abrupta, aumenta de 100 para 150 mmHg, o fluxo sanguíneo aumenta quase instantaneamente por cerca de 100%. Então, após 30 segundos a 2 minutos, o fluxo volta a diminuir para cerca de 10% a 15% acima do valor original. Isso ilustra a rapidez dos mecanismos agudos para a regulação local do fluxo sanguíneo, mas ao mesmo tempo demonstra que a regulação não é completa porque ainda persiste excesso de 10% a 15% de aumento do fluxo sanguíneo.

Entretanto, ao longo de horas, dias e semanas, uma forma a longo prazo da regulação local do fluxo sanguíneo se desenvolve sobreposta ao controle agudo. Essa regulação a longo prazo é controle muito mais completo de fluxo de sangue. No exemplo mencionado antes se a pressão arterial permanecer indefinidamente em 150 mmHg após algumas semanas, o fluxo sanguíneo pelos tecidos se ajustará de forma gradual quase até a normalidade. Na Figura 17-4, a curva verde tracejada demonstra a extrema eficácia dessa regulação local do fluxo sanguíneo a longo prazo. Note que, uma vez que a regulação a longo prazo teve tempo para ocorrer, as variações a longo prazo na pressão arterial entre 50 e 250 mmHg exercem pequeno efeito sobre a intensidade do fluxo sanguíneo local.

A regulação do fluxo sanguíneo a longo prazo é especialmente importante quando as demandas metabólicas do tecido se alteram. Assim, se o tecido passa a ser cronicamente hiperativo e, portanto, precisar de quantidades maiores de oxigênio e de outros nutrientes, as arteríolas e os vasos capilares em geral aumentarão em número e em tamanho após algumas semanas para suprir as necessidades do tecido — a menos que o sistema circulatório tenha ficado patológico ou muito envelhecido para responder.

### Mecanismo de Regulação a Longo Prazo — Alteração na "Vascularização Tecidual"

O mecanismo de regulação do fluxo sanguíneo local a longo prazo consiste em grande parte na alteração da vascularização dos tecidos. Por exemplo, se o metabolismo no tecido é aumentado por período prolongado, a vascularização aumenta, processo em geral denominado *angiogênese*; se o metabolismo for reduzido, a vascularização diminui. A Figura 17-6 mostra o grande aumento no número de capilares no músculo *tibialis* anterior de rato estimulado eletricamente para contrair por curto período de tempo, diariamente durante 30 dias, comparado com o músculo não estimulado da outra perna do animal.

Assim, ocorre verdadeira reconstrução física da vasculatura do tecido para atender às demandas dos tecidos. Essa reconstrução ocorre rapidamente (em alguns dias) nos animais jovens. Também ocorre com muita rapidez em tecidos novos em crescimento, como os tecidos cicatriciais ou cancerosos; entretanto, ocorre mais lentamente em tecidos velhos e bem estabelecidos. Assim, o tempo necessário para que a regulação a longo prazo ocorra pode ser de apenas alguns dias, no neonato, até meses, nos idosos. Além disso, o grau final de resposta é muito maior nos tecidos jovens que nos envelhecidos, de modo que no neonato a vascularização se ajustará até compensar exatamente as necessidades de fluxo sanguíneo do tecido, enquanto, em tecidos mais velhos, a vascularização frequentemente permanece muito abaixo das necessidades teciduais.

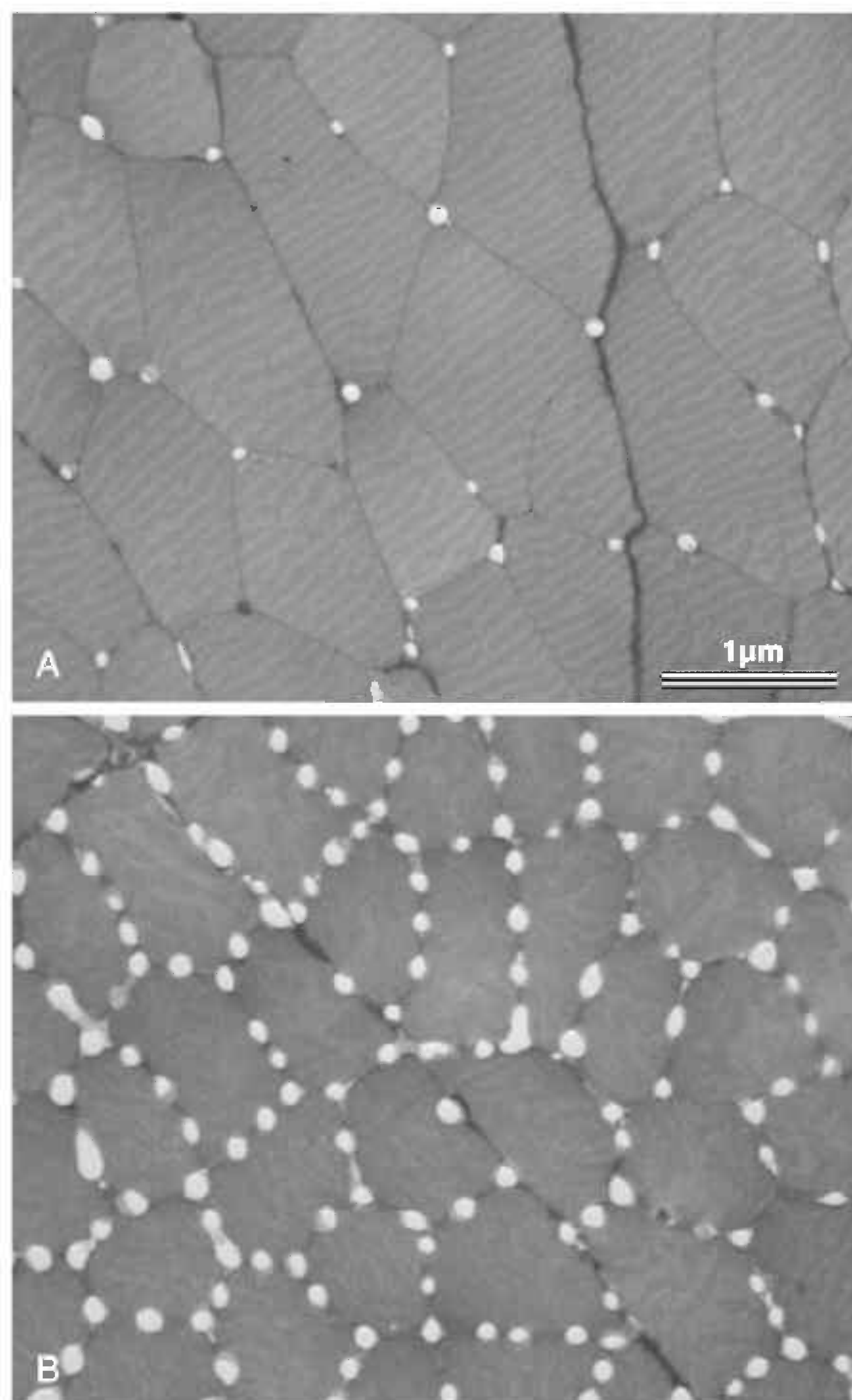



**Figura 17-6** Grande aumento no número de capilares (*pontos brancos*) no músculo tibial anterior de rato que foi estimulado eletricamente a contrair por curtos períodos de tempo diariamente por 30 dias (*B*), comparado com músculo não estimulado (*A*). Os 30 dias de estímulo elétrico intermitente converteram as fibras predominantemente de contração rápida e glicolítica do músculo tibial anterior para uma de contração predominantemente lenta e oxidativa do músculo com número de capilares aumentado e diâmetro das fibras diminuído, como mostrado. (Foto cedida por Dr. Thomas Adair.)

**O Papel do Oxigênio na Regulação a Longo Prazo.** O oxigênio é importante não apenas para o controle agudo do fluxo sanguíneo local, mas também para o controle a longo prazo. Um exemplo dessa importância é a vascularização aumentada nos tecidos de animais que vivem em altas altitudes, onde o oxigênio atmosférico é baixo. Um segundo exemplo é representado por fetos de galinha incubados sob baixo oxigênio, que têm condutividade dos vasos sanguíneos teciduais até duas vezes maiores que a normal. Esse mesmo efeito é também dramaticamente demonstrado em bebês humanos prematuros mantidos em tendas de oxigênio por razões terapêuticas. O excesso de oxigênio provoca a interrupção quase imediata do crescimento vascular na retina dos olhos do bebê prematuro, chegando a causar degeneração de alguns dos pequenos vasos formados. Então, quando o lactente é retirado da tenda de oxigênio, ocorre hipercrescimento explosivo de novos vasos para compensar a súbita diminuição na oferta de oxigênio; de fato, o hipercrescimento é frequentemente tão intenso que os vasos retinianos crescem para fora da retina em direção ao humor vítreo do olho, e por fim provoca cegueira. (Essa condição é chamada de *fibroplasia retrolenticular*.)

## A Importância do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular na Formação de Novos Vasos Sanguíneos

Identificaram-se mais de dúzia de fatores que aumentam o crescimento de novos vasos sanguíneos, quase todos pequenos peptídeos. Três desses fatores foram mais bem caracterizados e consistem no *fator de crescimento do endotélio vascular (FCEV)*, *fator de crescimento de fibroblastos* e *angiogenina*; todos eles foram isolados de tecidos com irrigação sanguínea inadequada. Presume-se que a deficiência de oxigênio tecidual ou de outros nutrientes, ou de ambos, leve à formação de fatores de crescimento vascular (também chamados de "fatores angiogênicos").

Essencialmente todos os fatores angiogênicos promovem o crescimento de novos vasos da mesma maneira. Eles fazem com que novos vasos brotem de outros vasos pequenos. O primeiro passo é a dissolução da membrana basal das células endoteliais no local do brotamento. A isso se segue a rápida reprodução de novas células endoteliais emergindo da parede vascular como cordões que se estendem em direção à fonte do fator angiogênico. As células em cada cordão continuam a se dividir e em pouco tempo se curvam formando tubo. A seguir, o tubo se conecta a outro tubo, brotando de outro vaso doador (outra arteríola ou vênula) e forma alça capilar, pela qual o sangue começa a fluir. Se o fluxo for suficientemente intenso, as células musculares lisas por fim invadem a parede; assim alguns dos novos vasos crescem e formam novas arteríolas ou vênulas, ou talvez até mesmo vasos maiores. Assim, a angiogênese explica o modo como fatores metabólicos em tecidos locais podem provocar o crescimento de novos vasos.

Algumas outras substâncias, como alguns hormônios esteroides, exercem precisamente o efeito oposto sobre pequenos vasos sanguíneos, causando por vezes a dissolução das células vasculares e o desaparecimento dos vasos. Assim, os vasos sanguíneos podem ser desfeitos quando não são necessários. Peptídeos produzidos nos tecidos também podem bloquear o crescimento de novos vasos sanguíneos. Por exemplo, a *angiostatina*, fragmento da proteína plasminogênio, é inibidor natural da angiogênese. *Endostatina* é outro peptídeo antiangiogênico, que é derivada da quebra do colágeno do tipo XVII. Apesar de a função fisiológica precisa dessas substâncias antiangiogênicas ainda serem desconhecidas, há grande interesse em seus usos potenciais na interrupção do crescimento de vasos em células tumorais e assim prevenir o grande aumento de fluxo sanguíneo necessário para manter o suprimento de nutrientes de tumores de crescimento rápido.

**A Vascularização É Determinada pela Necessidade Máxima de Fluxo Sanguíneo, e não pela Necessidade Média.** Característica especialmente importante do controle vascular a longo prazo é o fato de que a vascularização é determinada em sua maior parte pelo nível *máximo* de fluxo sanguíneo necessário, e não pela necessidade média. Por exemplo, durante o exercício intenso, a necessidade corporal total de fluxo sanguíneo muitas vezes aumenta por até seis a oito vezes o fluxo sanguíneo de repouso. Esse grande excesso de fluxo pode não ser necessário por mais de alguns minutos a cada dia. Todavia, mesmo essa curta necessidade pode fazer com que quantidade suficiente de FCEV seja formada pelos músculos para aumentar sua vascularização até os níveis necessários. Se não fosse por essa capacidade, cada vez que a pessoa tentasse realizar exercício intenso, os músculos não receberiam os nutrientes necessários, em especial o oxigênio e simplesmente não seriam capazes de se contrair.

Entretanto, após o desenvolvimento de vascularização adicional, os novos vasos sanguíneos normalmente permanecem contraídos, só se abrindo para permitir o fluxo extra quando estímulos locais apropriados, como a falta de oxigênio, estímulos nervosos vasodilatadores ou outros estímulos ativarem o fluxo adicional necessário.

### Desenvolvimento de Circulação Colateral — Um Fenômeno a Longo Prazo da Regulação Local do Fluxo Sanguíneo

Quando uma artéria ou veia é bloqueada em praticamente qualquer tecido do corpo, em geral novo canal vascular se desenvolve ao redor do bloqueio e permite pelo menos nova irrigação parcial de sangue para o tecido afetado. O primeiro estágio nesse processo é a dilatação de pequenas alças vasculares que já conectavam o vaso acima do bloqueio ao vaso abaixo. Essa dilatação ocorre no primeiro ou segundo minuto, indicando que a dilatação é provavelmente mediada por fatores metabólicos que relaxam as fibras musculares dos pequenos vasos envolvidos. Após essa abertura inicial dos vasos colaterais, o fluxo sanguíneo frequentemente ainda é menos de um quarto do necessário para suprir todas as demandas teciduais. Entretanto nas horas seguintes ocorre maior abertura; assim, após 1 dia, a metade das necessidades teciduais já pode ser suprida e, após poucos dias, o fluxo de sangue é em geral suficiente para suprir sua totalidade.

Os vasos colaterais continuam a crescer por muitos meses após o bloqueio, formando quase sempre pequenos canais colaterais múltiplos, em vez de grande vaso único. Nas condições de repouso, o fluxo sanguíneo em geral retorna até níveis muito próximos do normal, mas os novos canais raramente ficam suficientemente grandes para suprir o fluxo sanguíneo necessário durante atividades físicas extenuantes. Assim, o desenvolvimento de vasos colaterais segue os princípios habituais do controle local do fluxo sanguíneo agudo e a longo prazo; o primeiro, pela rápida dilatação metabólica, seguido cronicamente pela multiplicação de novos vasos ao longo de período de semanas a meses.

O exemplo mais importante do desenvolvimento de vasos sanguíneos colaterais ocorre após trombose de uma das artérias coronárias. Quase todas as pessoas, após os 60 anos de idade, já tiveram ao menos um dos ramos menores dos vasos coronarianos bloqueado ou pelo menos ocluído em parte. Ainda assim, a maioria das pessoas jamais nota esse fato, devido ao desenvolvimento de colaterais que é rápido o suficiente para impedir a lesão miocárdica. Os graves ataques cardíacos só acontecem nas situações em que a insuficiência coronariana ocorre tão rápida ou tão gravemente que os colaterais não chegam a se desenvolver.

## Controle Humoral da Circulação

O controle humoral da circulação é feito por substâncias secretadas ou absorvidas pelos líquidos corporais — como hormônios e fatores produzidos localmente. Algumas dessas substâncias são formadas por glândulas especiais e transportadas pelo sangue por todo o corpo. Outras são formadas em tecidos locais, só causando efeitos circulatórios locais. Entre os fatores humorais mais importantes que afetam a função circulatória, encontram-se os seguintes.

### Agentes Vasoconstritores

**Norepinefrina e Epinefrina.** A *norepinefrina* é hormônio vasoconstritor especialmente potente; a *epinefrina* é menos potente, e em alguns tecidos causa até mesmo vasodilatação leve. (Exemplo especial da vasodilatação causada pela epinefrina é a das artérias coronárias durante o aumento da atividade cardíaca.)

Quando o sistema nervoso simpático é estimulado em quase todas, ou em todas as partes do corpo durante estresse ou exercício, as terminações nervosas simpáticas nos tecidos individuais liberam norepinefrina, que excita o coração e contrai as veias e arteríolas. Além disso, os nervos simpáticos que suprem as medulas adrenais fazem com que essas glândulas secretem tanto norepinefrina quanto epinefrina no sangue. Esses hormônios então circulam por todas as áreas do corpo e provocam praticamente os mesmos efeitos sobre a circulação que a estimulação simpática direta, formando assim sistema duplo de controle: (1) estimulação nervosa direta e (2) efeitos indiretos da norepinefrina e/ou epinefrina pelo sangue circulante.

**Angiotensina II.** A angiotensina II é outra potente substância vasoconstritora. Até mesmo *um milionésimo* de grama pode aumentar a pressão arterial do ser humano por 50 mmHg ou mais.

O efeito da angiotensina II é o de contrair de forma muito intensa as pequenas arteríolas. Se isso ocorrer em área tecidual isolada, o fluxo sanguíneo para essa área poderá ser intensamente reduzido. Entretanto, a verda-

deira importância da angiotensina II reside no fato de que em condições normais ela age ao mesmo tempo em muitas arteríolas do corpo, aumentando a *resistência periférica total*, elevando dessa forma a pressão arterial. Assim, esse hormônio tem papel integral na regulação da pressão arterial, como discutido em detalhes no Capítulo 19.

**Vasopressina.** A *vasopressina*, também chamada *hormônio antidiurético*, tem efeito vasoconstritor ainda mais intenso que a angiotensina II, sendo uma das substâncias constritoras vasculares mais potentes do organismo. Ela é formada nas células nervosas do hipotálamo no cérebro (Caps. 28 e 75), mas é em seguida transportada por axônios nervosos até a hipófise posterior, de onde é por fim secretada no sangue.

É evidente que a vasopressina poderia exercer efeitos muito intensos sobre a função circulatória. Entretanto, normalmente apenas quantidades diminutas de vasopressina são secretadas; assim, a maioria dos fisiologistas chegou a acreditar que ela tivesse pequeno papel no controle vascular. Contudo, experimentos demonstraram que a concentração de vasopressina no sangue circulante após hemorragia grave pode aumentar o suficiente para elevar a pressão arterial por até 60 mmHg. Em muitos casos, esse aumento pode isoladamente normalizar, de modo quase total a pressão arterial.

A vasopressina tem a função principal de aumentar muito a reabsorção de água pelos túbulos renais de volta para o sangue (discutido no Cap. 28) e assim auxiliar no controle do volume de líquido corporal. Esse é o motivo pelo qual esse hormônio é também chamado de *hormônio antidiurético.*

## Agentes Vasodilatadores

**Bradicinina.** Diversas substâncias chamadas *cininas* provocam intensa vasodilatação quando formadas no sangue e nos líquidos teciduais de alguns órgãos.

As cininas são pequenos polipeptídeos clivados por enzimas proteolíticas das alfa2-globulinas, no plasma ou nos líquidos teciduais. Enzima proteolítica com importância especial para esse propósito é a *calicreína*, presente no sangue e nos líquidos teciduais em forma inativa. Ela é ativada pela maceração do sangue, por inflamação tecidual ou por outros efeitos químicos ou físicos semelhantes no sangue ou nos tecidos. Ao ser ativada, a calicreína age imediatamente sobre a alfa2-globulina, liberando a cinina chamada *calidina* que é então convertida por enzimas teciduais em *bradicinina*. Uma vez formada, a bradicinina persiste por apenas alguns minutos, pois ela é inativada pela enzima *carboxipeptidase* ou pela *enzima conversora*, a mesma que desempenha papel essencial na ativação da angiotensina, como discutido no Capítulo 19. A calicreína ativada é destruída por um *inibidor de calicreína*, também presente nos líquidos corporais.

A bradicinina provoca intensa *dilatação arteriolar* e *aumento da permeabilidade capilar*. Por exemplo, a injeção de *1 micrograma* de bradicinina na artéria braquial de pessoa aumenta o fluxo sanguíneo do braço por seis vezes, e mesmo quantidades menores quando injetadas localmente nos tecidos podem provocar edema acentuado, resultante do aumento de tamanho dos poros capilares.

Existem razões para se acreditar que as cininas desempenham papéis especiais na regulação do fluxo sanguíneo e no extravasamento capilar de líquidos nos tecidos inflamados. Acredita-se também que a bradicinina tenha papel normal na regulação do fluxo sanguíneo da pele, bem como nas glândulas salivares e gastrointestinais.

**Histamina.** A histamina é liberada em praticamente todos os tecidos corporais se o tecido for lesado ou se tornar inflamado, ou se passar por reação alérgica. A maior parte da histamina deriva de *mastócitos* nos tecidos lesados e de *basófilos* no sangue.

A histamina exerce potente efeito vasodilatador nas arteríolas e, como a bradicinina, tem a capacidade de aumentar muito a porosidade capilar, permitindo o extravasamento de líquido e de proteínas plasmáticas para os tecidos. Em muitas condições patológicas, a intensa dilatação arteriolar e o aumento da porosidade capilar produzidos pela histamina fazem com que enorme quantidade de líquido extravase da circulação para os tecidos, causando edema. Os efeitos vasodilatadores locais e produtores de edema da histamina são especialmente proeminentes durante reações alérgicas, como discutidos no Capítulo 34.

## Controle Vascular por Íons e Outros Fatores Químicos

Muitos íons e outros fatores químicos diferentes podem dilatar ou contrair os vasos sanguíneos locais. A maioria tem pequena função na *regulação geral* da circulação, mas alguns efeitos específicos são:

1. Aumento da concentração de *íons cálcio* provoca *vasoconstrição*. Isso resulta do efeito geral do cálcio de estimular a contração do músculo liso, como discutido no Capítulo 8.
2. Aumento da concentração de *íons potássio*, dentro da variação fisiológica, provoca *vasodilatação*. Isso resulta da capacidade dos íons potássio de inibir a contração do músculo liso.
3. Aumento da concentração de *íons magnésio* provoca *intensa vasodilatação* porque os íons magnésio inibem a contração do músculo liso.
4. Aumento da concentração de *íons hidrogênio* (diminuição do pH) provoca a dilatação das arteríolas. Ao contrário, a ligeira diminuição da concentração de íons hidrogênio provoca constrição arteriolar.
5. Os *ânions* com efeitos significativos sobre os vasos sanguíneos são o *acetato* e o *citrato*, e ambos provocam graus leves de vasodilatação.
6. *Aumento da concentração de dióxido de carbono* provoca vasodilatação moderada na maioria dos tecidos, mas vasodilatação acentuada no cérebro. Além disso,

o dióxido de carbono no sangue agindo sobre o centro vasomotor do cérebro exerce intenso efeito indireto, transmitido pelo sistema nervoso vasoconstritor simpático, causando vasoconstrição generalizada em todo o corpo.

**Grande Parte dos Vasodilatadores e Vasoconstritores Exerce Pouco Efeito a Longo Prazo no Fluxo Sanguíneo, a Menos que Alterem a Intensidade Metabólica dos Tecidos.** Na maioria dos casos, o fluxo sanguíneo tecidual e o débito cardíaco (a soma do fluxo em todos os tecidos do corpo) não são substancialmente alterados, exceto por um dia ou dois em estudos experimentais, quando há infusão crônica de grandes quantidades de vasoconstritores potentes, tais como angiotensina II ou vasodilatadores, como a bradicinina. Por que o fluxo sanguíneo não é alterado significativamente na maioria dos tecidos, mesmo na presença de grandes quantidades dessas substâncias vasoativas?

Para responder essa questão, devemos retornar para um dos princípios fundamentais da função circulatória que discutimos antes — a capacidade de cada tecido de *autorregular* seu próprio fluxo sanguíneo de acordo com suas necessidades metabólicas e outras funções teciduais. A administração de vasoconstrictores potentes, tais como angiotensina II, pode causar diminuição transitória no fluxo sanguíneo e no débito cardíaco, mas normalmente tem pouco efeito a longo prazo se não alterar a intensidade metabólica dos tecidos. Da mesma forma, a maioria dos vasodilatadores causa apenas mudanças de curta duração no fluxo sanguíneo tecidual e no débito cardíaco se não alterar o metabolismo do tecido. Portanto, o fluxo sanguíneo é geralmente regulado de acordo com as necessidades específicas do tecido, desde que a pressão arterial seja adequada para perfusão desses tecidos.

## Referências


Adair TH: Growth regulation of the vascular system: an emerging roleevidence for adenosine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R283, 2005.

Campbell WB, Falck JR: Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors? *Hypertension* 49:590, 2007.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.

Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al: Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on, *Hypertension* 52:452, 2008.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9:669, 2003.

Folkman J: Angiogenesis, *Annu Rev Med* 57:1, 2006.

Folkman J: Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 6:273, 2007.

Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 34:13, 1972.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):S258, 1999.

Heerkens EH, Izzard AS, Heagerty AM: Integrins, vascular remodeling, and hypertension, *Hypertension* 49:1, 2007.

Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282:R1280, 2002.

Hodnett BL, Hester RL: Regulation of muscle blood flow in obesity, *Microcirculation* 14:273, 2007.

Horowitz A, Simons M: Branching morphogenesis, *Circ Res* 103:784, 2008.

Humphrey JD: Mechanisms of arterial remodeling in hypertension: coupled roles of wall shear and intramural stress, *Hypertension* 52:195, 2008.

Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, et al: Angiogenesis in brain tumours, *Nat Rev Neurosci* 8:610, 2007.

Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM: Chemokines as mediators of neovascularization, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1928, 2008.

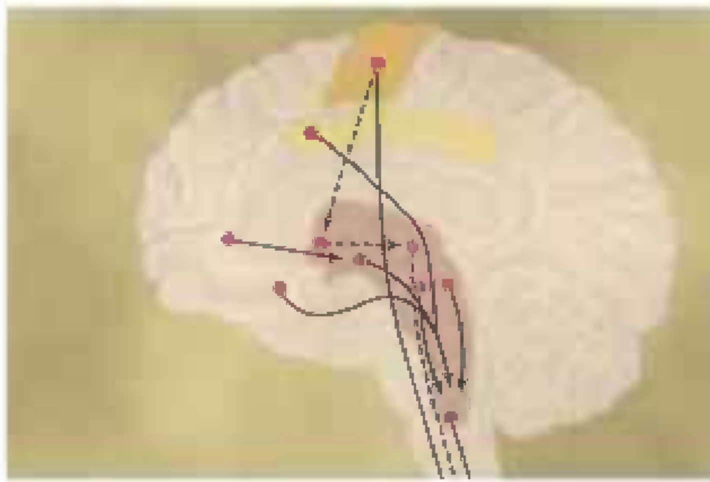
Renkin EM: Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: Renkin EM, Michel CC (eds): Handbook of Physiology, Sec. 2, Vol. IV. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p 627.

Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 82:131, 2002.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 18

# Regulação Nervosa da Circulação e o Controle Rápido da Pressão Arterial



## Regulação Nervosa da Circulação

Como discutido no Capítulo 17, o ajuste do fluxo sanguíneo nos tecidos e órgãos do corpo ocorre em sua maior parte por meio de mecanismos locais de controle. Discutiremos neste capítulo que o controle nervoso da circulação tem funções mais globais, como a redistribuição do fluxo sanguíneo para diferentes áreas do corpo, aumentando ou diminuindo a atividade de bombeamento do coração, e realizando o controle muito rápido da pressão arterial sistêmica.

O controle nervoso da circulação é feito quase inteiramente por meio do *sistema nervoso autônomo*. O funcionamento total desse sistema é apresentado no Capítulo 60, e esse tópico foi também introduzido no Capítulo 17. Para a presente discussão, consideraremos as características anatômicas e funcionais específicas adicionais, o que será feito a seguir.

### Sistema Nervoso Autônomo

O componente mais importante de longe do sistema nervoso autônomo na regulação da circulação é certamente o *sistema nervoso simpático*. O *sistema nervoso parassimpático*, no entanto, contribui de modo importante para a regulação da função cardíaca, como descreveremos adiante, neste capítulo.

**Sistema Nervoso Simpático.** A Figura 18-1 mostra a anatomia do controle circulatório pelo sistema nervoso simpático. Fibras nervosas vasomotoras simpáticas saem da medula espinhal pelos nervos espinhais torácicos e pelo primeiro ou dois primeiros nervos lombares. A seguir, passam imediatamente para as *cadeias simpáticas*, situadas nos dois lados da coluna vertebral. Daí, seguem para a circulação por meio de duas vias: (1) por *nervos simpáticos* específicos que inervam principalmente a vasculatura das vísceras intestinais e do coração, como mostrado no lado direito da Figura 18-1, e (2) quase imediatamente para os segmentos periféricos dos *nervos espinhais*, distribuídos para a vasculatura das áreas periféricas. As vias precisas dessas fibras na medula espinhal e nas cadeias simpáticas são discutidas no Capítulo 60.

**Inervação Simpática dos Vasos Sanguíneos.** A Figura 18-2 mostra a distribuição das fibras nervosas simpáticas para os vasos sanguíneos, demonstrando que na maioria dos tecidos todos os vasos, *exceto* os capilares, são inervados. Os esfíncteres pré-capilares e metarteríolas são inervados em alguns tecidos como nos vasos sanguíneos mesentéricos, embora sua inervação simpática não seja em geral tão densa como nas pequenas artérias, arteríolas e veias.

A inervação das *pequenas artérias* e das *arteríolas* permite a estimulação simpática para aumentar a *resistência* ao fluxo sanguíneo e, portanto, *diminuir* a velocidade do fluxo pelos tecidos.

A inervação dos vasos maiores, em particular das *veias*, torna possível para a estimulação simpática *diminuir* seu volume. Isso pode impulsionar o sangue para o coração e assim ter um papel importante na regulação do bombeamento cardíaco, como explicaremos adiante neste e nos capítulos subsequentes.

**Fibras Nervosas Simpáticas para o Coração.** As fibras simpáticas também se dirigem diretamente para o coração, como mostrado na Figura 18-1 e discutido também no Capítulo 9. É importante lembrar que a estimulação simpática aumenta acentuadamente a atividade cardíaca, tanto pelo aumento da frequência cardíaca quanto pelo aumento da força e do volume de seu bombeamento.

**Controle Parassimpático da Função Cardíaca, Especialmente a Frequência Cardíaca.** Embora o sistema nervoso parassimpático seja extremamente importante para muitas outras funções autônomas do corpo, como o controle das múltiplas ações gastrintestinais, ele desempenha apenas papel secundário na regulação da função vascular na maioria dos tecidos. Seu efeito circulatório mais importante é o controle da frequência cardíaca pelas *fibras nervosas parassimpáticas* para o coração nos *nervos vagos*, representados na Figura 18-1 pela linha vermelha tracejada que parte do bulbo diretamente para o coração.

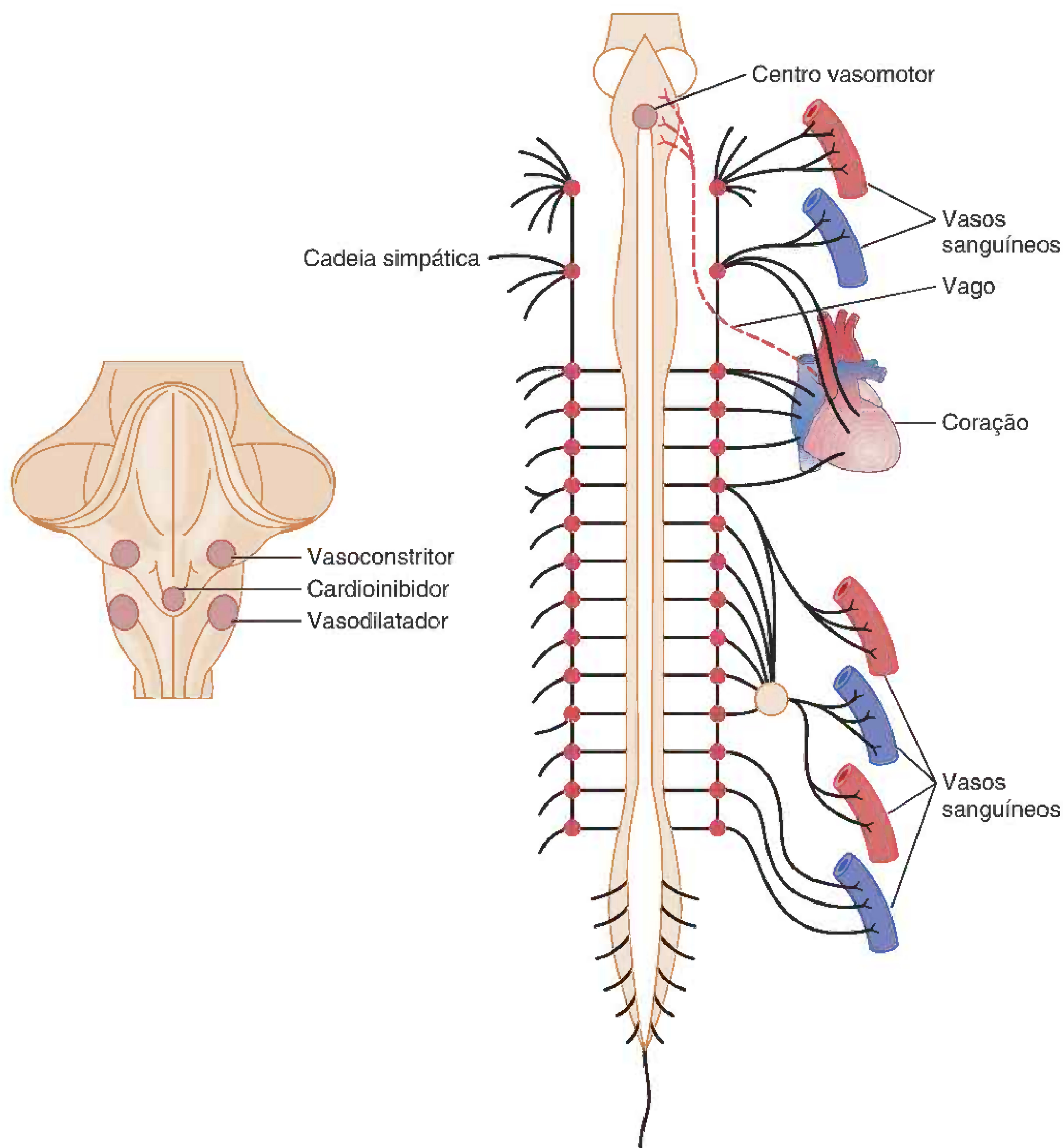



**Figura 18-1** Anatomia do *controle nervoso simpático* da circulação. A linha vermelha tracejada representa o nervo vago, que leva *sinais parassimpáticos* para o coração.

Os efeitos da estimulação parassimpática sobre a função cardíaca foram discutidos de forma detalhada no Capítulo 9. Essa estimulação provoca principalmente acentuada *diminuição* da frequência cardíaca e redução ligeira da contratilidade do músculo cardíaco.

## Sistema Vasoconstritor Simpático e seu Controle pelo Sistema Nervoso Central

Os nervos simpáticos contêm inúmeras *fibras nervosas vasoconstritoras* e apenas algumas fibras vasodilatadoras. As fibras vasoconstritoras estão distribuídas para todos os segmentos da circulação, embora mais para alguns tecidos que outros. O efeito vasoconstritor simpático é especialmente intenso nos rins, nos intestinos, no baço e na pele, e muito menos potente no músculo esquelético e no cérebro.

**Centro Vasomotor no Cérebro e seu Controle pelo Sistema Vasoconstritor.** A área bilateral referida como *centro vasomotor* está situada no bulbo, em sua substância reticular e no terço inferior da ponte, como mostrado nas Figuras 18-1 e 18-3. Esse centro transmite impulsos parassimpáticos por meio dos nervos vagos até o coração, e impulsos simpáticos, pela medula espinhal e pelos nervos simpáticos periféricos, para praticamente todas as artérias, arteríolas e veias do corpo.

Embora a organização completa do centro vasomotor ainda seja incerta, foi possível demonstrar por experimentos algumas de suas áreas importantes:

1. *Área vasoconstritora* bilateral, situada nas partes anterolaterais do bulbo superior. Os neurônios que se originam dessa área distribuem suas fibras por todos os níveis da medula espinhal, onde excitam os neurônios vasoconstritores pré-ganglionares do sistema nervoso simpático.
2. *Área vasodilatadora* bilateral, situada nas partes anterolaterais da metade inferior do bulbo. As fibras desses neurônios se projetam para cima, até a área vasoconstritora descrita; elas inibem sua atividade vasoconstritora, causando assim vasodilatação.

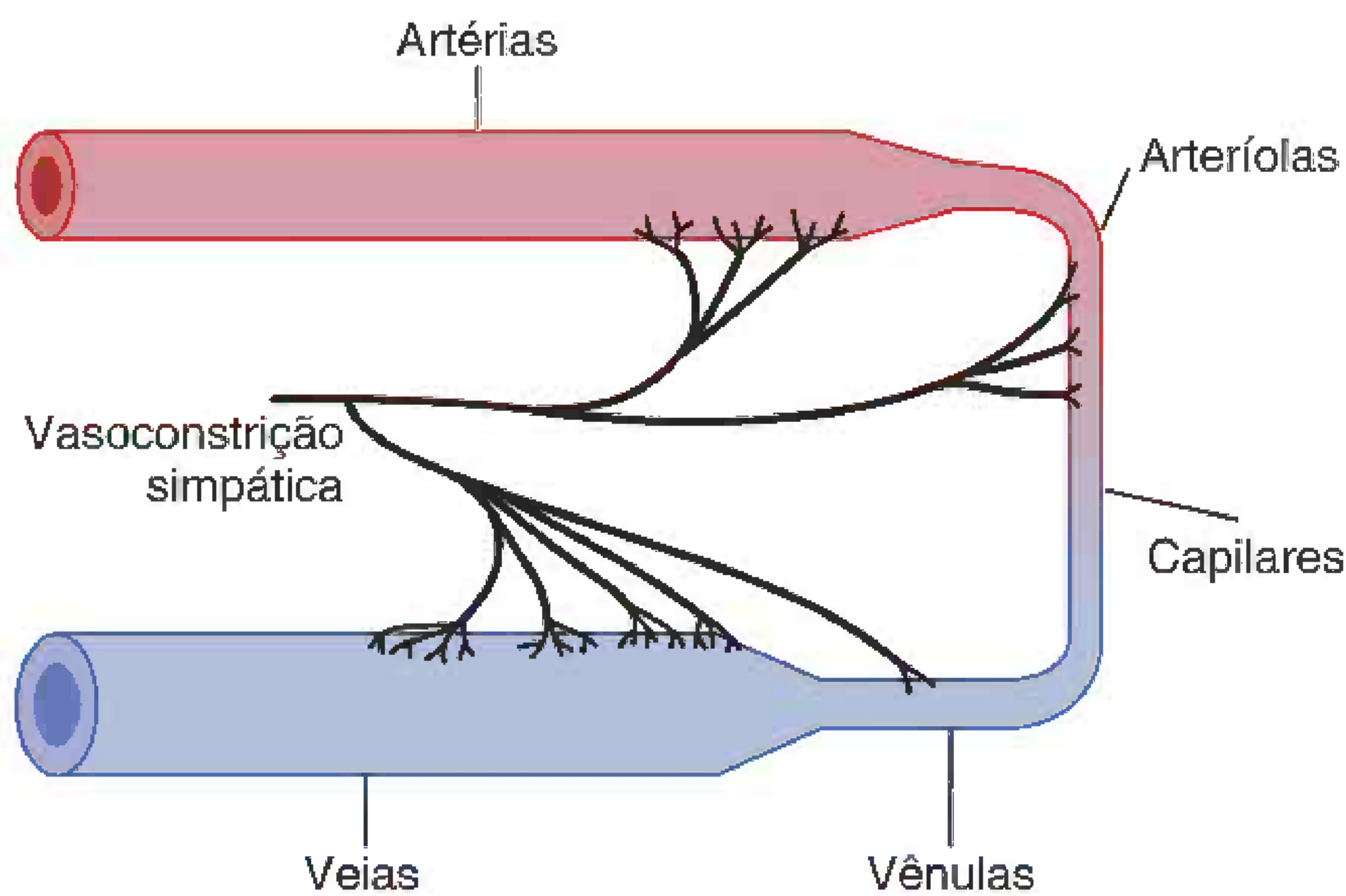



**Figura 18-2** Inervação simpática da circulação sistêmica.

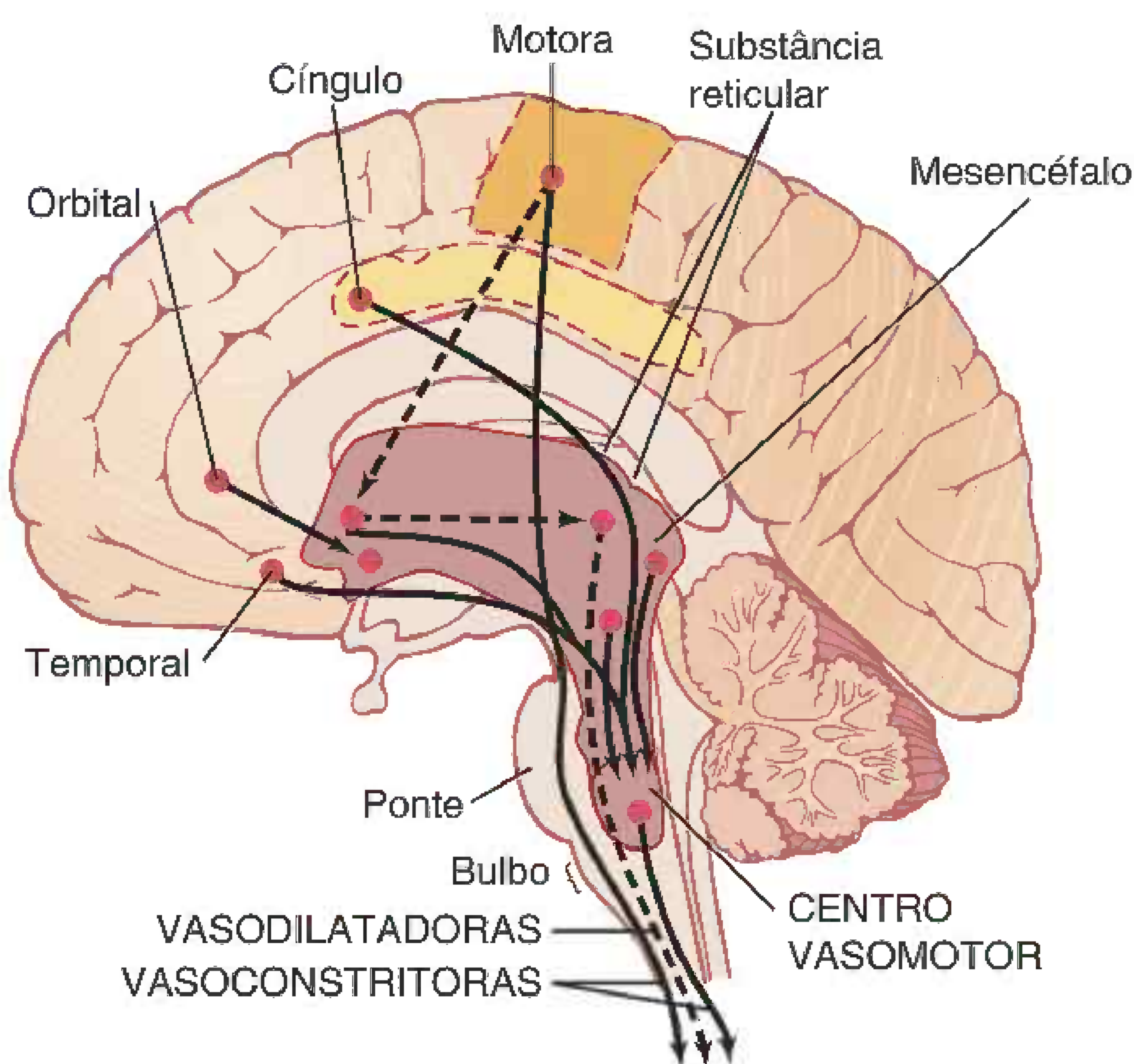



**Figura 18-3** Áreas do cérebro com participação importante na regulação nervosa da circulação. As *linhas tracejadas* representam vias inibitórias.

3. *Área sensorial* bilateral situada no *trato solitário*, nas porções posterolaterais do bulbo e da ponte inferior. Os neurônios dessa área recebem sinais nervosos sensoriais do sistema circulatório, principalmente por meio dos *nervos vago* e *glossofaríngeo*, e seus sinais ajudam a controlar as atividades das áreas vasoconstritora e vasodilatadora do centro vasomotor, realizando assim o controle "reflexo" de muitas funções circulatórias. Exemplo é o reflexo barorreceptor para o controle da pressão arterial que descreveremos adiante, neste capítulo.

**A Constrição Parcial Contínua dos Vasos Sanguíneos É Normalmente Causada pelo Tônus Vasoconstritor Simpático.** Em condições normais, a área vasoconstritora do centro vasomotor transmite continuamente sinais para as fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas em todo o corpo, provocando a despolarização repetitiva dessas fibras, com frequência de cerca de meio a dois impulsos por segundo. Essa despolarização contínua é referida como *tônus vasoconstritor simpático*. Esses impulsos normalmente mantêm o estado parcial de contração dos vasos sanguíneos, chamado *tônus vasomotor*.

A Figura 18-4 demonstra o significado do tônus vasoconstritor. No experimento dessa figura, foi administrada anestesia espinhal total do animal, que bloqueou toda a transmissão dos impulsos nervosos simpáticos da medula para a periferia. Como resultado, a pressão arterial caiu de 100 para 50 mmHg, demonstrando o efeito da perda do tônus vasoconstritor em todo o corpo. Alguns minutos depois, uma pequena quantidade do hormônio norepinefrina foi injetada no sangue (a norepinefrina é a principal substância hormonal vasoconstritora secretada pelas terminações das fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas em todo o corpo). Quando o hormônio injetado foi transportado pelo sangue para os vasos sanguíneos, estes novamente se contraíram e a pressão arterial aumentou até nível ainda maior que o normal durante 1 a 3 minutos, até a degradação da norepinefrina.

**Controle da Atividade Cardíaca pelo Centro Vasomotor.** O centro vasomotor ao mesmo tempo em que controla a constrição vascular regula também a atividade cardíaca. Suas porções *laterais* transmitem impulsos excitatórios por meio das fibras nervosas simpáticas para o coração, quando há necessidade de elevar a frequência cardíaca e a contratilidade. Por sua vez, quando é necessário reduzir o bombeamento cardíaco, a porção *medial* do centro vasomotor envia sinais para os *núcleos dorsais dos nervos vagos* adjacentes, que então transmitem impulsos parassimpáticos pelos nervos vagos para o coração, diminuindo a frequência cardíaca e a contratilidade. Dessa forma, o centro vasomotor pode aumentar ou diminuir a atividade cardíaca. A frequência e a força da contração cardíaca aumentam quando ocorre vasoconstrição e diminuem quando esta é inibida.

**Controle do Centro Vasomotor por Centros Nervosos Superiores.** Grande número de pequenos neurônios situados ao longo da *substância reticular* da *ponte, do mesencéfalo* e *do diencéfalo* pode excitar ou inibir o centro vasomotor. Essa substância reticular é representada, na Figura 18-3, pela região de coloração rosa. Em geral, os neurônios nas partes mais laterais e superiores da substância reticular provocam excitação, enquanto as porções mais mediais e inferiores causam inibição.

O *hipotálamo* tem participação especial no controle do sistema vasoconstritor, por poder exercer potentes efeitos excitatórios ou inibitórios sobre o centro vasomotor. As *porções posterolaterais* do hipotálamo causam principalmente excitação, enquanto a *porção anterior* pode causar excitação ou inibição leves, de acordo com a parte precisa do hipotálamo anterior que é estimulada.

Muitas partes do *córtex cerebral* também podem excitar ou inibir o centro vasomotor. A estimulação do *córtex motor*, por exemplo, excita o centro vasomotor por meio de impulsos descendentes transmitidos para o hipo-

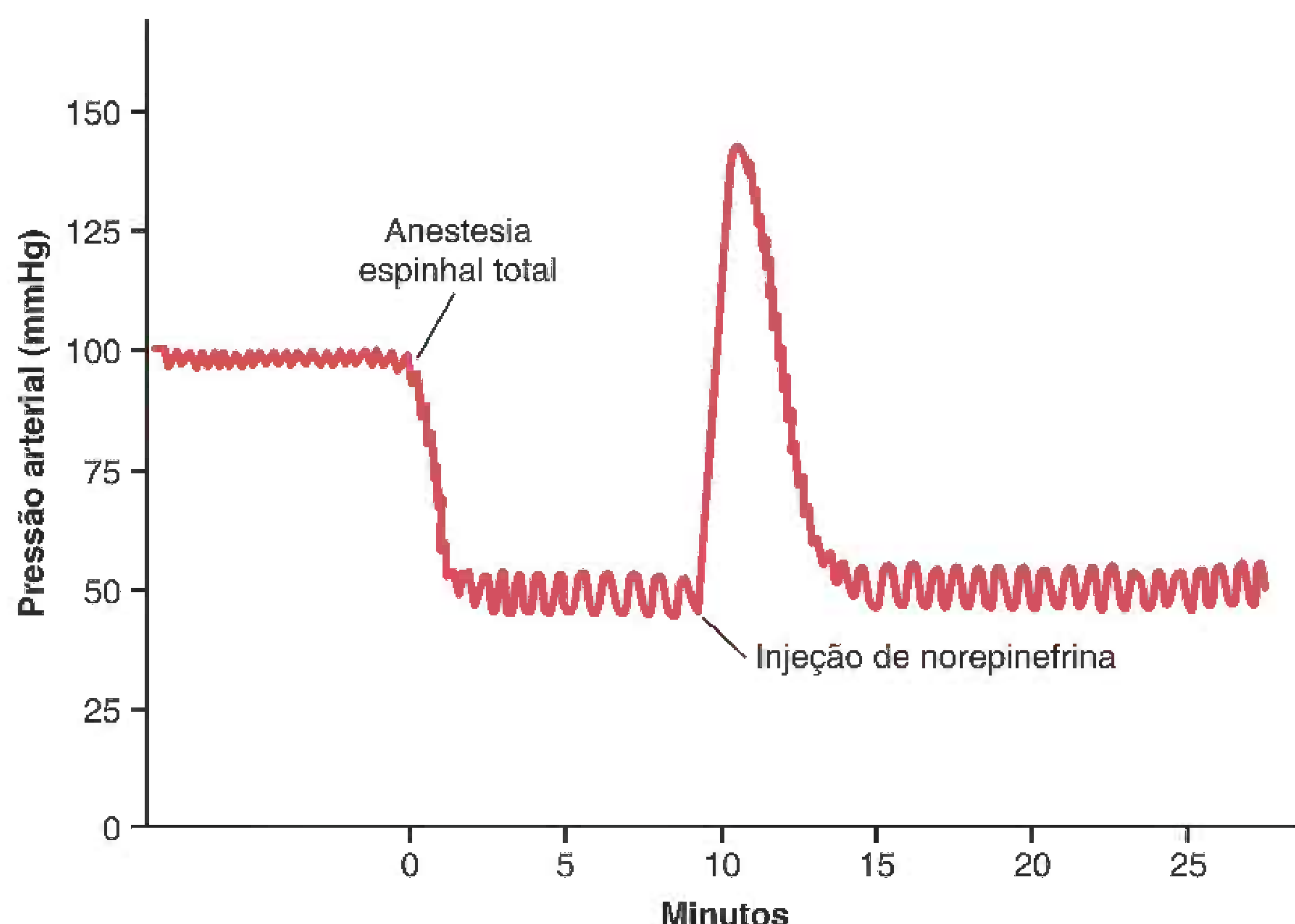



**Figura 18-4** Efeito da anestesia espinhal total sobre a pressão arterial, mostrando a acentuada redução na pressão resultante da perda do "tônus vasomotor".

tálamo, e então para o centro vasomotor. Além disso, a estimulação do *lobo temporal anterior*, das *áreas orbitais do córtex frontal*, da *parte anterior do giro cingulado*, da *amígdala*, do *septo* e do *hipocampo* pode excitar ou inibir o centro vasomotor, dependendo das regiões estimuladas precisas dessas áreas e da intensidade do estímulo. Assim, diversas áreas basais dispersas pelo encéfalo podem afetar profundamente a função cardiovascular.

**Norepinefrina — A Substância Transmissora da Vasoconstrição Simpática.** A substância secretada pelas terminações dos nervos vasoconstritores consiste quase inteiramente em norepinefrina, que age diretamente sobre os *receptores alfa-adrenérgicos* da musculatura vascular lisa, causando vasoconstrição, como discutido no Capítulo 60.

**Medulas Adrenais e sua Relação com o Sistema Vasoconstritor Simpático.** Ao mesmo tempo em que os impulsos simpáticos são transmitidos para os vasos sanguíneos, também o são para as medulas adrenais, provocando a *secreção tanto de epinefrina quanto de norepinefrina no sangue circulante.* Esses dois hormônios são transportados pela corrente sanguínea para todas as partes do corpo, onde agem de modo direto sobre todos os vasos sanguíneos, causando geralmente vasoconstrição. Em alguns tecidos, a epinefrina provoca vasodilatação, já que ela também tem um efeito estimulador "beta"-adrenérgico que dilata os vasos em vez de contraí-los, como discutido no Capítulo 60.

**Sistema *Vasodilatador* Simpático e seu Controle pelo Sistema Nervoso Central.** Os nervos simpáticos para os músculos esqueléticos contêm fibras *vasodilatadoras* além das constritoras. Em alguns animais, como o gato, essas fibras dilatadoras liberam em suas terminações *acetilcolina*, e não norepinefrina, embora se acredite que nos primatas o efeito vasodilatador seja causado pela epinefrina, que excita os receptores beta-adrenérgicos na vasculatura muscular.

A via de controle pelo sistema nervoso central do sistema vasodilatador é demonstrada pelas linhas tracejadas na Figura 18-3. A principal área do cérebro que controla esse sistema é o *hipotálamo anterior.*

**A Possível Insignificância do Sistema Vasodilatador Simpático.** Existem dúvidas sobre a importância da participação do sistema vasodilatador simpático no controle da circulação nos seres humanos porque o bloqueio completo dos nervos simpáticos para os músculos praticamente não afeta a capacidade desses músculos de controlar o próprio fluxo sanguíneo em resposta às suas necessidades. Ainda assim, alguns experimentos sugerem que o sistema vasodilatador simpático provoca a vasodilatação inicial nos músculos esqueléticos no início do exercício, para permitir o *aumento antecipatório do fluxo sanguíneo* antes mesmo que os músculos precisem de nutrientes adicionais.

**Desmaio Emocional — Síncope Vasovagal.** Reação vasodilatadora particularmente interessante ocorre em pessoas que apresentam intensos distúrbios emocionais que provocam desmaio. Nesse caso, o sistema vasodilatador muscular fica ativado, e ao mesmo tempo o centro vagal cardioinibitório transmite fortes sinais para o coração, diminuindo de modo acentuado a frequência cardíaca. A pressão arterial cai rapidamente, o que reduz o fluxo sanguíneo para o cérebro, fazendo com que o indivíduo perca a consciência. Esse efeito global é chamado de *síncope vasovagal.* O desmaio emocional se inicia com pensamentos perturbadores no córtex cerebral. A via segue então provavelmente para o centro vasodilatador do hipotálamo anterior, próximo aos centros vagais do bulbo, para o coração, pelos nervos vagos e também pela medula espinhal, para os nervos *simpáticos vasodilatadores* dos músculos.

## O Papel do Sistema Nervoso no Controle Rápido da Pressão Arterial

Uma das mais importantes funções do controle nervoso da circulação é sua capacidade de causar aumentos rápidos da pressão arterial. Para isso, todas as funções vasoconstritoras e cardioaceleradoras do sistema nervoso simpático são estimuladas simultaneamente. Ao mesmo tempo, ocorre a inibição recíproca de sinais inibitórios parassimpáticos vagais para o coração. Assim, ocorrem a um só tempo três importantes alterações, cada uma ajudando a elevar a pressão arterial. Essas alterações são as seguintes:

1. *A grande maioria das arteríolas da circulação sistêmica se contrai,* o que aumenta muito a resistência periférica total, aumentando assim a pressão arterial.
2. *As veias em especial se contraem fortemente (embora os outros grandes vasos da circulação também o façam),* o que desloca sangue para fora dos grandes vasos sanguíneos periféricos, em direção ao coração, aumentando o volume nas câmaras cardíacas. O estiramento do coração então aumenta intensamente a força dos batimentos, bombeando maior quantidade de sangue, o que também eleva a pressão arterial.
3. Por fim, *o próprio coração é diretamente estimulado pelo sistema nervoso autônomo, aumentando ainda mais o bombeamento cardíaco.* Grande parte desse aumento é provocada pela elevação da frequência cardíaca que às vezes atinge valor três vezes maior que o normal. Além disso, sinais nervosos simpáticos exercem efeito direto importante, aumentando a força contrátil do músculo cardíaco, o que também aumenta a capacidade do coração de bombear maiores volumes de sangue. Durante estimulação simpática intensa, o coração pode bombear cerca de duas vezes mais sangue que nas condições normais, o que contribui ainda mais para a elevação aguda da pressão arterial.

**Rapidez do Controle Nervoso da Pressão Arterial.** Característica especialmente importante do controle nervoso da pressão arterial é a rapidez de sua resposta, que se inicia em poucos segundos e com frequência duplica a pressão em 5 a 10 segundos. Ao contrário, a inibição súbita da estimulação cardiovascular nervosa pode reduzir a pressão arterial até a metade da normal em 10 a 40 segundos. Portanto, o controle nervoso da pressão arterial é certamente o mais rápido de todos os mecanismos de controle pressórico.

### Aumento da Pressão Arterial Durante o Exercício Muscular e Outras Formas de Estresse

Exemplo importante da capacidade do sistema nervoso de aumentar a pressão arterial é o aumento da pressão que ocorre durante o exercício muscular. Durante o exercício intenso, os músculos requerem fluxo sanguíneo muito aumentado. Parte desse aumento resulta de vasodilatação local, causada pela intensificação do metabolismo das células musculares, como explicado no Capítulo 17. Aumento adicional resulta da elevação simultânea da pressão arterial em toda a circulação, causada pela estimulação simpática durante o exercício. Quando o exercício é vigoroso, a pressão arterial quase sempre se eleva por cerca de 30% a 40%, o que aumenta o fluxo sanguíneo para quase o dobro.

O aumento da pressão arterial durante o exercício resulta, em sua maior parte, do seguinte efeito: ao mesmo tempo em que as áreas motoras do cérebro são ativadas para produzir o exercício, a maior parte do sistema de ativação reticular do tronco cerebral é também ativada, aumentando de forma acentuada a estimulação das áreas vasoconstritoras e cardioaceleradoras do centro vasomotor. Esses efeitos aumentam instantaneamente a pressão arterial para se adequar à maior atividade muscular.

Em muitos outros tipos de estresse além do exercício muscular pode ocorrer elevação na pressão. Por exemplo, durante o medo extremo, a pressão arterial às vezes aumenta até 75 a 100 mmHg, em poucos segundos. Essa é a chamada *reação de alarme*, que gera um excesso de pressão arterial que pode suprir imediatamente o fluxo sanguíneo para os músculos do corpo que precisem responder de forma instantânea para fugir de algum perigo.

### Mecanismos Reflexos para a Manutenção da Pressão Arterial Normal

Além das funções do exercício e do estresse do sistema nervoso autônomo, para elevar a pressão arterial existem muitos mecanismos subconscientes especiais de controle nervoso que operam simultaneamente para manter a pressão arterial em seus valores normais ou próximos deles. Quase todos são *mecanismos reflexos de feedback negativo* que explicaremos nas próximas seções.

### O Sistema Barorreceptor de Controle da Pressão Arterial — Reflexos Barorreceptores

O *reflexo barorreceptor* é o mais conhecido dos mecanismos nervosos de controle da pressão arterial. Basicamente, esse reflexo é desencadeado por receptores de estiramento, referidos como *barorreceptores* ou *pressoreceptores*, localizados em pontos específicos das paredes de diversas grandes artérias sistêmicas. O aumento da pressão arterial estira os barorreceptores, fazendo com que transmitam sinais para o sistema nervoso central. Sinais de "*feedback*" são então enviados de volta pelo sistema nervoso autônomo para a circulação, reduzindo a pressão arterial até seu nível normal.

**Anatomia Fisiológica dos Barorreceptores e sua Inervação.** Os barorreceptores são terminações nervosas do tipo em buquê localizadas nas paredes das artérias; são estimuladas pelo estiramento. Nas paredes de praticamente todas as grandes artérias nas regiões torácica e cervical existem poucos barorreceptores; contudo, como mostrado na Figura 18-5, os barorreceptores são extremamente abundantes (1) na parede de cada artéria caró-

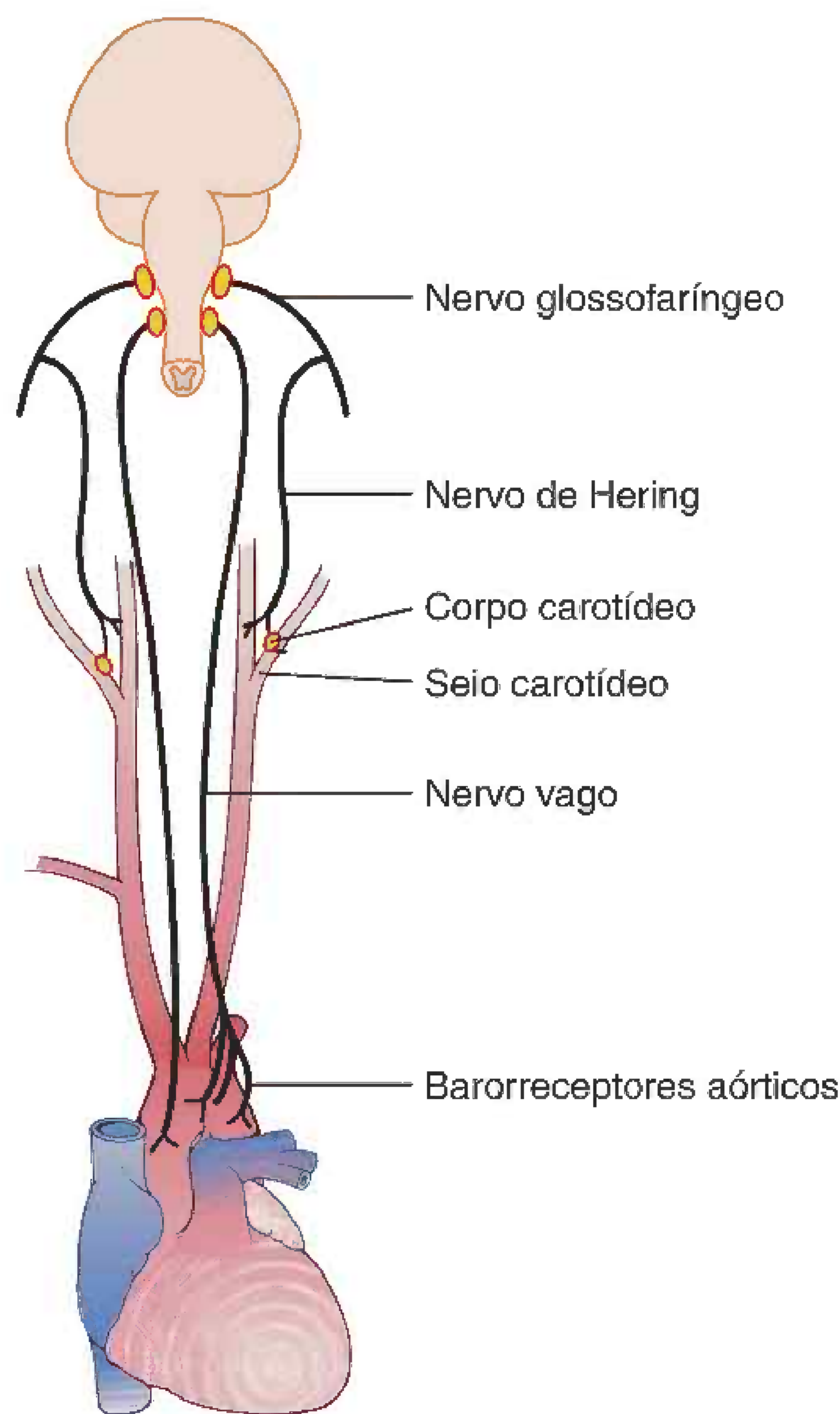



**Figura 18-5** O sistema barorreceptor de controle da pressão arterial.

tida interna, pouco acima da bifurcação carotídea, na área conhecida como *seio carotídeo* e (2) na parede do arco aórtico.

A Figura 18-5 mostra que os sinais dos "barorreceptores carotídeos" são transmitidos pelos *nervos de Hering* para os *nervos glossofaríngeos* na região cervical superior, e daí para o *trato solitário* na região bulbar do tronco encefálico. Sinais dos "barorreceptores aórticos" no arco da aorta são transmitidos pelos *nervos vagos* para o mesmo trato solitário do bulbo.

**Resposta dos Barorreceptores à Pressão Arterial.** A Figura 18-6 mostra o efeito de diferentes níveis de pressão arterial sobre a frequência dos impulsos pelo nervo de Hering do seio carotídeo. Note que os barorreceptores do seio carotídeo não são estimulados pelas pressões entre 0 e 50 a 60 mmHg, mas acima desses níveis respondem de modo progressivamente mais rápido, atingindo o máximo em torno de 180 mmHg. As respostas dos barorreceptores aórticos são semelhantes às dos receptores carotídeos, exceto pelo fato de operarem em geral em níveis de pressão arterial cerca de 30 mmHg mais elevados.

Note especialmente que na faixa normal de pressão em que operam de cerca de 100 mmHg, mesmo ligeira alteração da pressão causa forte variação do sinal do barorreflexo, reajustando a pressão arterial de volta ao normal. Assim, o mecanismo de *feedback* dos barorreceptores funciona com maior eficácia na faixa de pressão em que ele é mais necessário.

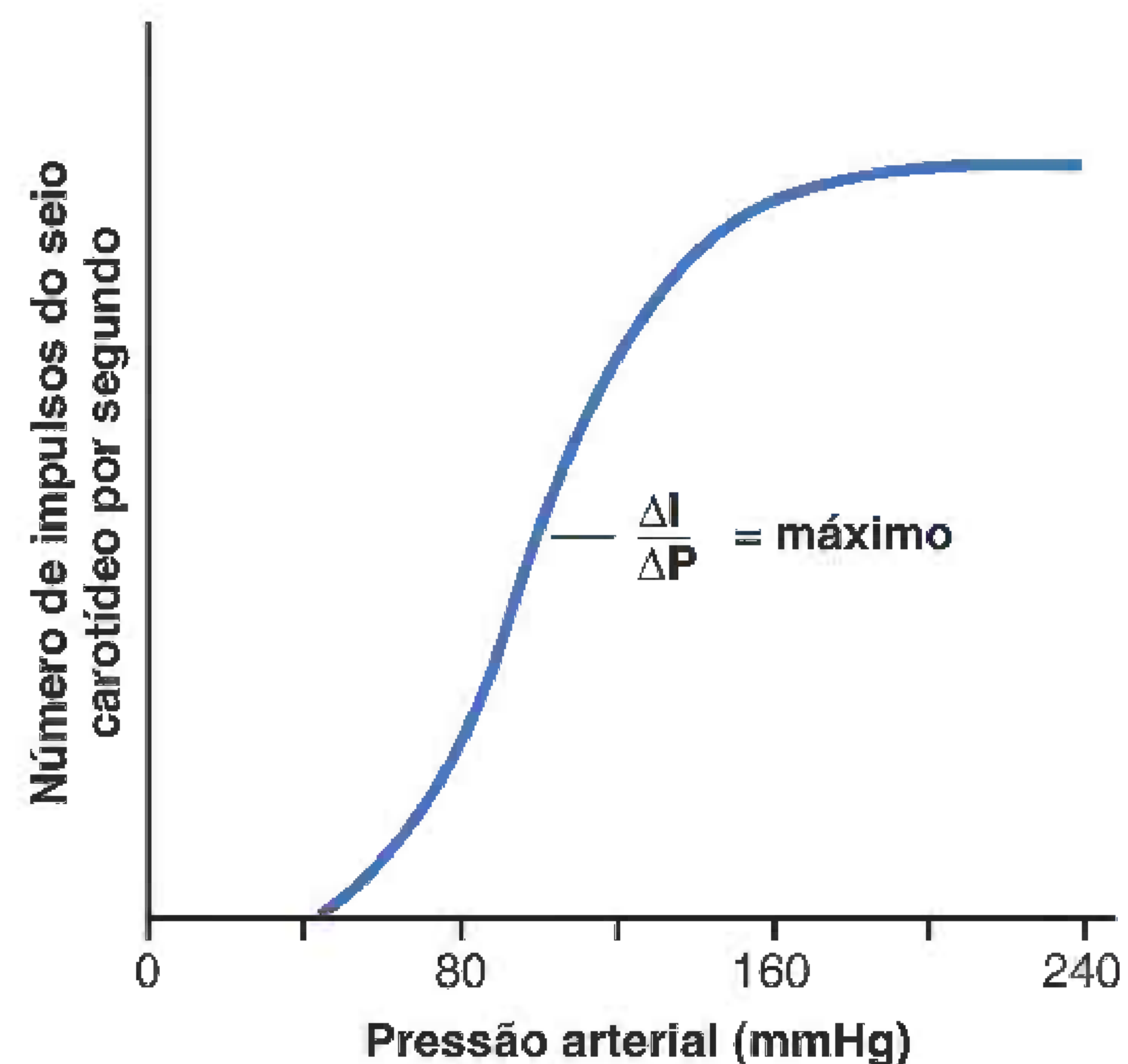



**Figura 18-6** Ativação dos barorreceptores em diferentes níveis de pressão arterial. ΔI, variação dos impulsos dos seios carotídeos por segundo; ΔP, variação da pressão arterial em mmHg.

Os barorreceptores respondem rapidamente às alterações da pressão arterial; de fato, a frequência dos impulsos aumenta em fração de segundo durante cada sístole e diminui novamente durante a diástole. Além disso, os barorreceptores *respondem com muito mais rapidez às variações da pressão* que à pressão estável, ou seja, se a pressão arterial média é de 150 mmHg, mas em dado momento aumentar rapidamente a frequência da transmissão de impulsos pode ser até duas vezes maior que quando a pressão está estacionária, em 150 mmHg.

**Reflexo Circulatório Desencadeado pelos Barorreceptores.** Depois que os sinais dos barorreceptores chegaram ao trato solitário do bulbo, sinais secundários *inibem o centro vasoconstritor* bulbar e *excitam o centro parassimpático vagal.* Os efeitos finais são (1) *vasodilatação* das veias e das arteríolas em todo o sistema circulatório periférico e (2) *diminuição da frequência cardíaca* e da *força da contração cardíaca*. Desse modo, a excitação dos barorreceptores por altas pressões nas artérias *provoca a diminuição reflexa da pressão arterial*, devido à redução da resistência periférica e do débito cardíaco. Ao contrário, a baixa pressão tem efeitos opostos, provocando a elevação reflexa da pressão de volta ao normal.

A Figura 18-7 demonstra uma típica alteração reflexa da pressão arterial, causada pela oclusão das duas artérias carótidas comuns. Isso reduz a pressão nos seios carotídeos, resultando na diminuição dos sinais dos barorreceptores e menor efeito inibitório sobre o centro vasomotor, que passa a ser então muito mais ativo que o normal, fazendo com que a pressão arterial aumente e permaneça elevada durante os 10 minutos em que as carótidas permanecem obstruídas. A remoção da oclusão permite que a pressão nos seios carotídeos se eleve, e o reflexo dos seios carotídeos provoca então a queda imediata da pressão aórtica até nível ligeiramente abaixo do normal, como supercompensação reflexa, seguida pelo retorno ao normal 1 minuto depois.

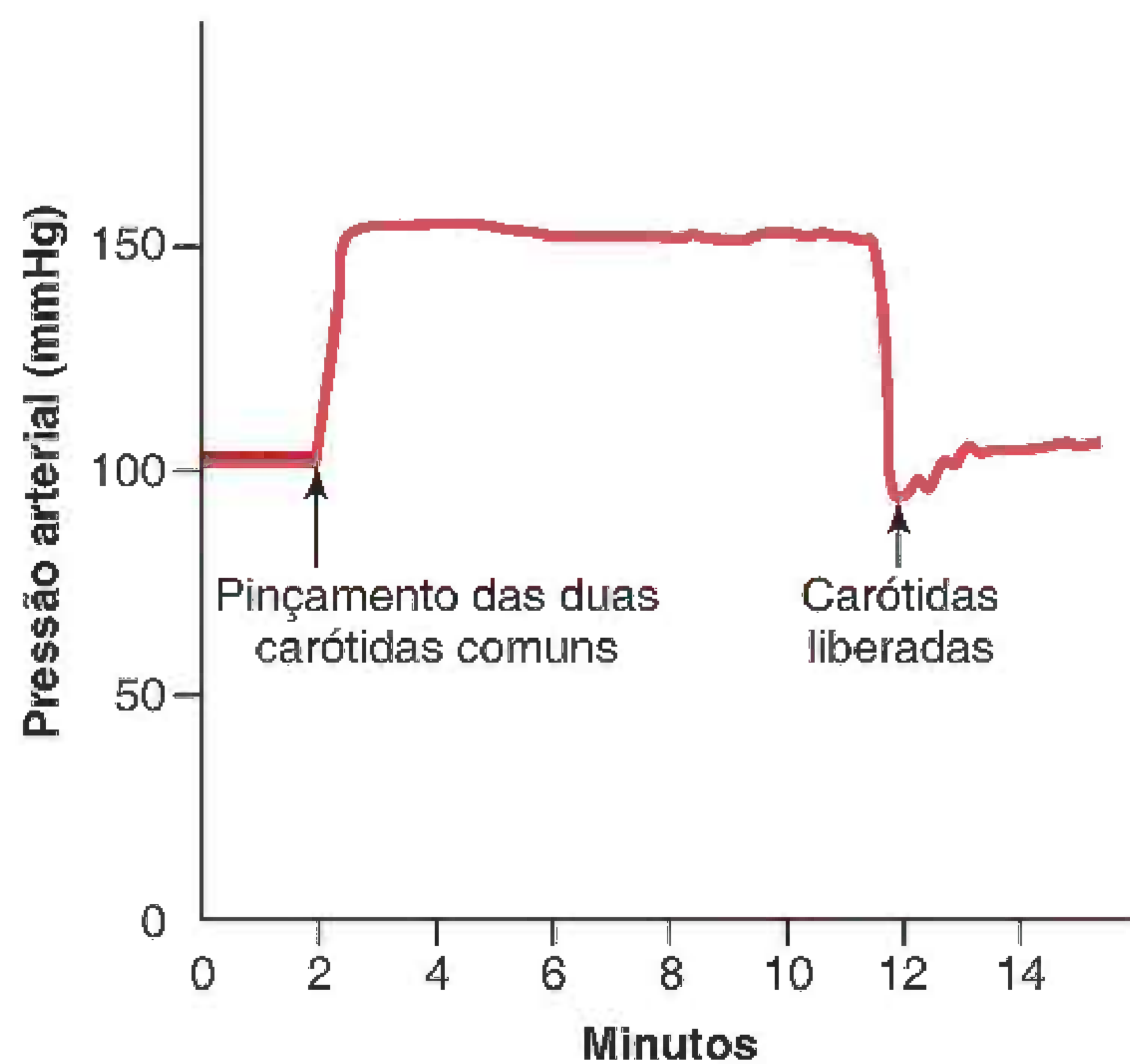



**Figura 18-7** Efeito reflexo típico do seio carotídeo sobre a pressão arterial aórtica, causado pelo pinçamento das duas artérias carótidas comuns (após vagotomia bilateral).

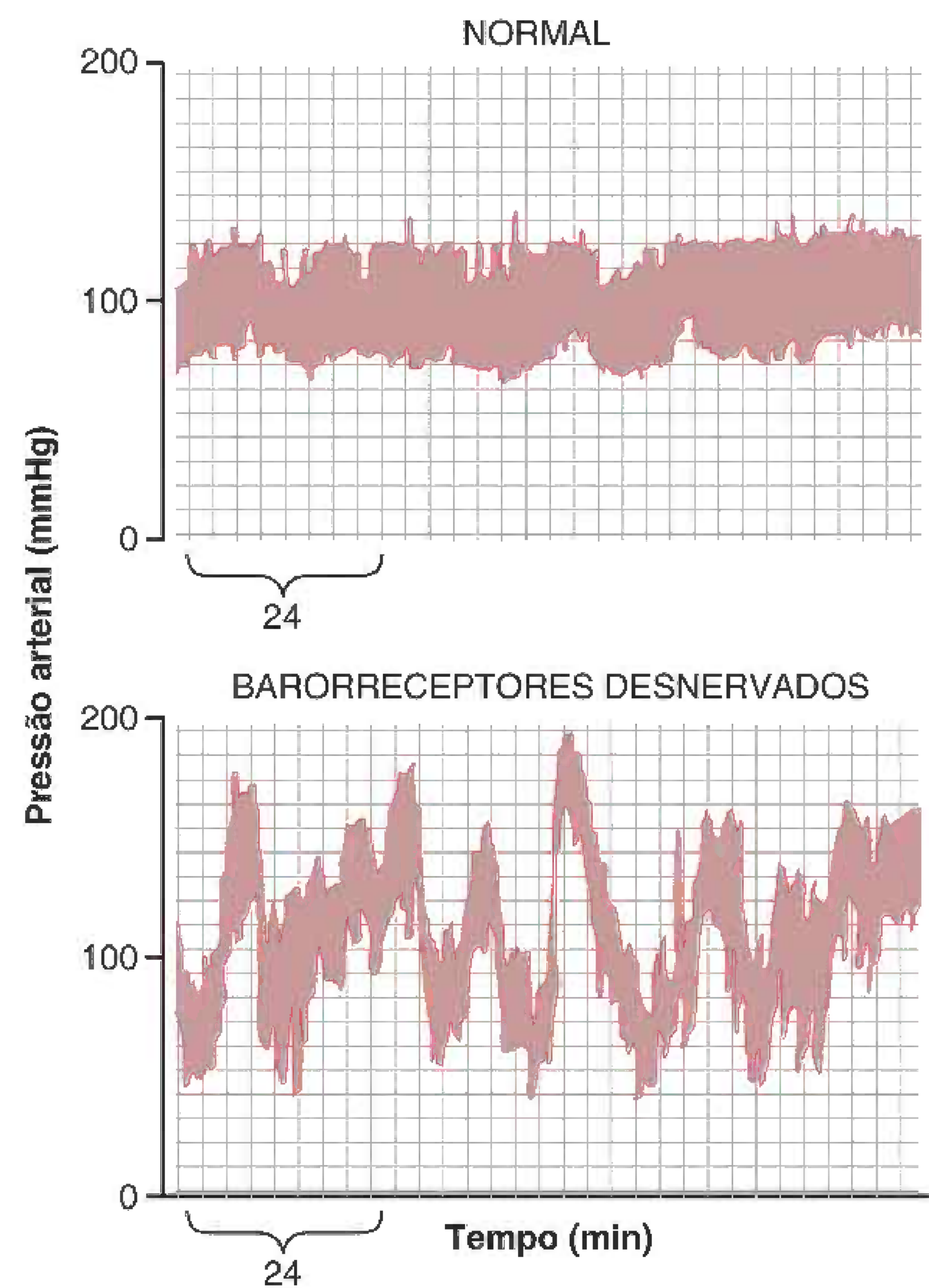



**Figura 18-8** Registro durante 2 horas da pressão arterial em cão normal (*acima*) e no mesmo cão (*abaixo*) várias semanas após a desnervação dos barorreceptores. (Redesenhada de Cowley, AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973. Com a permissão da American Heart Association, Inc.)

**Função dos Barorreceptores durante Variações da Postura Corporal.** A capacidade dos barorreceptores de manter a pressão arterial relativamente constante na parte superior do corpo é importante quando a pessoa fica em pé, após ter ficado deitada. Imediatamente após a mudança de posição, a pressão arterial, na cabeça e na parte superior do corpo, tende a diminuir, e a acentuada redução dessa pressão poderia provocar a perda da consciência. Contudo, a queda da pressão nos barorreceptores provoca reflexo imediato, resultando em forte descarga simpática em todo o corpo, o que minimiza a queda da pressão na cabeça e na parte superior do corpo.

**Função de "Tamponamento" Pressórico do Sistema de Controle dos Barorreceptores.** Como o sistema dos barorreceptores se opõe aos aumentos ou diminuições da pressão arterial, ele é chamado *sistema de tamponamento pressórico*, e os nervos dos barorreceptores são chamados *nervos tampões*.

A Figura 18-8 mostra a importância dessa função de tamponamento dos barorreceptores. A parte superior da figura mostra o registro da pressão arterial de cão normal durante 2 horas, e a parte inferior mostra o registro da pressão arterial de cão cujos nervos barorreceptores dos seios carotídeos e da aorta foram removidos. Note a extrema variabilidade da pressão do cão desnervado, causada por eventos simples durante o dia, tais como deitar, ficar em pé, excitação, alimentação, defecação e ruídos.

A Figura 18-9 mostra as distribuições da frequência da pressão arterial média, registrada durante 24 horas no cão normal e no desnervado. Note que, quando os barorreceptores estavam funcionando normalmente, a pressão arterial média permaneceu restrita à estreita faixa entre 85 e 115 mmHg, durante todo o dia — de fato, durante a maior parte do tempo ela se manteve exatamente em 100 mmHg. Ao contrário, após a desnervação dos barorreceptores, a curva de distribuição da frequência se alargou como a curva inferior da figura, demonstrando que a variação pressórica aumentou 2,5 vezes, muitas vezes caindo para 50 mmHg ou se elevando até 160 mmHg. Assim, é possível perceber a extrema variabilidade da pressão na ausência do sistema barorreceptor arterial.

Em resumo, a função primária do sistema barorreceptor arterial consiste em reduzir a variação minuto a minuto da pressão arterial para um terço da que seria se esse sistema não existisse.

**Os Barorreceptores São Importantes para a Regulação a Longo Prazo da Pressão Arterial?** Embora os barorreceptores arteriais executem controle rigoroso momento a momento da pressão arterial, sua importância na regulação a longo prazo é controversa. A razão pela qual os barorreceptores foram considerados por alguns fisiologistas relativamente pouco importantes na regulação crônica da pressão arterial consiste no fato de que eles tendem a se *reprogramar* para o nível de pressão ao qual estão expostos após 1 a 2 dias, isto é, se a pressão arterial se elevar do valor normal de 100 mmHg para 160 mmHg, de início ocorrerá descarga com frequência muito alta de impulsos. Dentro de alguns minutos, a frequência dos impulsos diminui consideravelmente para, em seguida, reduzir-se cada vez mais lentamente por 1 a 2 dias, ao final dos quais retorna quase ao normal, apesar da manutenção da pressão em 160 mmHg. Ao contrário, quando a pressão arterial cai para um nível muito baixo, os barorreceptores inicialmente não transmitem impulsos, mas de

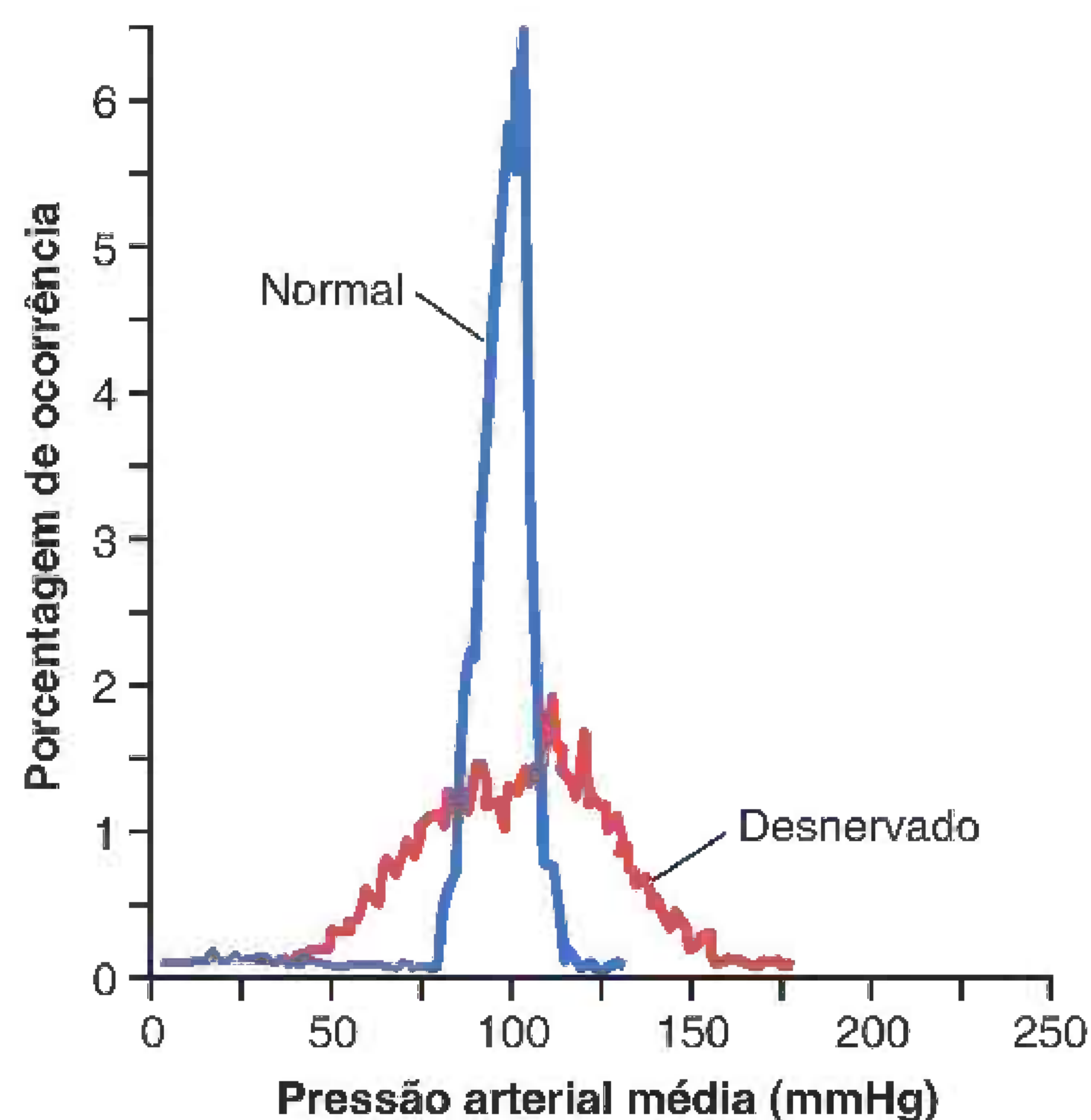



**Figura 18-9** Curvas de distribuição da frequência da pressão arterial, em período de 24 horas em cão normal e no mesmo cão várias semanas após desnervação dos barorreceptores. (Redesenhada de Cowley, AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973. Com a permissão da American Heart Association, Inc.)

modo gradual, ao longo de 1 a 2 dias, a frequência dos impulsos barorreceptores retorna ao nível de controle.

Essa "reprogramação" dos barorreceptores pode atenuar sua potência como sistema de controle para a correção de distúrbios que tendam a alterar a pressão arterial por períodos mais longos que poucos dias. Estudos experimentais, entretanto, sugeriram que os barorreceptores não se reprogramam de forma total, podendo assim contribuir para a regulação a longo prazo da pressão arterial, especialmente por influenciarem a atividade nervosa simpática nos rins. Por exemplo, durante elevações prolongadas na pressão arterial, os reflexos barorreceptores podem mediar diminuições da atividade nervosa simpática renal que promove a excreção aumentada de sódio e água, o que por sua vez causa diminuição gradual do volume sanguíneo e ajuda a restaurar a pressão ao normal. Assim, a regulação a longo prazo da pressão arterial média pelos barorreceptores necessita de interação com sistemas adicionais, principalmente com o sistema de controle rim-líquidos corporais-pressão (juntamente com seus mecanismos nervosos e hormonais), discutidos nos Capítulos 19 e 29.

**Controle da Pressão Arterial pelos Quimiorreceptores Carotídeos e Aórticos — Efeito da Falta de Oxigênio sobre a Pressão Arterial.** Existe um *reflexo quimiorreceptor*, intimamente associado ao sistema de controle pressórico barorreceptor, operando da mesma maneira que este, a não ser pelo fato da resposta ser desencadeada por *quimiorreceptores* em vez de por receptores de estiramento.

Os quimiorreceptores são células sensíveis à falta de oxigênio e ao excesso de dióxido de carbono e de íons hidrogênio. Eles estão situados em diversos pequenos *órgãos quimiorreceptores*, com dimensões de cerca de 2 milímetros (dois *corpos carotídeos* localizados na bifurcação de cada artéria carótida comum e geralmente um a três *corpos aórticos* adjacentes à aorta). Os quimiorreceptores excitam fibras nervosas que, junto com as fibras barorreceptoras, passam pelos nervos de Hering e pelos nervos vagos, dirigindo-se para o centro vasomotor do tronco encefálico.

Cada corpo carotídeo ou aórtico recebe abundante fluxo sanguíneo por meio de pequena artéria nutriente; assim, os quimiorreceptores estão sempre em íntimo contato com o sangue arterial. Quando a pressão arterial cai abaixo do nível crítico, os quimiorreceptores são estimulados porque a redução do fluxo sanguíneo provoca a redução dos níveis de oxigênio e o acúmulo de dióxido de carbono e de íons hidrogênio que não são removidos pela circulação.

Os sinais transmitidos pelos quimiorreceptores *excitam* o centro vasomotor, e este eleva a pressão arterial de volta ao normal. Entretanto, o reflexo quimiorreceptor não é controlador potente da pressão arterial, até que esta caia abaixo de 80 mmHg. Portanto, apenas sob pressões mais baixas é que esse reflexo passa a ser importante para ajudar a prevenir quedas ainda maiores da pressão arterial.

Os quimiorreceptores são discutidos em muito mais detalhes no Capítulo 41, em relação ao *controle respiratório*, no qual têm participação muito mais importante do que no controle da pressão sanguínea.

**Reflexos Atriais e das Artérias Pulmonares Que Regulam a Pressão Arterial.** Os átrios e as artérias pulmonares têm em suas paredes receptores de estiramento referidos como *receptores de baixa pressão*, que são semelhantes aos receptores de estiramento das grandes artérias sistêmicas. Esses receptores de baixa pressão desempenham papel importante, especialmente ao minimizarem as variações da pressão arterial, em resposta às alterações do volume sanguíneo. Por exemplo, se 300 mililitros de sangue forem subitamente infundidos em cão com todos os receptores intactos, a pressão arterial se eleva por apenas cerca de 15 mmHg. Se os *barorreceptores arteriais* forem desnervados, a pressão se eleva por cerca de 40 mmHg. Se os *receptores de baixa pressão* também forem desnervados, a pressão arterial se eleva por cerca de 100 mmHg.

Assim, pode-se ver que apesar dos receptores de baixa pressão na artéria pulmonar e nos átrios não serem capazes de detectar a pressão arterial sistêmica, eles detectam elevações simultâneas nas áreas de baixa pressão da circulação, causadas pelo aumento do volume sanguíneo, desencadeando reflexos paralelos aos reflexos barorreceptores, para tornar o sistema total dos reflexos mais potente para o controle da pressão arterial.

**Reflexos Atriais que Ativam os Rins — O "Reflexo de Volume".** O estiramento dos átrios também provoca dilatação reflexa significativa das arteríolas aferentes renais. Sinais são também transmitidos simultaneamente dos átrios para o hipotálamo, para diminuir a secreção de hormônio antidiurético (HAD). A resistência arteriolar aferente diminuída nos rins provoca a elevação da pres-

são capilar glomerular, com o resultante aumento da filtração de líquido pelos túbulos renais. A diminuição do HAD reduz a absorção de água dos túbulos. A combinação desses dois efeitos — aumento da filtração glomerular e diminuição da reabsorção de líquido — aumenta a perda de líquido pelos rins e reduz o volume sanguíneo aumentado de volta aos valores normais. (Veremos também no Capítulo 19 que o estiramento atrial, causado pelo aumento do volume sanguíneo, desencadeia efeito hormonal nos rins — a liberação do *peptídeo natriurético atrial* — que contribui ainda mais para a excreção de líquido na urina e a normalização do volume sanguíneo.)

Todos esses mecanismos que tendem a normalizar o volume sanguíneo, após sobrecarga, atuam indiretamente como controladores de pressão, bem como do volume, porque o excesso do volume aumenta o débito cardíaco e, portanto, provoca elevação da pressão arterial. Esse mecanismo reflexo do volume é discutido de novo no Capítulo 29, junto com outros mecanismos de controle do volume sanguíneo.

**Reflexo Atrial de Controle da Frequência Cardíaca (o Reflexo de Bainbridge).** O aumento da pressão atrial provoca também aumento da frequência cardíaca às vezes por até 75%. Pequena parte desse aumento é causada pelo efeito direto do aumento do volume atrial que estira o nódulo sinusal: foi ressaltado, no Capítulo 10, que esse estiramento direto pode elevar a frequência cardíaca por até 15%. Aumento adicional por 40% a 60% da frequência é causado por reflexo nervoso chamado *reflexo de Bainbridge*. Os receptores de estiramento dos átrios que desencadeiam o reflexo de Bainbridge transmitem seus sinais aferentes por meio dos nervos vagos para o bulbo. Em seguida, os sinais eferentes são transmitidos de volta pelos nervos vagos e simpáticos, aumentando a frequência cardíaca e a força de contração. Assim, esse reflexo ajuda a impedir o acúmulo de sangue nas veias, nos átrios e na circulação pulmonar.

## Resposta Isquêmica do Sistema Nervoso Central — Controle da Pressão Arterial pelo Centro Vasomotor do Cérebro em Resposta à Diminuição do Fluxo Sanguíneo Cerebral

A maior parte do controle nervoso da pressão sanguínea é realizada por reflexos que se originam nos barorreceptores, nos quimiorreceptores e nos receptores de baixa pressão situados na circulação periférica, fora do cérebro. Entretanto, quando o fluxo sanguíneo para o centro vasomotor no tronco encefálico inferior diminui o suficiente para causar deficiência nutricional — ou seja, provocando *isquemia cerebral* —, os neurônios vasoconstritores e cardioaceleradores no centro vasomotor respondem de modo direto à isquemia, ficando fortemente excitados. Quando isso ocorre, a pressão arterial sistêmica frequentemente se eleva até os níveis máximos do bombeamento cardíaco. Acredita-se que esse efeito seja causado pela incapacidade do fluxo lento de sangue de eliminar o dióxido de carbono do centro vasomotor do tronco encefálico: sob baixos níveis de fluxo sanguíneo, no centro vasomotor, a concentração local de dióxido de carbono aumenta de modo acentuado, exercendo efeito extremamente potente na estimulação das áreas de controle nervoso vasomotor simpático no bulbo.

É possível que outros fatores, como a formação de ácido lático e de outras substâncias ácidas no centro vasomotor, também contribuam para a acentuada estimulação e para a elevação da pressão arterial. Esse aumento em resposta à isquemia cerebral é referido como *resposta isquêmica do sistema nervoso central (SNC).*

O efeito isquêmico sobre a atividade vasomotora pode elevar a pressão arterial média de maneira espantosa por até 10 minutos a níveis muito elevados de até 250 mmHg. *O grau de vasoconstrição simpática, causado pela intensa isquemia cerebral, é com frequência tão elevado que alguns dos vasos periféricos ficam quase ou totalmente obstruídos.* Os rins, por exemplo, muitas vezes interrompem de forma total a produção de urina, devido à constrição arteriolar renal em resposta à descarga simpática. Portanto, *a resposta isquêmica do SNC é um dos mais importantes ativadores do sistema vasoconstritor simpático.*

**A Importância da Resposta Isquêmica do SNC como Regulador da Pressão Arterial.** Apesar da intensidade da resposta isquêmica do SNC, ela não é significativa até que a pressão arterial caia bem abaixo da normal, até níveis de 60 mmHg ou menos, atingindo seu maior grau de estimulação sob pressões de 15 a 20 mmHg. Portanto, ela não é um dos mecanismos normais de regulação da pressão arterial. Ao contrário, ela atua na maioria das vezes como *sistema de emergência de controle da pressão que age muito rápida e intensamente para impedir maior diminuição da pressão arterial, quando o fluxo sanguíneo cerebral diminui até valor muito próximo do nível letal.* Esse mecanismo pode ser considerado como a "última cartada" no controle da pressão.

**Reação de Cushing ao Aumento da Pressão no Encéfalo.** A *reação de Cushing* é tipo especial de resposta isquêmica do SNC, resultante do aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) ao redor do cérebro na caixa craniana. Por exemplo, quando a pressão do LCR aumenta até se igualar à pressão arterial, ocorre a compressão de todo o cérebro, bem como de suas artérias, bloqueando o suprimento sanguíneo cerebral. Isso inicia a resposta isquêmica do SNC que provoca elevação da pressão arterial. Quando a pressão arterial aumenta até ficar maior que a pressão do LCR, o sangue passa novamente a fluir pelos vasos cerebrais, aliviando a isquemia. Usualmente, a pressão sanguínea atinge novo nível de equilíbrio ligeiramente maior que a pressão do LCR, permitindo o restabelecimento do fluxo sanguíneo pelo encéfalo. A reação de Cushing ajuda a proteger os centros vitais do encéfalo da perda de nutrição, nos casos em que a pressão do LCR se eleva o suficiente para comprimir as artérias cerebrais.

## Características Especiais do Controle Nervoso da Pressão Arterial

### Papel dos Nervos e Músculos Esqueléticos no Aumento do Débito Cardíaco e da Pressão Arterial

Embora a maior parte do controle nervoso rápido da circulação seja realizada pelo sistema nervoso autônomo, existem pelo menos duas condições nas quais os nervos e os músculos esqueléticos têm participações importantes nas respostas circulatórias.

**Reflexo da Compressão Abdominal.** Quando é produzido o reflexo barorreceptor ou quimiorreceptor, sinais nervosos são transmitidos ao mesmo tempo pelos nervos esqueléticos para os músculos esqueléticos do corpo, em especial para os músculos abdominais. Isso provoca a compressão de todos os reservatórios venosos do abdômen, ajudando a translocar seu sangue em direção ao coração, que passa a dispor de maior volume para bombear. Essa resposta geral é chamada de *reflexo da compressão abdominal*. O efeito resultante sobre a circulação é o mesmo causado pelos impulsos vasoconstritores simpáticos ao comprimirem as veias: aumento do débito cardíaco e da pressão arterial. O reflexo da compressão abdominal é provavelmente muito mais importante do que se acreditava no passado porque bem se sabe que pessoas cujos músculos esqueléticos foram paralisados têm tendência muito maior de apresentar episódios de hipotensão que pessoas com músculos normais.

**Aumento do Débito Cardíaco e da Pressão Arterial Causado pela Contração da Musculatura Esquelética durante o Exercício.** Quando os músculos esqueléticos se contraem durante o exercício, comprimem os vasos sanguíneos em todo o corpo. Até mesmo a antecipação do exercício enrijece os músculos, comprimindo assim os vasos nos músculos e no abdômen. O efeito resultante é a translocação de sangue dos vasos periféricos para o coração e os pulmões e, portanto, aumento do débito cardíaco. Esse é efeito essencial que ajuda a aumentar por cinco a sete vezes o débito cardíaco, como ocorre às vezes durante o exercício muito intenso. Esse aumento, por sua vez, é ingrediente essencial para o aumento da pressão arterial durante o exercício que, em geral, se eleva da média normal de 100 mmHg para 130 a 160 mmHg.

### Ondas Respiratórias na Pressão Arterial

Em cada ciclo respiratório, a pressão arterial usualmente aumenta e diminui por 4 a 6 mmHg, de forma ondulante, provocando as *ondas respiratórias* da pressão arterial. As ondas resultam de vários efeitos diferentes, alguns tendo natureza reflexa, como os seguintes:

1. Muitos dos "sinais respiratórios", produzidos pelo centro respiratório do bulbo, "extravasam" para o centro vasomotor a cada ciclo respiratório.
2. Cada vez que a pessoa inspira, a pressão na cavidade torácica fica mais negativa, fazendo com que os vasos sanguíneos no tórax se expandam. Isso reduz a quantidade de sangue que retorna para o lado esquerdo do coração, e assim diminui momentaneamente o débito cardíaco e a pressão arterial.
3. As variações da pressão causadas nos vasos torácicos pela respiração podem excitar receptores de estiramento vasculares e atriais.

Embora seja difícil analisar as relações exatas de todos esses fatores causadores das ondas respiratórias da pressão o resultado final durante a respiração normal é, em geral, aumento da pressão arterial durante a parte inicial da expiração, e diminuição no restante do ciclo respiratório. Durante a respiração profunda, a pressão sanguínea pode aumentar e diminuir por até 20 mmHg em cada ciclo respiratório.

### Ondas "Vasomotoras" da Pressão Arterial — Oscilação dos Sistemas de Controle Reflexo da Pressão

Frequentemente, durante o registro da pressão arterial de animal, nota-se, além das pequenas ondas de pressão causadas pela respiração, ondas muito maiores — ocasionalmente com até 10 a 40 mmHg — que aumentam e diminuem mais lentamente que as ondas respiratórias. A duração de cada ciclo varia de 26 segundos no cão anestesiado, a 7 a 10 segundos no ser humano não anestesiado. Essas ondas são referidas como *ondas vasomotoras* ou "*ondas de Mayer*". Tais registros são mostrados na Figura 18-10, demonstrando a elevação e diminuição cíclica da pressão arterial.

A causa das ondas vasomotoras é a "oscilação reflexa" de um ou mais mecanismos nervosos de controle da pressão, entre os quais citamos a seguir.

**Oscilação dos Reflexos Barorreceptor e Quimiorreceptor.** As ondas vasomotoras da Figura 18-10*B* são com frequência observadas nos registros experimentais de pressão, embora sejam em geral muito menos intensas que as mostradas na figura. Elas são causadas, em sua maior parte, por oscilação do *reflexo barorreceptor*, isto é, a alta pressão excita os barorreceptores; isso então inibe o sistema nervoso simpático e reduz a pressão alguns segundos depois. A diminuição da pressão, por sua vez,

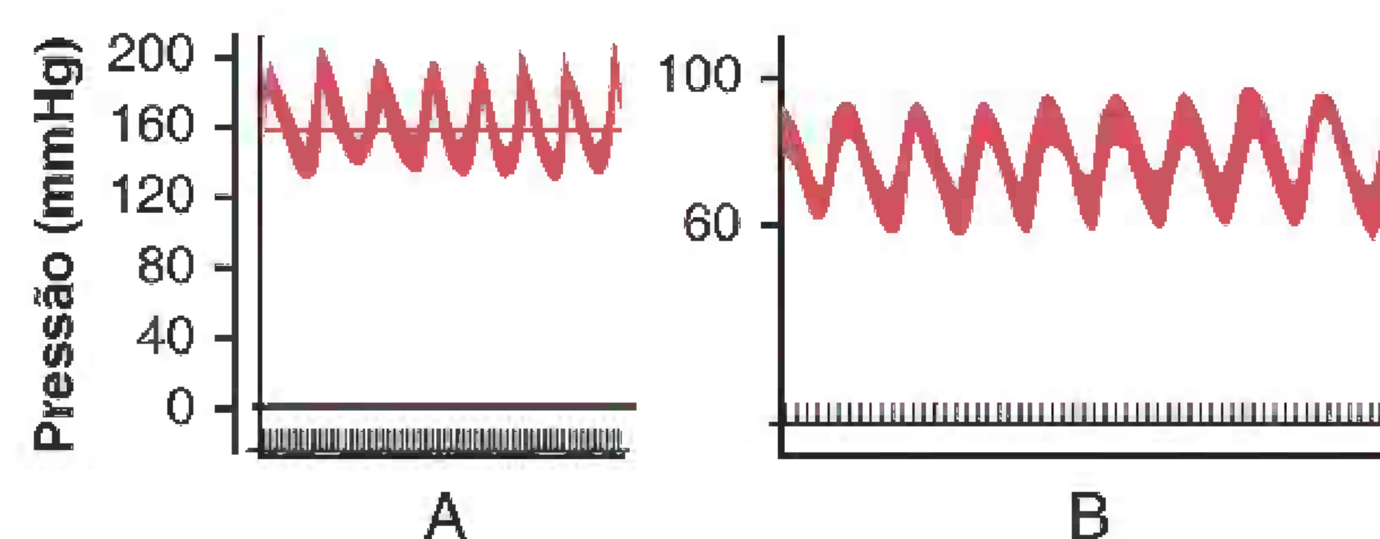



**Figura 18-10** *A*, Ondas vasomotoras causadas pela oscilação da resposta isquêmica do SNC. *B*, Ondas vasomotoras causadas pela oscilação do reflexo barorreceptor.

reduz a estimulação de barorreceptores e permite que o centro vasomotor fique de novo ativo, elevando a pressão. A resposta não é instantânea, sendo retardada por até alguns segundos. Essa pressão elevada inicia então outro ciclo, e a oscilação se mantém.

O *reflexo quimiorreceptor* também pode oscilar, gerando o mesmo tipo de ondas. Esse reflexo, em geral, oscila ao mesmo tempo que o reflexo barorreceptor. Provavelmente, ele desempenha o papel principal na geração das ondas vasomotoras, quando a pressão arterial está na faixa entre 40 e 80 mmHg porque nesses baixos valores o controle da circulação pelos quimiorreceptores circulatórios torna-se potente, enquanto o controle pelos barorreceptores está mais fraco.

**Oscilação da Resposta Isquêmica do SNC.** O registro na Figura 18-10*A* resultou da oscilação do mecanismo de controle isquêmico da pressão pelo SNC. Nesse experimento, a pressão do LCR foi elevada para 160 mmHg, o que comprimiu os vasos cerebrais e iniciou a resposta da pressão isquêmica do SNC para 200 mmHg. Quando a pressão arterial atingiu esse valor elevado, a isquemia cerebral foi aliviada, e o sistema nervoso simpático foi inativado. Como resultado, a pressão arterial caiu rapidamente para valor muito mais baixo, provocando de novo isquemia cerebral. Esta, por sua vez, iniciou nova elevação na pressão. A isquemia foi novamente aliviada, e a pressão caiu mais uma vez. Esse processo se repetiu de forma cíclica enquanto a pressão do LCR permaneceu elevada.

Desse modo, qualquer mecanismo reflexo de controle da pressão pode oscilar se a intensidade do "*feedback*" for forte o suficiente e se houver retardo entre a excitação do receptor de pressão e a subsequente resposta pressórica. As ondas vasomotoras têm considerável importância teórica, pois demonstram que os reflexos nervosos que controlam a pressão arterial obedecem aos mesmos princípios aplicáveis aos sistemas mecânicos e elétricos de controle. Por exemplo, se a resposta do *feedback* for muito intensa no mecanismo de direção do piloto automático de um avião, e também houver retardo no tempo de resposta desse mecanismo, o avião oscilará para lá e para cá, em vez de seguir um curso retilíneo.

## Referências


Cao WH, Fan W, Morrison SF: Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus. *Neuroscience* 126:229, 2004.

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure, *Physiol Rev* 72:231, 1992.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.

Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, et al: Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice. *Acta Physiol Scand* 177:275, 2003.

Freeman R: Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension, *N Engl J Med* 358:615, 2008.

Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al: Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 137:753, 2002.

Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.

Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure, *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.

Joyner MJ: Baroreceptor function during exercise: resetting the record, *Exp Physiol* 91:27, 2006.

Lohmeier TE, Dwyer TM, Irwin ED, et al: Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension, *Hypertension* 49:1307, 2007.

Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, et al: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R828, 2005.

Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D: Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation* 105:2518, 2002.

Mifflin SW: What does the brain know about blood pressure? *News Physiol Sci* 16:266, 2001.

Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al: Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy, *Circulation* 118:863, 2008.

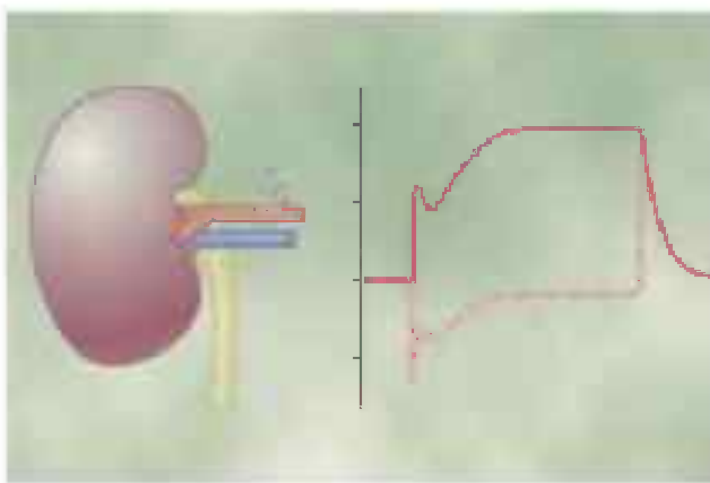
Schultz HD, Li YL, Ding Y: Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure, *Hypertension* 50:6, 2007.

Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation outflow in chronic heart failure, *Hypertension* 48:1005, 2006.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 19

# O Papel dos Rins no Controle a Longo Prazo da Pressão Arterial e na Hipertensão: O Sistema Integrado de Regulação da Pressão Arterial



O controle a curto prazo da pressão arterial pelo sistema nervoso simpático, como discutido no Capítulo 18, ocorre em grande parte por meio dos efeitos do sistema nervoso sobre a resistência e capacitância vasculares periféricas totais e também sobre a capacidade de bombeamento do coração.

O corpo, no entanto, tem também potentes mecanismos para a regulação da pressão arterial ao longo de semanas e meses. Esse controle a longo prazo da pressão arterial está intimamente relacionado à homeostasia do volume de líquido corporal, determinado pelo balanço entre a ingestão e a eliminação de líquido. Para a sobrevida a longo prazo, a ingestão e a eliminação de líquido devem ser precisamente balanceadas; essa tarefa é realizada por múltiplos controles nervosos e hormonais e por sistemas de controle local nos rins, que regulam sua excreção de sal e água. Neste capítulo discutiremos esses sistemas renais — de controle do líquido corporal, que têm participação dominante na regulação a longo prazo da pressão sanguínea.

## Sistema Rim-Líquidos Corporais para o Controle da Pressão Arterial

O sistema rim-líquidos corporais para o controle da pressão arterial atua lenta mas poderosamente como se segue: se o volume sanguíneo aumenta e a capacitância vascular não é alterada, a pressão arterial se elevará também. Essa elevação faz com que os rins excretem o volume excessivo, normalizando assim a pressão.

Na história filogenética do desenvolvimento animal, esse sistema rim-líquidos corporais de controle da pressão é muito antigo. Ele está totalmente operante em um dos vertebrados mais inferiores, a lampreia. Esse animal tem baixa pressão arterial, de apenas 8 a 14 mmHg, que aumenta quase em proporção direta ao seu volume sanguíneo. A lampreia ingere continuamente água salgada que é incorporada a seu sangue, aumentando o volume sanguíneo e a pressão arterial. Contudo, quando a pressão aumenta em demasia, o rim simplesmente excreta o volume excessivo pela urina, reduzindo a pressão. Sob baixas pressões, o rim excreta menos líquido do que é ingerido. Assim, como a lampreia continua a ingerir água, o volume de líquido extracelular, volume sanguíneo e pressão são de novo aumentados.

Ao longo das eras, esse mecanismo primitivo de controle da pressão sobreviveu no ser humano quase como na lampreia; no ser humano, o débito urinário de água e de sal é tão sensível às alterações da pressão quanto na lampreia, se não mais. De fato, a elevação da pressão arterial no ser humano por apenas alguns mmHg pode duplicar o débito renal de água, o que é chamado de *diurese de pressão*, bem como duplicar a eliminação de sal, o que é chamado de *natriurese de pressão*.

No ser humano, o sistema rim-líquidos corporais, como na lampreia, é mecanismo fundamental para o controle a longo prazo da pressão arterial. Entretanto, ao longo dos estágios da evolução, esse sistema recebeu muitos refinamentos, e o controle se tornou muito mais preciso no ser humano. Um refinamento especialmente importante, como discutiremos adiante, foi a adição do mecanismo da renina-angiotensina.

### Quantificação da Diurese de Pressão como Base para o Controle da Pressão Arterial

A Figura 19-1 mostra o efeito médio aproximado de diferentes níveis de pressão arterial sobre o volume do débito urinário no rim isolado, demonstrando seu aumento acentuado quando a pressão se eleva. Esse aumento é o fenômeno da *diurese de pressão*. A curva nessa figura é referida como *curva do débito urinário renal* ou *curva da função renal*. No ser humano, sob pressão arterial de 50 mmHg, o débito urinário é praticamente nulo. Sob 100 mmHg, seu valor é normal, e sob 200 mmHg é cerca de seis a oito vezes maior que o normal. Além disso, o aumento da pressão arterial não eleva apenas o débito urinário, mas provoca também aumento aproximadamente igual da eliminação de sódio, que é o fenômeno da *natriurese de pressão*.

**Experimento Demonstrando o Sistema Rim-Líquidos Corporais para a Regulação da Pressão Arterial.** A Figura 19-2 mostra os resultados de experimento em

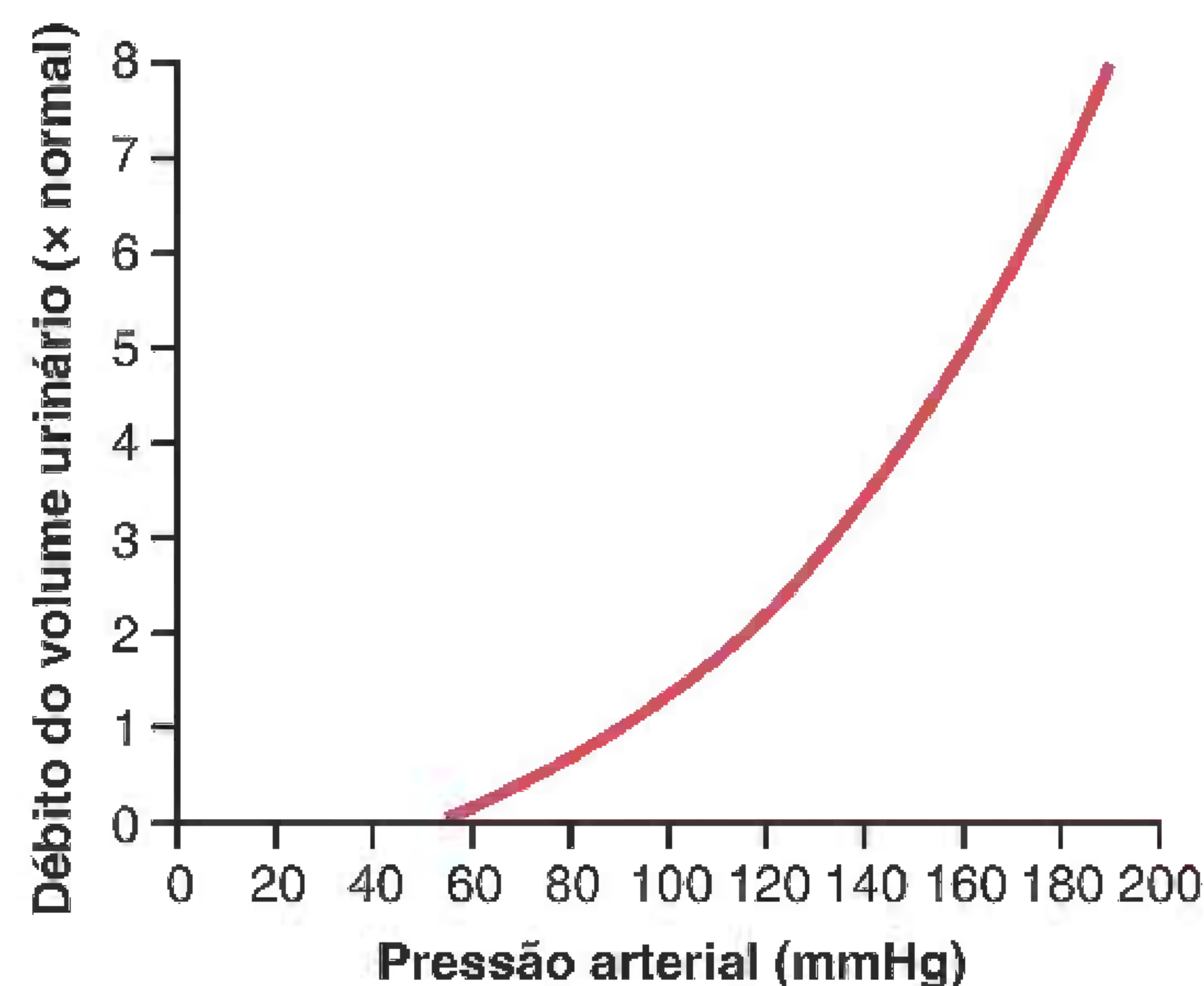



**Figura 19-1** Curva típica do débito urinário renal, medido em rim isolado perfundido, mostrando a diurese de pressão quando a pressão arterial se eleva acima do normal.

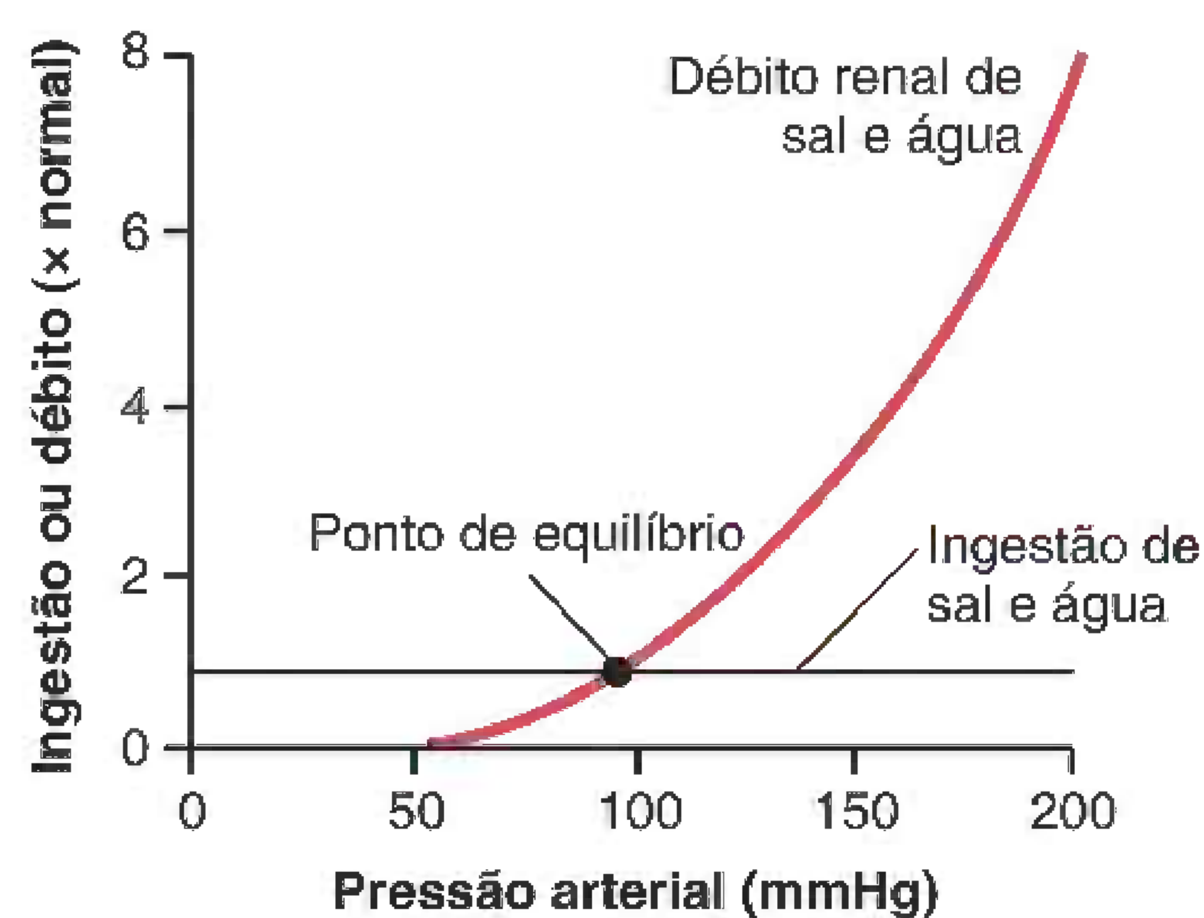



**Figura 19-3** Análise da regulação da pressão arterial pela equalização da "curva de débito renal" com a "curva de ingestão de sal e de água". O ponto de equilíbrio representa o nível no qual a pressão arterial será regulada. (A pequena quantidade de sal e água perdida por vias não renais será ignorada nesta e em outras figuras semelhantes neste capítulo.)

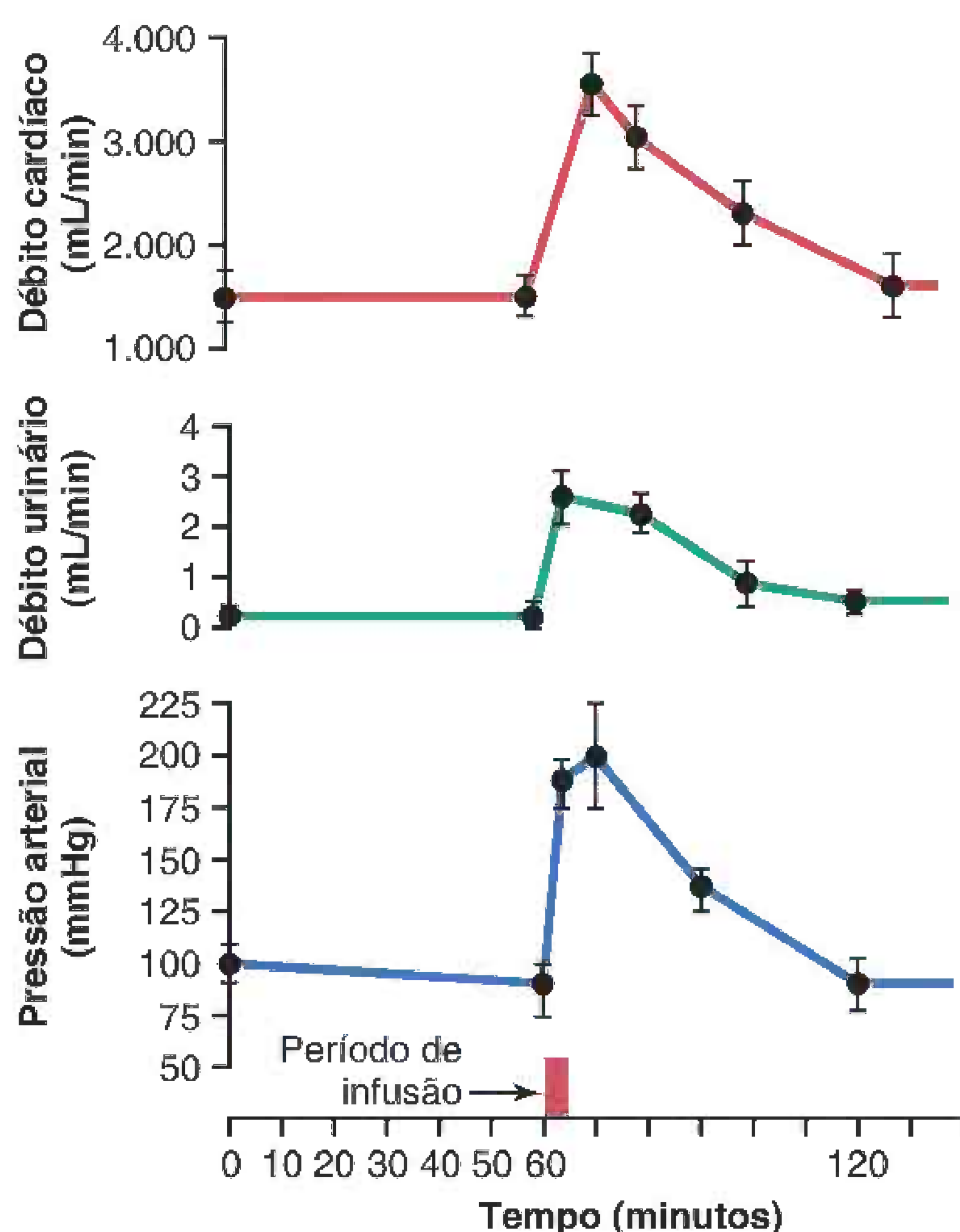



**Figura 19-2** Aumentos do débito cardíaco, do débito urinário e da pressão arterial, causados pelo aumento no volume sanguíneo em cães cujos mecanismos nervosos de controle da pressão foram bloqueados. Esta figura mostra o retorno da pressão arterial ao normal após cerca de 1 hora de perda de líquido pela urina. (Cortesia do Dr. William Dobbs.)

cães que tiveram todos os mecanismos reflexos de controle da pressão bloqueados. Então, a pressão arterial foi subitamente elevada pela infusão intravenosa de 400 mL de sangue. Note a elevação rápida do débito cardíaco para cerca de duas vezes o normal e o aumento da pressão arterial média para 205 mmHg, 115 mmHg acima do nível de repouso. Na curva central, é mostrado o efeito dessa elevação da pressão sobre o débito urinário, que aumentou por 12 vezes. Junto com essa enorme perda de líquido na urina, o débito cardíaco e a pressão arterial retornaram ao normal na hora seguinte. Assim, é possível notar a extrema capacidade dos rins de eliminar líquido corporal em resposta à alta pressão arterial, e por esse modo normalizá-la.

**Controle da Pressão Arterial pelo Mecanismo Rim-Líquidos Corporais – Característica de "Resposta por *Feedback* Quase Infinito".** A Figura 19-3 mostra o método gráfico que pode ser usado para analisar o controle da pressão arterial pelo sistema rim-líquidos corporais. Essa análise se baseia em duas curvas distintas que se cruzam: (1) a curva do débito renal de água e sal, em resposta à elevação da pressão arterial, que é a mesma curva de débito renal mostrada na Figura 19-1 e (2) a linha que representa a ingestão total de água e de sal.

Durante período prolongado, o débito de água e de sal deve se igualar à ingestão. Além disso, o único ponto no gráfico da Figura 19-3 no qual o débito se iguala à ingestão é onde as duas curvas se cruzam, referido como *ponto de equilíbrio*. Agora, vejamos o que acontece se a pressão arterial fica acima ou abaixo do ponto de equilíbrio.

Inicialmente, admita-se que a pressão arterial se eleve para 150 mmHg. Nesse nível, o débito renal de água e sal é cerca de três vezes maior que a ingestão. Portanto, o corpo perde líquido, e o volume sanguíneo e a pressão arterial diminuem. Além disso, esse "balanço negativo" de líquido não cessará até que a pressão *caia* até atingir precisamente o ponto de equilíbrio. De fato, mesmo quando a pressão arterial é apenas 1 mmHg maior que a do ponto de equilíbrio, ainda ocorre perda de água e de sal pouco maior que a ingestão, de modo que a pressão continua a cair por mais 1 mmHg, *até que por fim retorne ao valor preciso do ponto de equilíbrio*.

Se a pressão arterial cair abaixo do ponto de equilíbrio, a ingestão de água e de sal passa a ser maior que o débito. Portanto, o volume do líquido corporal aumenta junto com o volume sanguíneo, e a pressão arterial se eleva de novo até atingir *precisamente* o ponto de equilíbrio. Esse retorno da pressão arterial *sempre ao ponto de equilíbrio é o princípio da resposta por* feedback *quase*

*infinito* para a regulação da pressão arterial pelo mecanismo rim-líquidos corporais.

**Dois Determinantes do Nível da Pressão Arterial a Longo Prazo.** Na Figura 19-3 é possível ver que dois fatores básicos determinam o nível da pressão arterial a longo prazo, o que será explicado a seguir.

Desde que as duas curvas, representando (1) o débito renal de sal e de água e (2) a ingestão de sal e de água permaneçam de modo preciso como estão na Figura 19-3, a pressão arterial média por fim se ajustará em 100 mmHg, que é o nível da pressão arterial representado pelo ponto de equilíbrio nessa figura. Além disso, existem apenas dois modos pelos quais a pressão desse ponto de equilíbrio pode variar do nível de 100 mmHg. Um deles é pelo deslocamento do nível de pressão da curva do débito renal de sal e de água; o outro é a modificação do nível da curva de ingestão de sal e de água. Assim, simplificadamente, os dois determinantes principais do nível da pressão arterial a longo prazo são:

1. O grau de desvio da pressão na curva do débito renal de água e de sal.
2. O nível de ingestão de água e de sal.

O funcionamento desses dois determinantes de controle da pressão arterial é mostrado na Figura 19-4. Na Figura 19-4*A*, alguma anormalidade renal causou o deslocamento de 50 mmHg da curva de débito renal na direção das altas pressões (para a direita). Note que o ponto de equilíbrio também se deslocou para 50 mmHg acima do normal. Consequentemente, pode-se afirmar que, se a curva de débito renal se deslocar para novo nível de pressão, a pressão arterial também seguirá para esse novo nível em poucos dias.

A Figura 19-4*B* mostra como a alteração do nível de ingestão de sal e de água também pode influenciar a pressão arterial. Nesse caso, o nível de ingestão aumentou quatro vezes, e o ponto de equilíbrio foi deslocado para o nível de pressão de 160 mmHg, 60 mmHg acima do valor normal. Ao contrário do caso anterior, a diminuição do nível de ingestão reduziria a pressão arterial.

Assim, é ***impossível alterar a pressão arterial média a longo prazo*** sem alterar um ou os dois determinantes básicos da pressão arterial a longo prazo — (1) o nível de ingestão de sal e de água ou (2) o grau do deslocamento da curva de função renal ao longo do eixo de pressão. Entretanto, se qualquer um desses determinantes for alterado, percebe-se que a pressão arterial é regulada em novo nível, onde as duas novas curvas se cruzam.

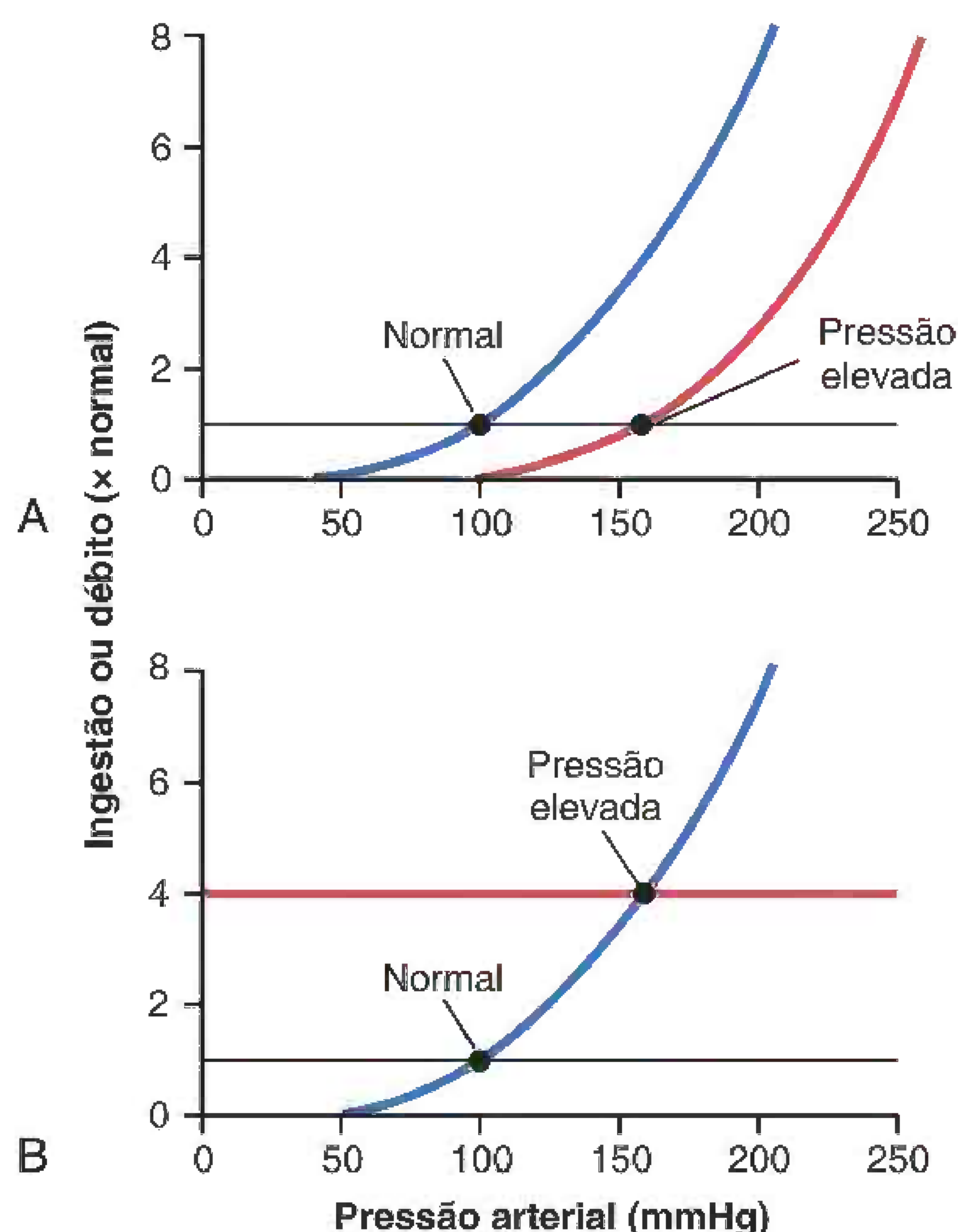



**Figura 19-4** Duas maneiras pelas quais a pressão arterial pode ser elevada. *A*, pelo deslocamento da curva de débito renal para a direita, em direção a novo nível de pressão ou *B*, pelo aumento da ingestão de sal e água.

**A Curva de Débito Renal Crônico É Muito Mais Íngreme do que a Curva Aguda.** Característica importante da natriurese da pressão (e diurese da pressão) é que variações crônicas da pressão arterial, com duração de dias ou meses, exercem efeito muito maior no débito renal de sal e água do que o observado durante variações agudas da pressão (Fig. 19-5). Assim, quando os rins estão funcionando normalmente, a ***curva do débito renal crônico*** é bem mais íngreme do que a curva aguda.

Os efeitos potentes do aumento crônico da pressão arterial no débito urinário são porque a pressão aumentada tem efeitos, não apenas hemodinâmicos diretos na excreção renal como também efeitos indiretos, mediados por alterações nervosas e hormonais que ocorrem quando a pressão sanguínea é aumentada. Por exemplo, a pressão

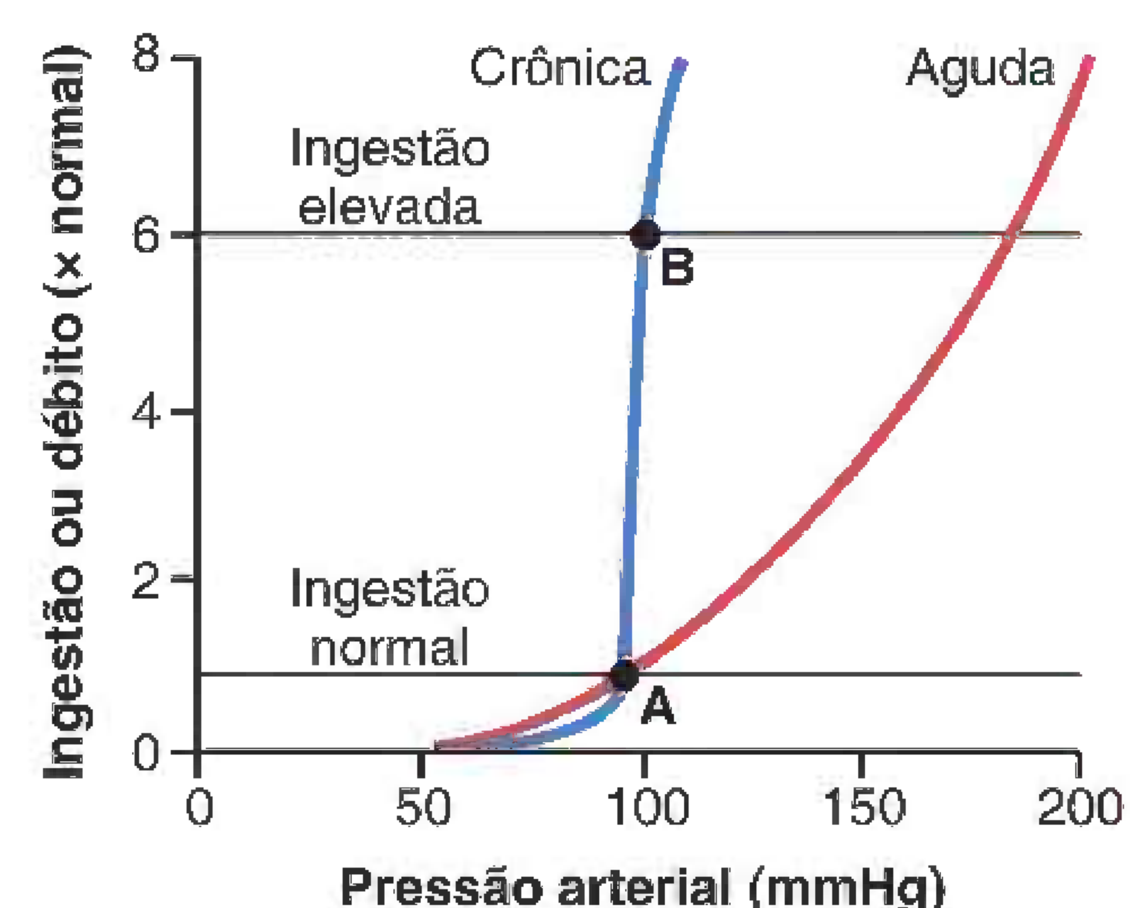



**Figura 19-5** Curvas de débito renal agudo e crônico. Sob condições estáveis (***steady-state conditions***), a eliminação de sal e água é igual à ingestão de sal e água. *A* e *B* representam os pontos de equilíbrio para regulação de longo prazo da pressão arterial quando a ingestão de sal é normal ou seis vezes maior do que a normal, respectivamente. Por causa da inclinação da curva de débito renal crônico, o aumento da ingestão de sal causa somente pequenas mudanças na pressão arterial. Em pessoas com a função renal comprometida, a inclinação da curva de débito renal pode diminuir similarmente à curva aguda, resultando em aumento da sensibilidade da pressão arterial a mudanças na ingestão de sal.

arterial aumentada diminui a atividade do sistema nervoso simpático e de vários hormônios, tais como angiotensina II e aldosterona que tendem a reduzir a excreção renal de sal e de água. A atividade reduzida desses sistemas *antinatriuréticos*, portanto, amplifica a eficácia da natriurese e da diurese de pressão no aumento da excreção de sal e água, durante aumentos crônicos na pressão arterial (veja Capítulos 27 e 29 para discussão mais aprofundada).

Inversamente, quando a pressão arterial é reduzida, o sistema nervoso simpático é ativado, e a formação de hormônios antinatriuréticos é aumentada, somando-se ao efeito direto na redução da pressão de diminuir o débito renal de água e sal. Essa combinação de efeitos diretos da pressão, nos rins, e efeitos indiretos da pressão, no sistema nervoso simpático e vários sistemas hormonais, tornam a natriurese e diurese da pressão extremamente potentes no controle de longa duração da pressão arterial e do volume dos fluidos corporais.

A importância da influência nervosa e hormonal na natriurese da pressão é especialmente evidente durante alterações crônicas da ingestão de sódio. Se os rins e os mecanismos nervosos e hormonais estão funcionando normalmente, aumentos crônicos da ingestão de sal e de água, para valores até seis vezes maiores do que o normal, geralmente estão associados apenas com pequenos aumentos da pressão arterial. Note que o equilíbrio da pressão sanguínea no ponto B da curva é aproximadamente o mesmo do ponto A, o ponto de equilíbrio da ingestão normal de sal. Inversamente, a diminuição da ingestão de sódio e água para valores abaixo de um sexto do normal tipicamente tem efeito muito baixo na pressão arterial. Assim, dizem que muitas pessoas são *insensíveis ao sal* porque grandes variações na ingestão de sal não alteram a pressão sanguínea por mais do que alguns mmHg.

Indivíduos com danos renais ou com secreção excessiva de hormônios antinatriuréticos, tais como angiotensina II ou aldosterona, no entanto, podem ser *sensíveis ao sal* com curva de débito renal atenuada similar à curva aguda mostrada na Figura 19-5. Nesses casos, mesmo aumentos moderados na ingestão de sal podem causar aumentos significativos da pressão arterial.

Alguns dos fatores incluem perda de néfrons funcionais devido a lesão renal ou formação excessiva de hormônios antinatriuréticos, tais como angiotensina II ou aldosterona. Por exemplo, a redução cirúrgica da massa renal ou lesão do rim, devido à hipertensão, diabetes, e diversas doenças renais, todos causam maior sensibilidade às alterações da ingestão de sal. Nesses casos, aumentos maiores do que o normal na pressão arterial são necessários para elevar o débito renal o suficiente para manter o balanço entre ingestão e eliminação de sal e água.

Existem algumas evidências de que a alta ingestão de sal a longo prazo durando por muitos anos pode de fato lesar os rins e eventualmente tornar a pressão sanguínea mais sensível ao sal. Iremos discutir a sensibilidade da pressão sanguínea ao sal em pacientes com hipertensão mais adiante, neste capítulo.

### Incapacidade da Resistência Periférica Total Aumentada de Elevar a Pressão Arterial a Longo Prazo se a Ingestão de Líquido e a Função Renal não se Alterarem

Este é o momento para que o leitor perceba se realmente entendeu o mecanismo rim-líquidos corporais para o controle da pressão arterial. Relembrando a equação básica que afirma que — a *pressão arterial* é igual ao *débito cardíaco* multiplicado pela *resistência periférica total* —, fica evidente que aumento na resistência periférica total deveria elevar a pressão arterial. De fato, *quando a resistência periférica total se eleva de forma aguda*, a pressão arterial aumenta de imediato. Entretanto, se os rins continuarem a funcionar normalmente, a elevação aguda da pressão arterial em geral não é mantida. Ao contrário, retorna ao normal em cerca de um dia. Por quê?

A resposta para essa pergunta é a seguinte: o aumento da resistência nos vasos sanguíneos em qualquer parte do corpo *exceto nos rins*, não altera o ponto de equilíbrio do controle da pressão sanguínea que é ditado pelos rins (Figs. 19-3 e 19-4). Ao contrário, os rins começam de imediato a responder à alta pressão arterial, provocando diurese e natriurese de pressão. Após algumas horas, grande quantidade de sal e de água é eliminada pelo corpo, e esse processo se mantém até que a pressão arterial retorne ao nível do ponto de equilíbrio. Nesse ponto, a pressão arterial é normalizada e o volume de líquido extracelular e de sangue diminui para níveis abaixo do normal.

Como prova do princípio de que alterações da resistência periférica total não afetam o nível da pressão arterial a longo prazo se a função renal não for alterada, estude cuidadosamente a Figura 19-6. Essa figura mostra os valores aproximados do débito cardíaco e da pressão arterial em diferentes condições clínicas, nas quais a *resistência periférica total a longo prazo* está muito menor ou muito maior que a normal, mas a excreção renal de sal e de água está normal. Note que em todas essas diferentes condições clínicas a pressão arterial está precisamente normal.

É necessária atenção neste momento em nossa discussão. Muitas vezes, quando a resistência periférica total aumenta, *ela também aumenta a resistência vascular intrarrenal ao mesmo tempo*, o que altera a função dos rins, podendo causar hipertensão por deslocar a curva de função renal para nível mais alto de pressão, do modo mostrado na Figura 19-4*A*. Veremos um exemplo dessa situação adiante, neste capítulo, quando discutirmos a hipertensão causada por mecanismos vasoconstritores. Entretanto, *o aumento da resistência renal* é o fator causal, e *não a resistência periférica total elevada* — distinção muito importante.

### O Aumento do Volume de Líquido Pode Elevar a Pressão Arterial por Aumentar o Débito Cardíaco ou a Resistência Periférica Total

O mecanismo geral pelo qual o aumento do volume do líquido extracelular pode elevar a pressão arterial, se a capacidade vascular não for aumentada ao mesmo tempo,

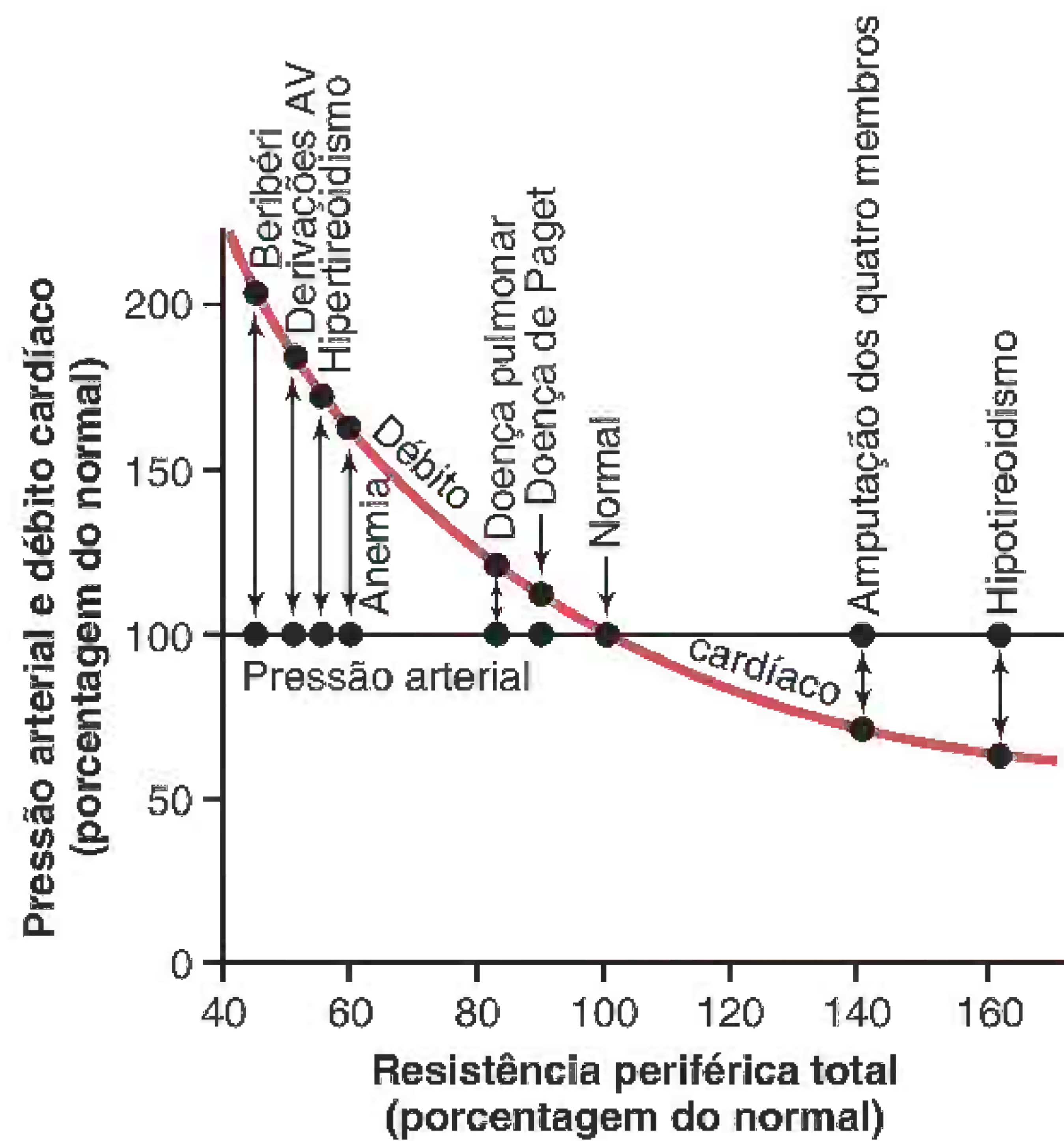



**Figura 19-6** Relações da resistência periférica total com os níveis da pressão arterial a longo prazo e do débito cardíaco em diferentes anormalidades clínicas. Nessas condições, os rins estavam funcionando normalmente. Note que a alteração da resistência periférica total em todo o corpo provocou diferentes mudanças iguais e opostas no débito cardíaco, mas em todas as situações não afetou a pressão arterial. (Redesenhada de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

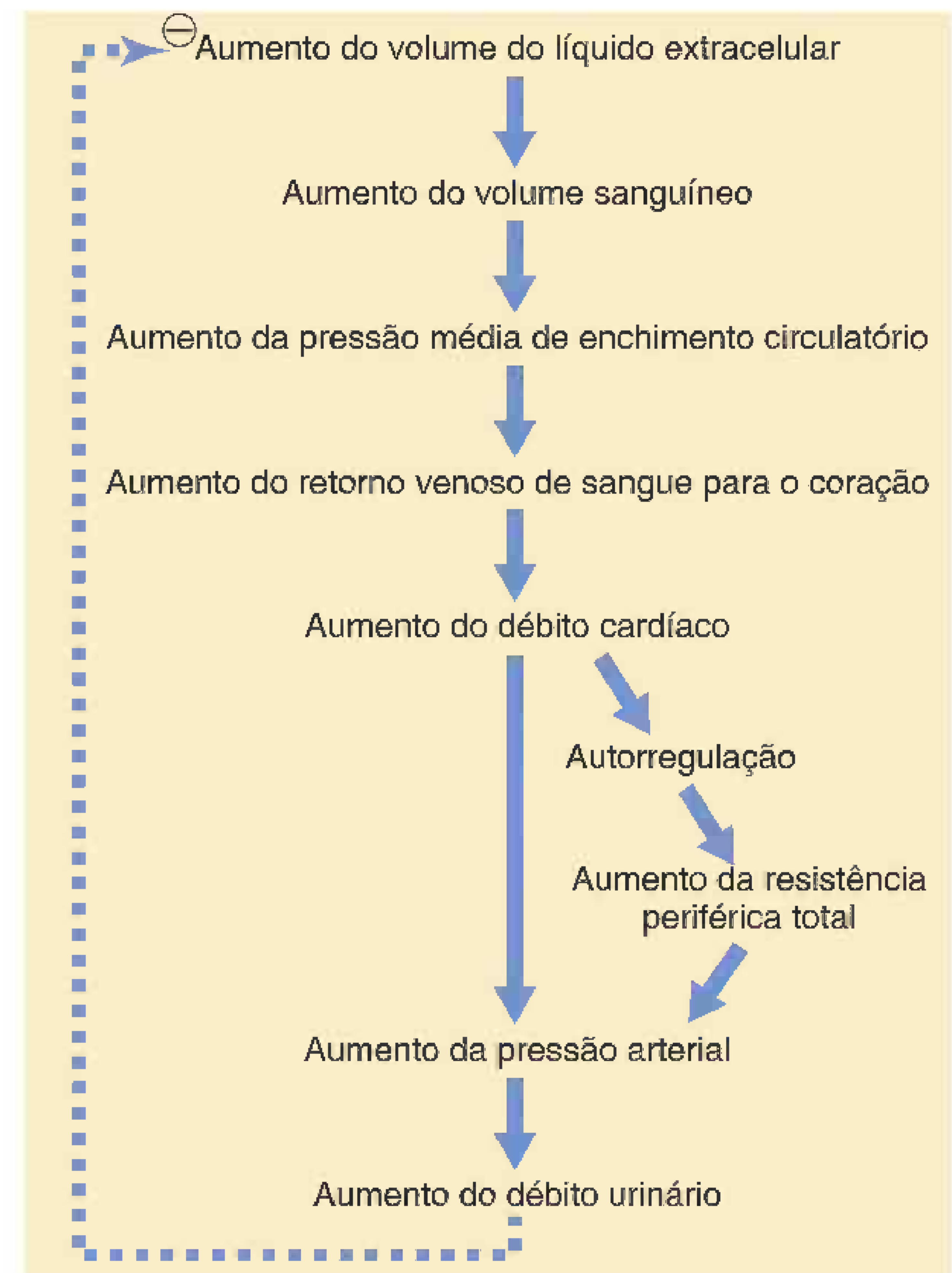



**Figura 19-7** Estágios sequenciais pelos quais o aumento do volume do líquido extracelular eleva a pressão arterial. Note especialmente que o aumento do débito cardíaco produz tanto um *efeito direto* de elevação da pressão arterial, como *efeito indireto* pelo aumento primeiro da resistência periférica total.

é mostrado na Figura 19-7. Os eventos sequenciais são: (1) elevação do volume do líquido extracelular, (2) elevação do volume sanguíneo, (3) aumento da pressão média de enchimento da circulação, que (4) aumenta o retorno venoso para o coração, (5) aumentando o débito cardíaco, que (6) aumenta a pressão arterial. A elevação da pressão arterial, por sua vez, aumenta a excreção real de sal e água e pode fazer voltar para quase normal o volume do líquido extracelular, se a função renal estiver normal.

Note em especial nesse esquema os dois modos pelos quais o aumento no débito cardíaco pode elevar a pressão arterial. Um deles é o efeito direto do débito cardíaco sobre a pressão, e o outro é efeito indireto que eleva a resistência vascular periférica total, por meio da *autorregulação* do fluxo sanguíneo. O segundo efeito será explicado a seguir.

Relembrando o Capítulo 17, notamos que, quando sangue em excesso flui pelo tecido, a vasculatura tecidual local se contrai, normalizando o fluxo sanguíneo. Esse fenômeno é referido como "autorregulação", significando simplesmente a regulação do fluxo sanguíneo pelo próprio tecido. Quando o aumento do volume sanguíneo eleva o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo se eleva em todos os tecidos do corpo; assim, esse mecanismo de autorregulação contrai os vasos sanguíneos em todo o corpo. Isso, por sua vez, eleva a resistência periférica total.

Por fim, como a pressão arterial é igual ao *débito cardíaco* multiplicado pela *resistência periférica total*, o aumento secundário desta, resultante do mecanismo de autorregulação, contribui de forma importante para a elevação da pressão arterial. Por exemplo, aumento de apenas 5% a 10% do débito cardíaco pode elevar a pressão arterial do valor médio normal de 100 mmHg para até 150 mmHg. De fato, o aumento discreto do débito cardíaco não é com muita frequência mensurável.

## A Importância do Sal (NaCl) no Mecanismo Rim-Líquidos Corporais para o Controle da Pressão Arterial

Embora a discussão até este ponto tenha enfatizado a importância do volume de líquido na regulação da pressão arterial, estudos experimentais mostraram que o aumento da ingestão de sal tem probabilidade muito maior de elevar a pressão arterial que o aumento da ingestão de água. Isso ocorre porque a água pura é normalmente excretada pelos rins com quase a mesma rapidez com que é ingerida, o que não ocorre com o sal. O acúmulo de sal no corpo também eleva de modo indireto o volume de líquido extracelular por dois motivos básicos:

1. Quando ocorre excesso de sal no líquido extracelular, a osmolalidade do líquido aumenta, o que estimula o centro da sede no encéfalo, fazendo com que a pessoa beba quantidade maior de água para normalizar a concentração extracelular de sal. Isso aumenta o volume do líquido extracelular.

2. O aumento da osmolalidade causado pelo sal em excesso no líquido extracelular estimula também o mecanismo secretor do hipotálamo-hipófise posterior, que passa a liberar maior quantidade de *hormônio antidiurético*. (Isso é discutido no Cap. 28.) Esse hormônio então faz com que os rins reabsorvam quantidade muito aumentada de água pelos túbulos renais, reduzindo o volume excretado de urina e elevando o volume do líquido extracelular.

Assim, por essas razões importantes, a quantidade de sal acumulada no corpo é o principal determinante do volume do líquido extracelular. Como apenas pequenos aumentos do volume do líquido extracelular e do sangue podem com frequência aumentar muito a pressão arterial, se a capacidade vascular não aumentar ao mesmo tempo, o acúmulo extra de pequena quantidade de sal no corpo pode levar a aumento considerável da pressão.

Como discutido antes, o aumento da ingestão de sal, na ausência da função renal comprometida ou formação excessiva de hormônios antinatriuréticos em geral não aumenta muito a pressão arterial, pois os rins rapidamente eliminam o excesso de sal e o volume sanguíneo dificilmente é alterado.

## A Hipertensão Crônica (Pressão Sanguínea Alta) É Causada pelo Déficit de Excreção Renal de Líquido

Quando se afirma que a pessoa tem *hipertensão* crônica (ou "pressão alta"), isso significa que sua *pressão arterial média* é maior que o limite superior da medida aceita como normal. A pressão arterial *média* acima de 110 mmHg (o valor normal é de cerca de 90 mmHg) é considerada hipertensiva. (Esse nível de pressão *média* ocorre quando a pressão sanguínea *diastólica* é maior que aproximadamente 90 mmHg e a pressão *sistólica* é maior que 135 mmHg.) Na hipertensão grave, a pressão arterial *média* pode se elevar para 150 a 170 mmHg, com pressão *diastólica* de até 130 mmHg e pressão *sistólica* atingindo ocasionalmente até 250 mmHg.

Mesmo a elevação moderada da pressão arterial leva à redução da expectativa de vida. Sob pressões extremamente altas — pressões arteriais médias 50% ou mais acima do normal —, a expectativa de vida é de poucos anos, a menos que a pessoa seja tratada adequadamente. Os efeitos letais da hipertensão ocorrem por três modos principais:

1. O trabalho cardíaco excessivo leva à insuficiência cardíaca e à doença coronariana precoces, frequentemente causando a morte por ataque cardíaco.
2. A alta pressão frequentemente lesa vaso sanguíneo cerebral importante, causando a morte de grandes partes do cérebro, o que constitui o *infarto cerebral*. Clinicamente, ele é chamado de "acidente vascular cerebral" (AVC). Conforme a parte afetada do cérebro, o AVC pode provocar paralisia, demência, cegueira ou muitos outros distúrbios cerebrais graves.
3. A pressão alta quase sempre lesa os rins, produzindo muitas áreas de destruição renal e por fim insuficiência renal, uremia e morte.

O estudo de tipo de hipertensão, chamado de "hipertensão por sobrecarga de volume", foi crucial para o entendimento do papel do mecanismo rim-líquidos corporais para a regulação da pressão arterial. A hipertensão por sobrecarga de volume é causada pelo acúmulo de líquido extracelular no corpo, e alguns exemplos são relatados a seguir.

**Hipertensão Experimental por Sobrecarga de Volume Causada pela Redução da Massa Renal e pelo Aumento Simultâneo na Ingestão de Sal.** A Figura 19-8 mostra experimento típico que demonstra a hipertensão por sobrecarga de volume em grupo de cães com remoção de 70% de sua massa renal. No primeiro círculo branco da curva, os dois polos de um dos rins foram removidos, e, no segundo círculo branco, todo o rim oposto foi removido, deixando os animais com apenas 30% de massa renal normal. Note que a remoção dessa massa renal elevou a pressão arterial por apenas 6 mmHg em média. Então, os cães receberam solução salina em vez de água para beber. Como a solução *salina* não satisfaz a sede, os cães ingeriram volume duas a quatro vezes maior que o normal, e após alguns dias a pressão arterial média aumentou para cerca de 40 mmHg acima do normal. Após 2 semanas, os cães receberam água normal em vez da solução salina; e a pressão se normalizou dentro de 2 dias. Por fim, ao final do experimento, os cães receberam novamente a solução salina, e dessa vez a pressão aumentou com rapidez muito maior e para nível ainda mais elevado porque os cães haviam aprendido a tolerar a solução salina e, portanto, beberam muito mais. Assim, o experimento demonstra a hipertensão por sobrecarga de volume.

Se o leitor considerar de novo os determinantes básicos da regulação da pressão arterial a longo prazo, poderá de imediato entender por que ocorreu hipertensão no experimento de sobrecarga de volume da Figura 19-8. Inicialmente, a redução da massa renal para 30% da normal reduziu muito a capacidade dos rins de excretar sal e água. Assim, essas substâncias se acumularam no corpo e em poucos dias elevaram a pressão arterial até o nível suficiente para excretar o excesso ingerido de sal e água.

**Alterações Sequenciais da Função Circulatória durante o Desenvolvimento de Hipertensão por Sobrecarga de Volume.** É especialmente instrutivo estudar as alterações sequenciais da função circulatória durante o desenvolvimento progressivo da hipertensão por sobrecarga de volume. A Figura 19-9 mostra essas alterações. Aproximadamente, uma semana antes do ponto "0", a massa renal havia sido reduzida para apenas 30% do normal. Então, nesse ponto a ingestão de sal e água foi aumentada para cerca de seis vezes o normal e mantida subsequentemente nesse nível. O efeito agudo foi o aumento do volume de líquido extracelular, do volume

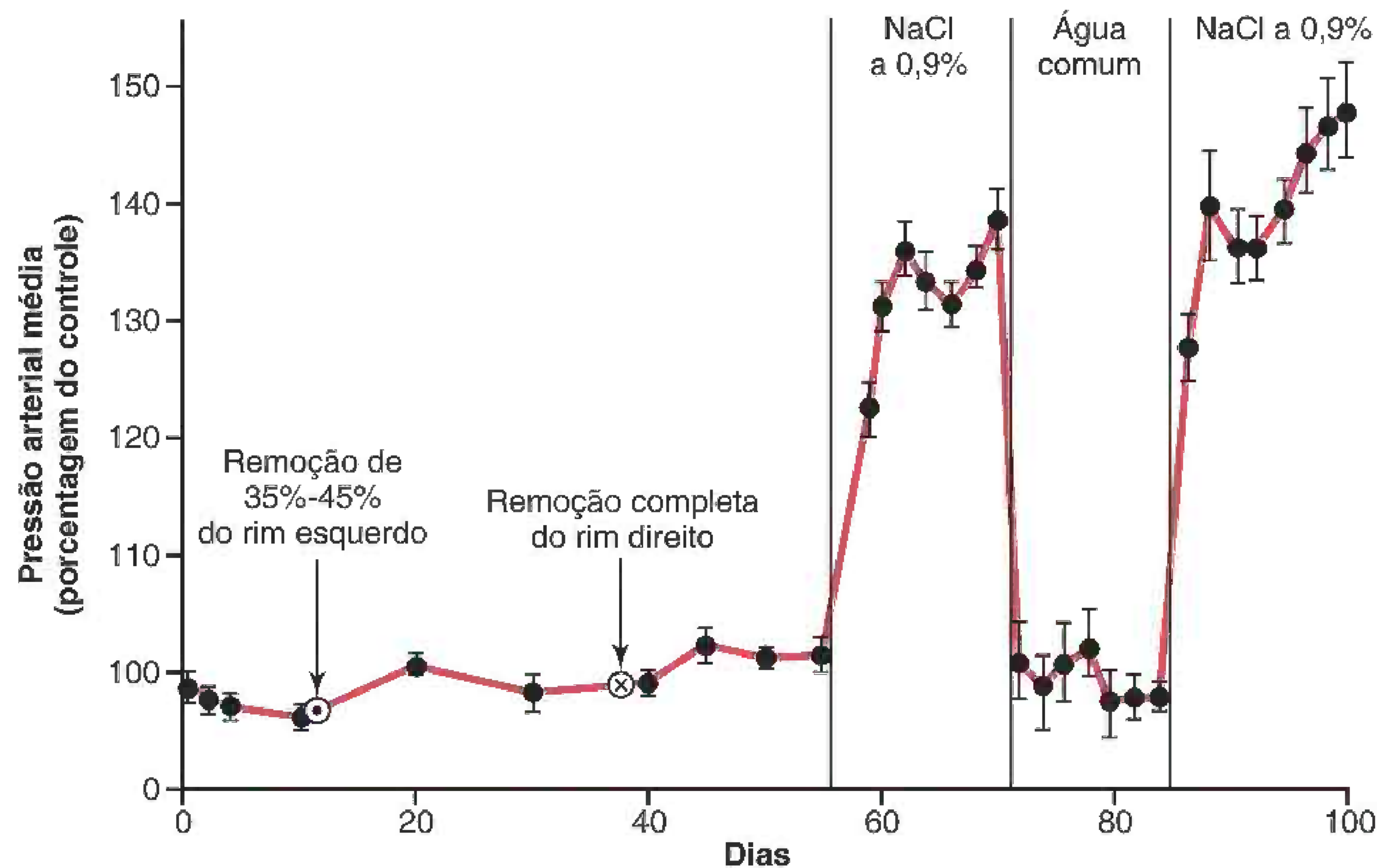



**Figura 19-8** Efeito médio sobre a pressão arterial da ingestão de solução salina a 0,9% em vez de água em quatro cães com 70% de seu tecido renal removido. (Redesenhada de Langston JB, Guyton AC, Douglas BH, et al: Effect of changes in salt intake on arterial pressure and renal function in partially nephrectomized dogs. Circ Res 12:508, 1963. Com a permissão da American Heart Association, Inc.)

sanguíneo e do débito cardíaco para 20% a 40% acima do normal. Ao mesmo tempo, a pressão arterial começou a se elevar, mas inicialmente não tanto quanto o volume de líquido e o débito cardíaco. A razão para essa elevação mais lenta da pressão arterial pode ser entendida pela análise da curva da resistência periférica total que mostra *diminuição* inicial. Essa diminuição foi causada pelo mecanismo barorreceptor, discutido no Capítulo 18, que tentou impedir a elevação da pressão. Entretanto, após 2 a 4 dias, os barorreceptores se adaptaram e não foram mais capazes de impedir o aumento da pressão. Nesse momento, a pressão arterial havia se elevado ao máximo devido ao aumento do débito cardíaco, embora a resistência periférica total ainda estivesse em nível quase normal.

Após essas alterações agudas iniciais nas variáveis circulatórias, alterações secundárias mais prolongadas ocorreram nas semanas seguintes. Entre elas, foi de modo especialmente importante o *aumento progressivo da resistência periférica total*, ao mesmo tempo em que o *débito cardíaco se reduziu praticamente ao normal*, em grande parte como resultado do mecanismo de *autorregulação do fluxo sanguíneo a longo prazo*, discutido em detalhes no Capítulo 17 e no início deste capítulo. Ou seja, depois que a grande elevação do débito cardíaco produziu a hipertensão, o fluxo sanguíneo excessivo pelos tecidos provocou a constrição progressiva das arteríolas locais, retornando então os fluxos sanguíneos locais em todos os tecidos do corpo, e também o débito cardíaco aos valores normais, enquanto provocava simultaneamente a *elevação secundária da resistência periférica total*.

Note também que os volumes do líquido extracelular e do sangue retornaram praticamente ao normal junto com a redução do débito cardíaco. Isso resultou de dois fatores: primeiro, porque o aumento na resistência arteriolar reduziu a pressão capilar, permitindo que o líquido nos espaços teciduais fosse reabsorvido para o sangue. Segundo, porque a pressão arterial elevada fez com que os rins excretassem o excesso de líquido que se havia acumulado de início no corpo.

Por fim, vamos considerar o estado final da circulação, várias semanas após o início da sobrecarga de volume. Encontramos os seguintes efeitos:

1. Hipertensão.
2. Aumento acentuado da resistência periférica total.
3. Normalização quase total do volume do líquido extracelular, do volume sanguíneo e do débito cardíaco.

Por conseguinte, pode-se dividir a hipertensão por sobrecarga de volume em dois estágios sequenciais distintos: o primeiro resulta do aumento do volume de líquido, causando elevação do débito cardíaco. Essa elevação medeia a hipertensão. O segundo é caracterizado pela alta pressão arterial e alta resistência periférica total, com retorno do débito cardíaco para níveis tão próximos do normal que as técnicas habituais de medida com frequência não conseguem detectar qualquer elevação de seu valor.

Assim, o aumento da resistência periférica total na hipertensão por sobrecarga de volume ocorre após o desenvolvimento da hipertensão e, portanto, é secundário a ela e não a sua causa.

## Hipertensão por Sobrecarga de Volume em Pacientes que não Têm Rins, mas que São Mantidos por Rins Artificiais

Quando um paciente é mantido sob terapia de substituição renal, é especialmente importante manter seu volume de líquido corporal no nível normal — ou seja, é importante remover quantidade apropriada de água e sal, cada

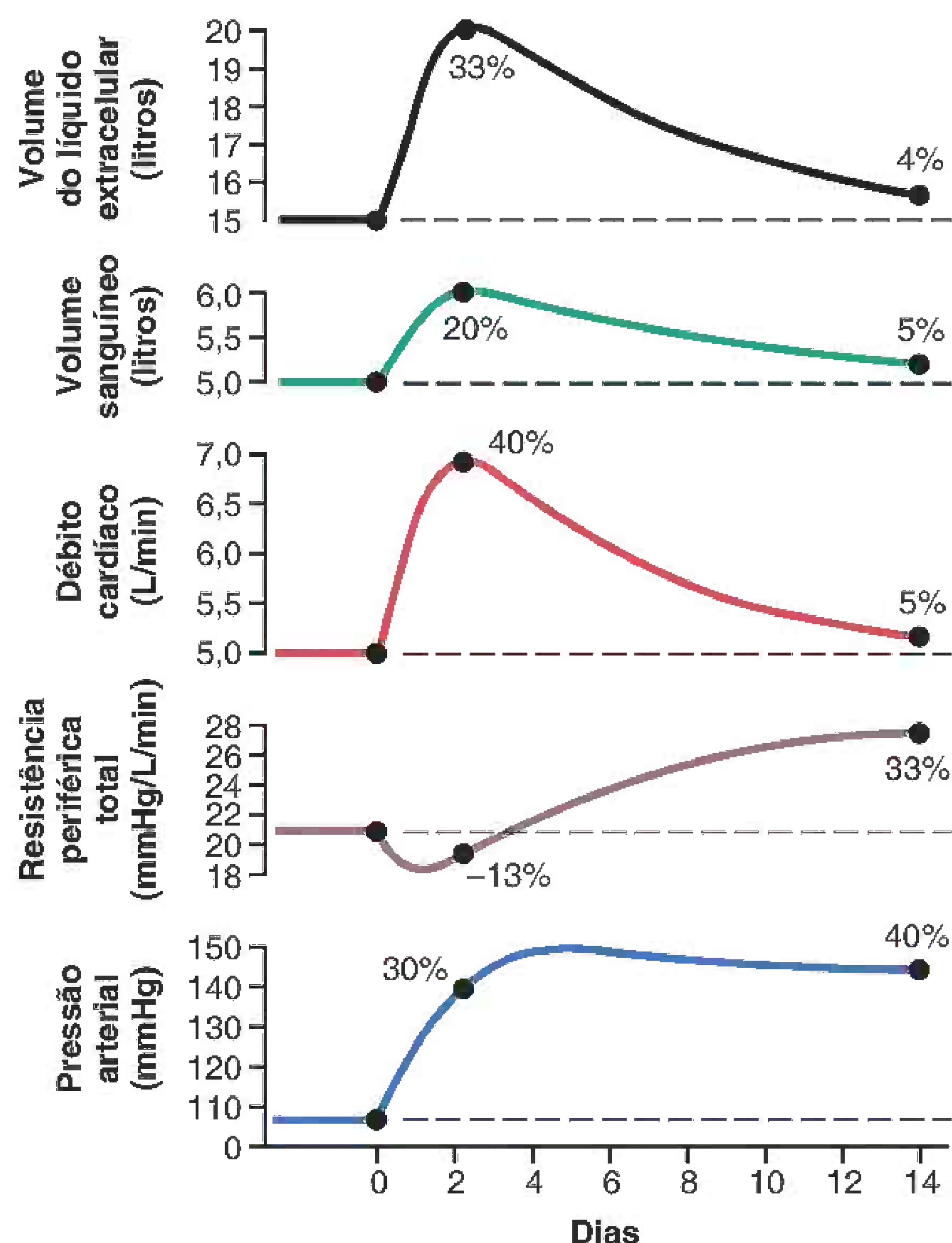



**Figura 19-9** Alterações progressivas em variáveis importantes do sistema circulatório durante as primeiras semanas de ***hipertensão por sobrecarga de volume***. Note especialmente o aumento inicial do débito cardíaco como a causa básica da hipertensão. Subsequentemente, o mecanismo de autorregulação retorna o débito cardíaco quase ao normal enquanto causa ao mesmo tempo ***aumento secundário da resistência periférica total***. (Modificada de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

vez que o paciente é dialisado. Se isso não for feito, e se permite que o volume do líquido extracelular aumente, isso resulta de modo quase invariável em hipertensão, precisamente, do modo demonstrado na Figura 19-9, isto é, o débito cardíaco de início aumenta, causando hipertensão. Então, o mecanismo de autorregulação normaliza o débito cardíaco, enquanto provoca aumento secundário da resistência periférica total. Assim, ao final, a hipertensão causada é do tipo de alta resistência periférica.

### Hipertensão Causada por Aldosteronismo Primário

Outro tipo de hipertensão, por sobrecarga de volume, é causado por excesso de aldosterona no corpo ou ocasionalmente por excesso de outros tipos de esteroides. Pequeno tumor em uma das glândulas adrenais por vezes secreta grande quantidade de aldosterona, condição referida como "aldosteronismo primário". Como discutido nos Capítulos 27 e 29, a aldosterona aumenta a intensidade da reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais, reduzindo sua eliminação na urina e aumentando o volume do sangue e do líquido extracelular. Consequentemente, a hipertensão se desenvolve. Além disso, se a ingestão de sal for aumentada ao mesmo tempo, a hipertensão fica ainda mais intensa. Se a condição persistir por meses ou anos, a pressão arterial excessiva com muita frequência causa alterações patológicas nos rins, fazendo-os reter ainda mais sal e água além do que é retido pela ação direta da aldosterona. Assim, a hipertensão frequentemente termina por atingir níveis letais.

Mais uma vez, nos estágios iniciais desse tipo de hipertensão, o débito cardíaco está aumentado, mas nos estágios mais avançados fica normal, enquanto a resistência periférica total é aumentada de forma secundária, como explicado antes neste capítulo, em relação à hipertensão primária por sobrecarga de volume.

## O Sistema Renina-Angiotensina: Seu Papel no Controle da Pressão Arterial

Além da capacidade dos rins de controlar a pressão arterial por meio de alterações do volume do líquido extracelular, os rins têm também outro potente mecanismo de controle da pressão, chamado sistema renina-angiotensina.

A *renina* é enzima proteica liberada pelos rins quando a pressão arterial cai para níveis muito baixos. Sua resposta consiste em elevar a pressão arterial de diversos modos, contribuindo para a correção da queda inicial da pressão.

### Componentes do Sistema Renina-Angiotensina

A Figura 19-10 mostra as etapas funcionais pelas quais o sistema renina-angiotensina contribui para a regulação da pressão arterial.

A renina é sintetizada e armazenada em forma inativa chamada *pró-renina* nas *células justaglomerulares* (células JG) dos rins. Essas são células musculares lisas modificadas, situadas *nas paredes das arteríolas aferentes imediatamente proximais aos glomérulos.* Quando a pressão arterial cai, reações intrínsecas dos rins fazem com que muitas das moléculas de pró-renina nas células JG sejam clivadas, liberando renina. A maior parte da renina é liberada no sangue que perfunde os rins para circular pelo corpo inteiro. Entretanto, pequenas quantidades de renina permanecem nos líquidos locais dos rins onde exercem diversas funções intrarrenais.

A renina é enzima, e não substância vasoativa. Como mostrado no esquema da Figura 19-10, ela age enzimaticamente sobre outra proteína plasmática, a globulina referida como *substrato de renina* (ou *angiotensinogênio*), liberando peptídeo com 10 aminoácidos, a *angiotensina I*. A angiotensina I tem ligeiras propriedades vasoconstritoras, mas não suficientes para causar alterações significativas na função circulatória. A renina persiste no sangue por 30 minutos a 1 hora e continua a causar a formação de angiotensina durante todo esse tempo.

Alguns segundos após a formação de angiotensina I, dois aminoácidos adicionais são removidos da angiotensina I, formando o peptídeo de oito aminoácidos *angio-*

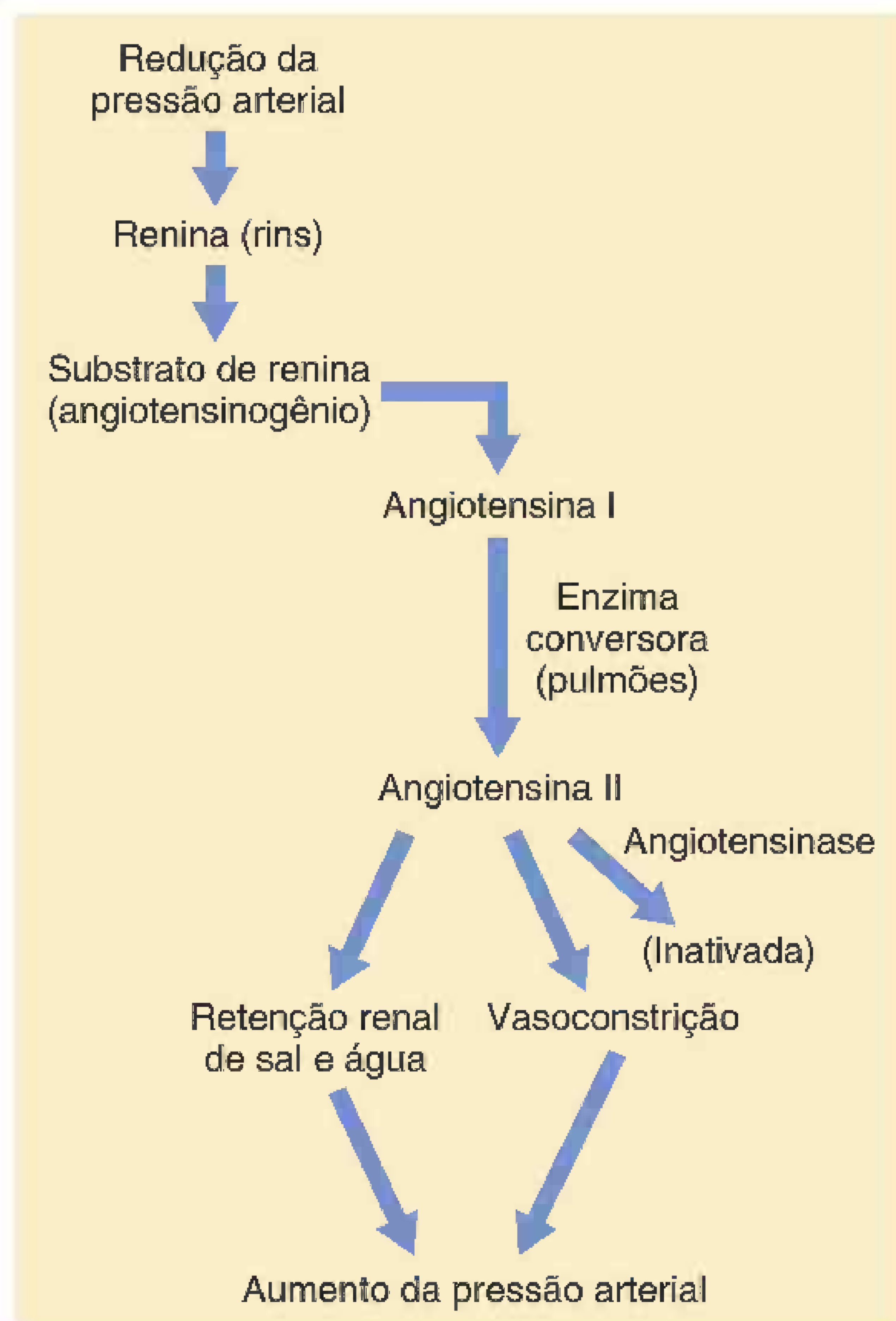



**Figura 19-10** Mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina para o controle da pressão arterial.

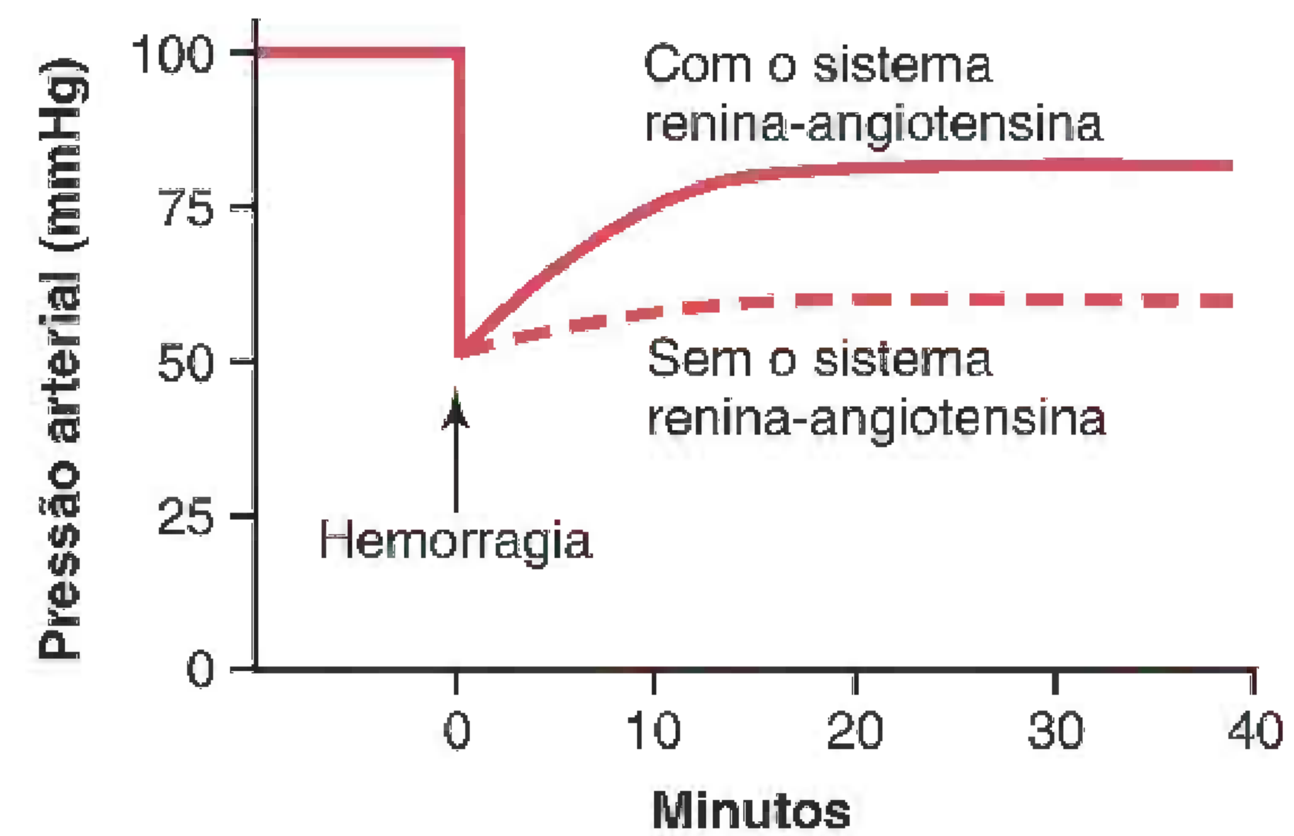



**Figura 19-11** Efeito compensador da pressão do sistema vasoconstritor de renina-angiotensina após hemorragia intensa. (Desenhada de experimentos do Dr. Royce Brough.)

*tensina II*. Essa conversão ocorre em grande parte nos pulmões, enquanto o sangue flui por seus pequenos vasos catalisados pela *enzima conversora de angiotensina* presente no endotélio dos vasos pulmonares. Outros tecidos, tais como rins e vasos sanguíneos, também contêm enzimas conversoras e, portanto, formam localmente angiotensina II.

A angiotensina II é vasoconstritor extremamente potente, afetando também a função circulatória por outros modos. Entretanto, ela persiste no sangue por apenas 1 ou 2 minutos por ser rapidamente inativada por múltiplas enzimas sanguíneas e teciduais, coletivamente chamadas de *angiotensinases*.

Durante sua permanência no sangue, a angiotensina II exerce dois efeitos principais capazes de aumentar a pressão arterial. O primeiro, a ***vasoconstrição em muitas áreas do corpo***, ocorre com muita rapidez. A vasoconstrição ocorre de modo muito intenso nas arteríolas e com intensidade muito menor nas veias. A constrição das arteríolas aumenta a resistência periférica total, elevando dessa forma a pressão arterial, como mostrado na parte inferior do esquema da Figura 19-10. Além disso, a leve constrição das veias promove o aumento do retorno venoso do sangue para o coração, contribuindo para o maior bombeamento cardíaco contra a pressão elevada.

O segundo meio principal pelo qual a angiotensina II eleva a pressão arterial é a ***diminuição da excreção de sal e de água*** pelos rins. Isso eleva lentamente o volume do líquido extracelular, o que aumenta a pressão arterial durante as horas e dias subsequentes. Esse efeito a longo prazo, agindo pelo mecanismo de controle do volume do líquido extracelular, é ainda mais potente que a vasoconstrição aguda na elevação eventual da pressão arterial.

## Rapidez e Intensidade da Resposta da Pressão Vasoconstritora ao Sistema Renina-Angiotensina

A Figura 19-11 mostra experimento típico, demonstrando o efeito da hemorragia sobre a pressão arterial em duas condições distintas: (1) com funcionamento do sistema renina-angiotensina e (2) sem seu funcionamento (o sistema foi interrompido por anticorpo bloqueador de renina). Note que, após a hemorragia — suficiente para causar diminuição da pressão arterial para 50 mmHg —, a pressão arterial se elevou novamente para 83 mmHg quando o sistema renina-angiotensina estava funcional. Ao contrário, elevou-se apenas para 60 mmHg quando o sistema estava bloqueado. Isso demonstra que o sistema renina-angiotensina é suficientemente potente para elevar a pressão arterial, no mínimo, até a metade do normal alguns minutos após hemorragia intensa. Portanto, em alguns casos, esse pode ser mecanismo salvador da vida para o corpo, em especial no choque circulatório.

Note também que o sistema vasoconstritor renina-angiotensina precisa de cerca de 20 minutos para ser ativado. Desse modo, seu controle da pressão arterial é mais lento que os reflexos nervosos e o sistema simpático norepinefrina-epinefrina.

## Efeito da Angiotensina II, nos Rins, Causando Retenção de Sal e de Água — Meio Importante para o Controle da Pressão Arterial a Longo Prazo

A angiotensina II faz com que os rins retenham sal e água por dois meios principais:

1. Atuando diretamente sobre os rins para provocar retenção de sal e de água.
2. Fazendo com que as glândulas adrenais secretem aldosterona que, por sua vez, aumenta a reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais.

Assim, quando quantidades excessivas de angiotensina II circulam no sangue, todo o mecanismo renal a longo

prazo para o controle dos líquidos corporais é automaticamente ajustado para manter a pressão arterial acima da normal.

**Mecanismos dos Efeitos Renais Diretos da Angiotensina II Causadores da Retenção Renal de Sal e de Água.** A angiotensina exerce diversos efeitos diretos que fazem com que os rins retenham sal e água. Um deles é a constrição das arteríolas renais, o que diminui o fluxo sanguíneo pelos rins. O lento fluxo sanguíneo reduz a pressão nos capilares peritubulares, provocando a rápida reabsorção de líquido pelos túbulos. A angiotensina II tem também importantes ações diretas sobre as próprias células tubulares para aumentar a reabsorção de sal e de água. O resultado total desses efeitos é significativo reduzindo às vezes o débito urinário para menos que um quinto do normal.

**Estimulação da Secreção de Aldosterona pela Angiotensina II e o Efeito da Aldosterona no Aumento da Retenção de Sal e de Água pelos Rins.** A angiotensina II é também um dos mais potentes estimuladores da secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais, como discutiremos em relação à regulação dos líquidos corporais, no Capítulo 29, e em relação à função das glândulas adrenais, no Capítulo 77. Assim, quando o sistema renina-angiotensina é ativado, a intensidade da secreção de aldosterona em geral também aumenta; uma importante função subsequente da aldosterona é a de causar aumento acentuado da reabsorção de sódio pelos túbulos renais, elevando sua concentração no líquido extracelular. Essa elevação então causa a retenção de água como explicado antes, aumentando o volume do líquido extracelular e provocando de forma secundária maior elevação da pressão arterial a longo prazo.

Desse modo, tanto o efeito direto da angiotensina sobre os rins quanto seu efeito por meio da aldosterona são importantes no controle da pressão arterial a longo prazo. Entretanto, pesquisa em nosso laboratório sugeriu que o efeito direto da angiotensina, sobre os rins, seja talvez três ou mais vezes mais potente que o efeito indireto por meio da aldosterona — embora este seja o mais conhecido.

**Análise Quantitativa das Alterações da Pressão Arterial Causadas pela Angiotensina II.** A Figura 19-12 mostra a análise quantitativa do efeito da angiotensina sobre o controle da pressão arterial. Essa figura mostra duas curvas de débito renal, bem como a linha representativa no nível normal da ingestão de sódio. A curva da esquerda foi obtida em cães cujo sistema renina-angiotensina havia sido bloqueado pelo fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina que bloqueia a conversão de angiotensina I em angiotensina II. A curva da direita foi obtida em cães infundidos continuamente com angiotensina II em nível cerca de 2,5 vezes maior que o normal de formação de angiotensina no sangue. Note o desvio da curva de débito renal para níveis mais elevados de pressão sob a influência da angiotensina II. Esse desvio é causado pelos efeitos diretos da angiotensina II sobre os rins e pelo efeito indireto por meio da secreção de aldosterona, conforme já explicado.

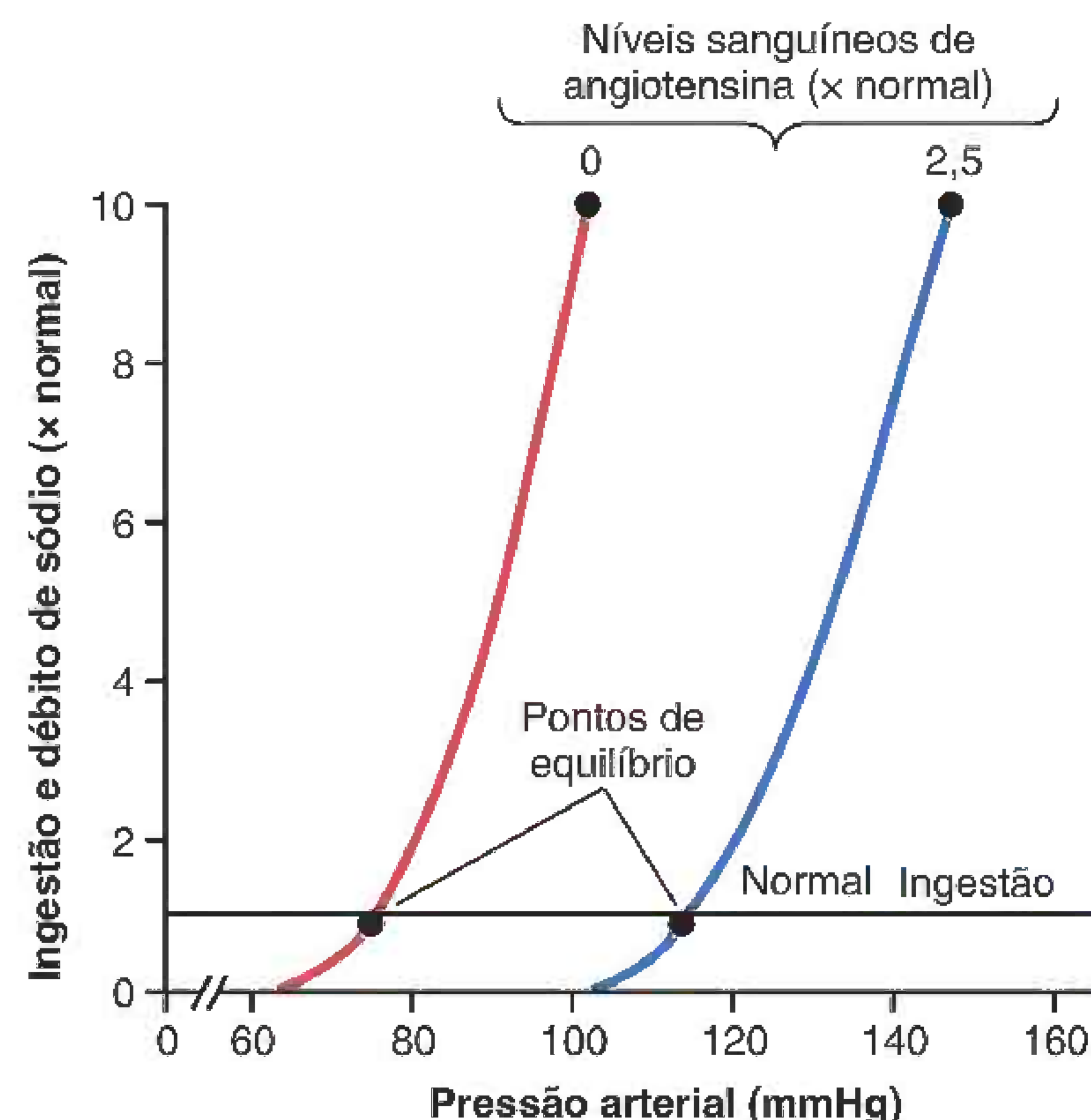



**Figura 19-12** Efeito de dois níveis sanguíneos de angiotensina II sobre a curva do débito renal, mostrando a regulação da pressão arterial no ponto de equilíbrio de 75 mmHg, quando o nível de angiotensina II está baixo, e de 115 mmHg e quando o nível de angiotensina II está alto.

Por fim, note os dois pontos de equilíbrio, o primeiro na ausência de angiotensina, correspondendo à pressão arterial de 75 mmHg, e o segundo, sob níveis elevados de angiotensina, correspondente à pressão arterial de 115 mmHg. Como consequência, a retenção de sal e de água causada pela angiotensina pode ter efeito potente de provocar a elevação crônica da pressão arterial.

## O Papel do Sistema Renina-Angiotensina na Manutenção da Pressão Arterial Normal Apesar de Grandes Variações na Ingestão de Sal

Uma das mais importantes funções do sistema renina-angiotensina é a de permitir que a pessoa ingira quantidades muito pequenas ou muito grandes de sal, sem apresentar grandes variações do volume do líquido extracelular ou da pressão arterial. Essa função é explicada pelo esquema da Figura 19-13, que mostra o efeito inicial do aumento da ingestão de sal como sendo o de elevar o volume do líquido extracelular que por sua vez aumenta a pressão arterial. Então, a pressão arterial elevada aumenta o fluxo sanguíneo pelos rins, além de outros efeitos, reduz a secreção de renina para nível muito mais baixo, e provoca sequencialmente a redução da retenção renal de sal e água, a quase normalização do volume do líquido extracelular, e por fim a quase normalização da pressão arterial. Assim, o sistema renina-angiotensina é mecanismo de *feedback* automático que contribui para a manutenção da pressão arterial em níveis próximos aos normais, mesmo quando a ingestão de sal é aumentada. Ao contrário, quando a ingestão de sal diminui para abaixo da normal ocorrem efeitos opostos.

Para enfatizar a eficácia do sistema renina-angiotensina no controle da pressão arterial quando o sistema fun-

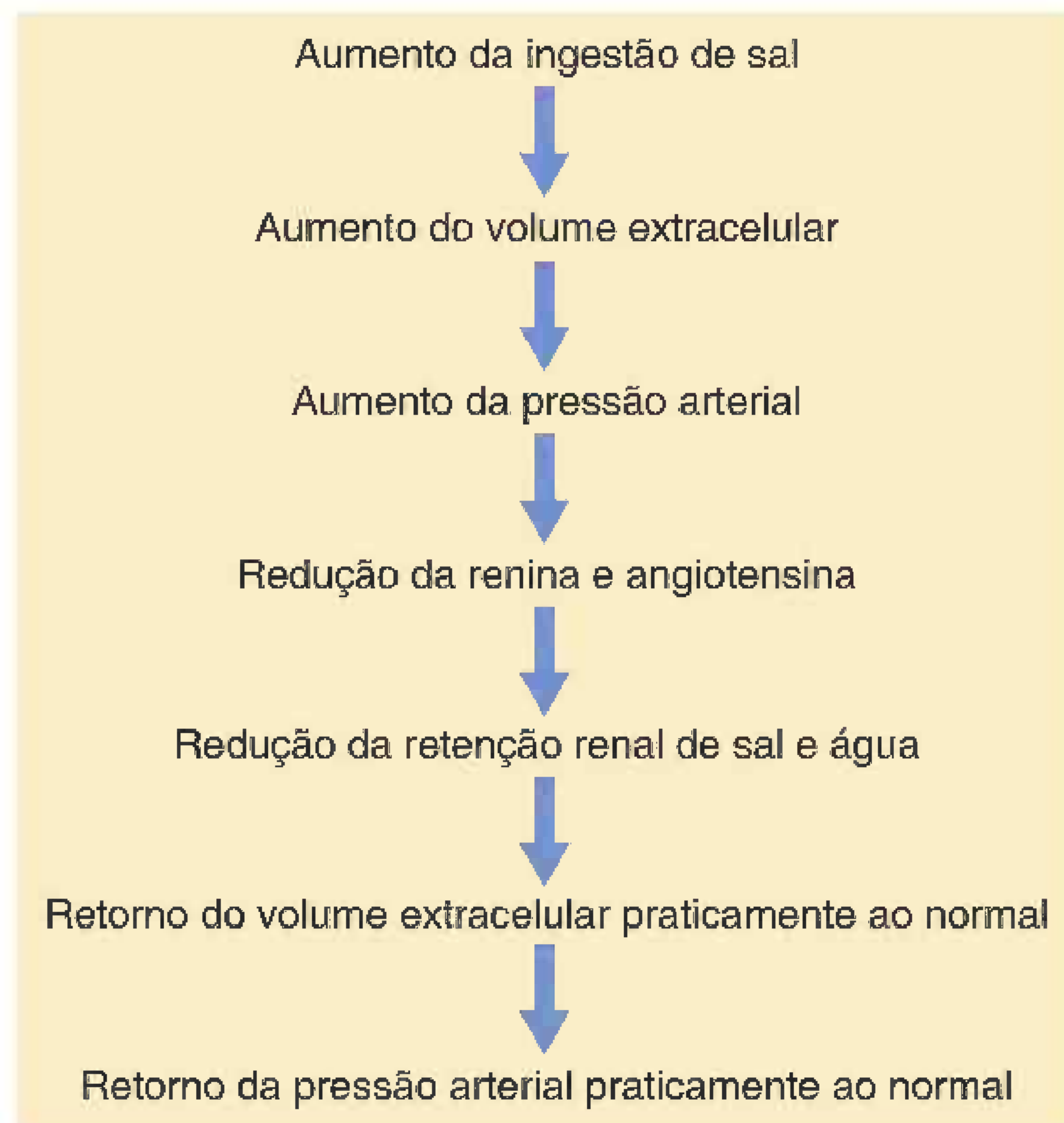



**Figura 19-13** Eventos sequenciais por meio dos quais a ingestão de sal aumenta a pressão arterial, mas a redução por *feedback* da atividade do sistema renina-angiotensina praticamente a normaliza.

ciona normalmente, a pressão se eleva por não mais do que 4 a 6 mmHg em resposta ao aumento de 50 vezes na ingestão de sal. Ao contrário, quando esse sistema é bloqueado, o mesmo aumento da ingestão de sal provoca aumento 10 vezes maior da pressão, muitas vezes por até 50 a 60 mmHg.

## Tipos de Hipertensão em que Ocorre Participação da Angiotensina: Hipertensão Causada por Tumor Secretor de Renina ou por Infusão de Angiotensina II

Ocasionalmente, ocorre tumor das células justaglomerulares *(células JG)* secretoras de renina, secretando enorme quantidade dessa substância; consequentemente é formada quantidade igualmente grande de angiotensina II. Em todos os pacientes nos quais isto ocorreu, desenvolveu-se hipertensão grave. Além disso, quando grande quantidade de angiotensina II é infundida continuamente em animais durante dias ou semanas, também se desenvolve grave hipertensão a longo prazo.

Já notamos que a angiotensina II pode elevar a pressão arterial por duas maneiras:

1. Pela constrição das arteríolas em todo o organismo, aumentando assim a resistência periférica total e a pressão arterial; esse efeito ocorre segundos após o início da infusão de angiotensina.
2. Por meio da retenção renal de sal e água; após alguns dias, isso também provoca hipertensão, sendo essa a principal causa da continuação da pressão elevada a longo prazo.

**Hipertensão de Goldblatt de "Rim Único".** Quando um dos rins é removido e um constritor é colocado na

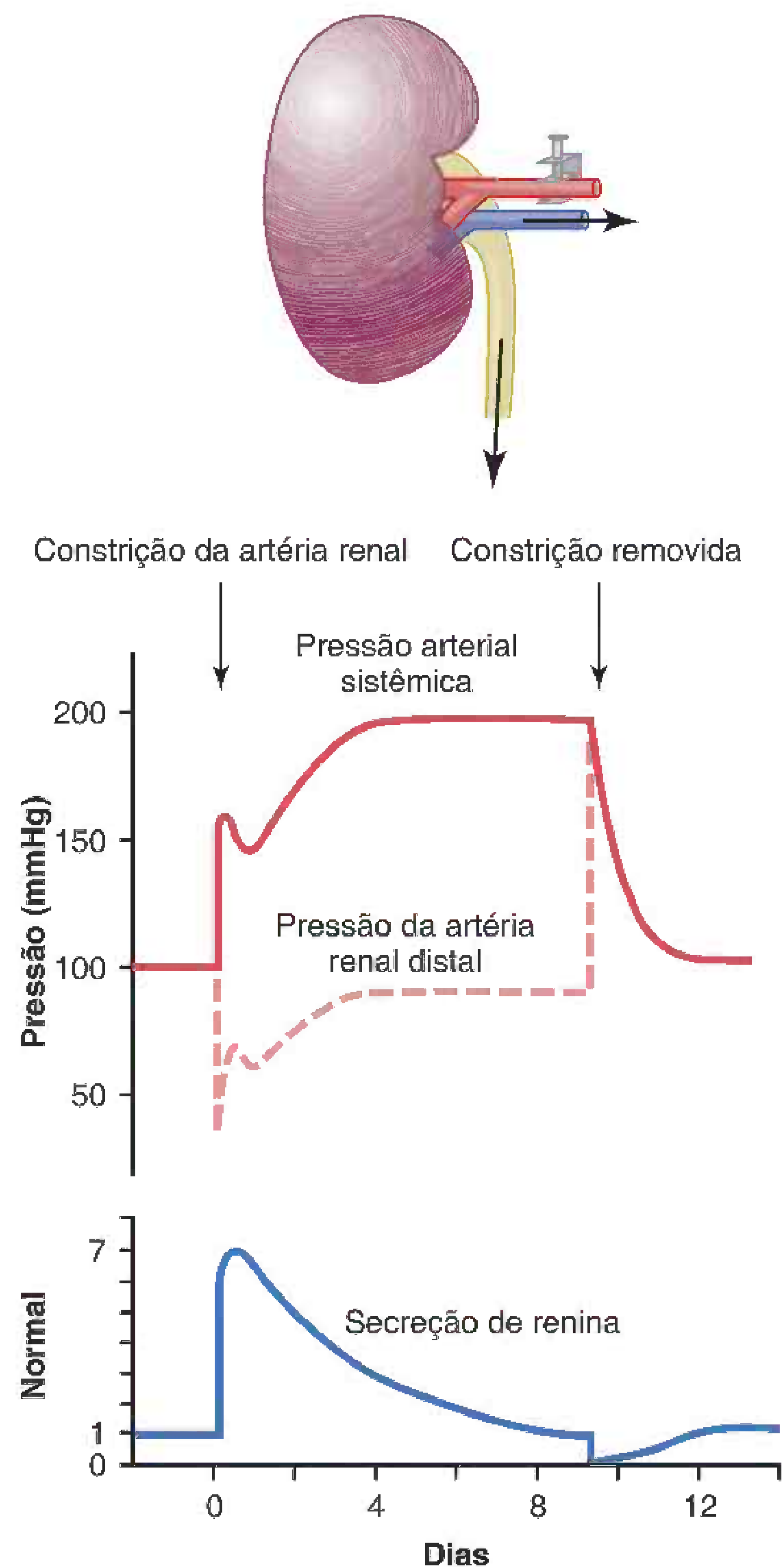



**Figura 19-14** Efeito do pinçamento unilateral da artéria renal após a remoção do rim contralateral. Note as alterações da pressão arterial sistêmica, da pressão da artéria renal distal ao pinçamento e a secreção de renina. A hipertensão resultante é chamada de hipertensão de "rim-único" de Goldblatt.

artéria renal do rim remanescente, como mostrado na Figura 19-14, o efeito imediato é a pressão muito diminuída na artéria renal além do constritor, como indicado pela linha tracejada na figura. Então, após segundos a minutos, a pressão arterial sistêmica começa a se elevar, o que continua a acontecer durante muitos dias. A pressão em geral aumenta rapidamente na primeira hora, o que é seguido por elevação adicional mais lenta durante os dias seguintes. Quando a pressão arterial *sistêmica* atinge seu novo nível estável, a pressão arterial *renal* (a curva tracejada na figura) estará praticamente normalizada. A hipertensão provocada por esse meio é designada como *hipertensão de Goldblatt de "rim único"*, em homenagem ao Dr. Harry Goldblatt, que foi o primeiro a estudar as características quantitativas importantes da hipertensão causada por constrição da artéria renal.

A elevação inicial da pressão arterial na hipertensão de Goldblatt é causada pelo mecanismo vasoconstri-

tor da renina-angiotensina, isto é, devido ao baixo fluxo sanguíneo pelo rim após a constrição aguda da artéria renal, grande quantidade de renina é secretada pelo rim, como mostrado pela curva mais inferior da Figura 19-14, isto aumenta a angiotensina II e a aldosterona no sangue. A angiotensina, por sua vez, eleva de forma aguda a pressão arterial. A secreção de renina aumenta até seu máximo depois de cerca de 1 hora, mas praticamente se normaliza após 5 a 7 dias porque a pressão arterial *renal* também se elevou até o normal, assim o rim não está mais isquêmico.

A segunda elevação da pressão arterial é causada pela retenção de sal e de água pelo rim isquêmico (que também é estimulado pela angiotensina II e pela aldosterona). Em 5 a 7 dias, o volume do líquido corporal terá aumentado o suficiente para elevar a pressão arterial até seu novo nível estável. O valor quantitativo desse novo nível da pressão é determinado pelo grau de constrição da artéria renal, isto é, a pressão aórtica deve se elevar até que a pressão arterial distal ao constritor seja suficiente para provocar débito urinário normal.

Cenário similar ocorre em pacientes com estenose da artéria renal de único rim remanescente, como ocorre algumas vezes após a pessoa receber um rim transplantado. Também, aumentos funcionais ou fisiológicos da resistência de arteríolas renais, devido à aterosclerose ou aos níveis excessivos de vasoconstritores, podem causar hipertensão pelos mesmos mecanismos da constrição da principal artéria renal.

**Hipertensão de Goldblatt de "Dois Rins".** A hipertensão também pode ocorrer quando a artéria de apenas um rim é comprimida, enquanto a artéria do outro rim é mantida normal. Essa hipertensão resulta do seguinte mecanismo: o rim com constritor secreta renina e também retém sal e água, devido à diminuição de sua pressão arterial renal. Então, o rim oposto "normal" retém sal e água devido à renina produzida pelo rim isquêmico. Essa renina provoca a formação de angiotensina II e de aldosterona, que circulam para o rim oposto e provocam retenção de sal e água. Assim, ambos os rins por diferentes razões passam a ser retentores de sal e de água, com o consequente desenvolvimento de hipertensão.

A contrapartida clínica da hipertensão de Goldblatt de "dois rins" ocorre quando existe estenose de uma só artéria renal, por exemplo causada por aterosclerose em pessoa que tem dois rins.

**Hipertensão Causada por Rins Doentes que Secretam Cronicamente Renina.** Com frequência, áreas focais em um ou em ambos os rins ficam patologicamente isquêmicas devido a constrições vasculares locais, enquanto outras áreas dos rins estão normais. Quando isso ocorre, efeitos quase idênticos aos da hipertensão de Goldblatt de dois rins se desenvolvem, isto é, o tecido focal isquêmico secreta renina, que, por sua vez, agindo por meio da formação de angiotensina II, faz com que a massa renal remanescente retenha sal e água. De fato, uma das causas mais comuns de hipertensão renal especialmente em pessoas idosas é essa doença renal isquêmica focal.

### Outros Tipos de Hipertensão Causados por Combinações de Sobrecarga de Volume e de Vasoconstrição

**Hipertensão na Parte Superior do Corpo Causada por Coarctação da Aorta.** Um dentre alguns milhares de bebês nasce com constrição ou bloqueio patológico da aorta em ponto distal aos ramos arteriais aórticos para a cabeça e braços, mas proximal às artérias renais, condição chamada de coarctação da aorta. Quando isso ocorre, o fluxo sanguíneo para a parte inferior do corpo é transportado por múltiplas pequenas artérias colaterais na parede corporal com muita resistência vascular entre a aorta superior e a inferior. Como consequência, a pressão arterial na parte superior do corpo pode ser 40% a 50% mais alta que na parte inferior.

O mecanismo para essa hipertensão da parte superior do corpo é quase idêntico ao da hipertensão de Goldblatt de rim único, isto é, quando um constritor é posicionado na aorta acima das artérias renais, a pressão sanguínea em ambos os rins inicialmente cai, a renina é secretada, angiotensina e aldosterona são formadas e ocorre hipertensão na parte superior do corpo. A pressão arterial na parte inferior do corpo, no nível dos rins, aumenta quase aproximadamente até a normal, mas a alta pressão persiste na parte superior. Os rins não estão mais isquêmicos, assim a secreção de renina e a formação de angiotensina e de aldosterona retornam ao normal. Assim, na coarctação da aorta, a pressão arterial na parte inferior do corpo é, em geral, quase normal, enquanto a pressão na parte superior é muito mais elevada que o normal.

**O Papel da Autorregulação na Hipertensão Causada pela Coarctação da Aorta.** Característica significativa da hipertensão causada pela coarctação da aorta é o fato de que o fluxo sanguíneo para os braços, onde a pressão pode ser 40% a 60% acima da normal, é praticamente normal. Além disso, o fluxo sanguíneo pelas pernas, onde a pressão não está elevada também é quase exatamente a normal. Como isso é possível com a pressão na parte superior do corpo 40% a 60% maior que na parte inferior? A resposta não está em possíveis diferenças das substâncias vasoconstritoras no sangue das duas partes do corpo porque o mesmo sangue flui por ambas as áreas. Da mesma forma, o sistema nervoso inerva as duas áreas da circulação de modo similar, assim não existem razões para se acreditar que ocorram diferenças no controle nervoso dos vasos sanguíneos. A única resposta razoável é que a *autorregulação a longo prazo se desenvolve de modo tão completo* que os mecanismos de controle do fluxo sanguíneo compensam quase 100% das diferenças de pressão. O resultado é que, tanto na área de alta pressão, quanto na de baixa pressão, o fluxo sanguíneo local é controlado quase precisamente de acordo com as necessidades teciduais e não de acordo com o nível da pressão. A importância dessas observações consiste em demonstrar quão completo pode ser o processo de autorregulação a longo prazo.

**Hipertensão na Pré-eclâmpsia (Toxemia Gravídica).** Aproximadamente 5% a 10% das mulheres grávidas desenvolvem a síndrome conhecida como *pré-eclâmpsia* (chamada também

*toxemia gravídica*). Uma das manifestações da pré-eclâmpsia é a hipertensão que, em geral, desaparece após o parto. Embora as causas precisas da pré-eclâmpsia não sejam completamente compreendidas, acredita-se que a isquemia da placenta e a liberação subsequente de fatores tóxicos tenham participação na geração de muitas das manifestações desse distúrbio, incluindo a hipertensão materna. As substâncias liberadas pela placenta isquêmica, por sua vez, provocam a disfunção de células endoteliais vasculares em todo o corpo, incluindo os vasos sanguíneos renais. Essa *disfunção endotelial diminui a secreção de óxido nítrico* e de outras substâncias vasodilatadoras, causando vasoconstrição, redução da intensidade de filtração de líquido pelos glomérulos para os túbulos renais, comprometimento da natriurese renal por pressão e desenvolvimento de hipertensão.

Outra anormalidade patológica, capaz de contribuir para a hipertensão, na pré-eclâmpsia é o espessamento das membranas glomerulares renais (talvez causado por processo autoimune) que também reduz a filtração glomerular de líquido. Por motivos óbvios, a pressão arterial necessária para a formação normal de urina fica elevada, e o nível da pressão arterial a longo prazo fica elevado de forma correspondente. Essas pacientes têm maior tendência a apresentar graus mais elevados de hipertensão quando ingerem quantidade excessiva de sal.

**Hipertensão Neurogênica.** A *hipertensão neurogênica aguda* pode ser causada pela forte *estimulação do sistema nervoso simpático*. Por exemplo, quando a pessoa se torna excitada por qualquer razão ou durante estados de ansiedade, o sistema simpático fica excessivamente ativo, resultando em vasoconstrição periférica generalizada e hipertensão *aguda*.

**Hipertensão Neurogênica Aguda Causada pela Secção dos Nervos Barorreceptores.** Ocorre outro tipo de hipertensão neurogênica *aguda* quando os nervos que partem dos barorreceptores são cortados ou quando o trato solitário no bulbo é destruído bilateralmente (essa é a área onde os nervos dos barorreceptores carotídeos e aórticos se conectam com o tronco cerebral). A interrupção súbita dos sinais nervosos normais que partem dos barorreceptores tem o mesmo efeito sobre os mecanismos nervosos de controle da pressão que a redução súbita da pressão arterial na aorta e na carótida, isto é, a perda do efeito inibitório normal sobre o centro vasomotor causada pelos sinais nervosos normais dos barorreceptores permite que o centro vasomotor fique subitamente muito ativo e a pressão arterial média aumente de 100 mmHg para até 160 mmHg. A pressão se normaliza após 2 dias porque a resposta do centro vasomotor, à ausência dos sinais dos barorreceptores, se dissipa, o que é chamado de "reajuste" central do mecanismo de controle barorreceptor da pressão. Assim, a hipertensão neurogênica causada pela secção dos nervos barorreceptores é em grande parte do tipo agudo e não crônico.

**Causas Genéticas da Hipertensão.** Observou-se hipertensão hereditária espontânea em diversos tipos de animais, incluindo diferentes cepas de ratos, coelhos e uma de cães. Na cepa de ratos mais estudada, a cepa Okamoto, espontaneamente hipertensa, existem evidências de que no desenvolvimento precoce da hipertensão o sistema nervoso simpático está consideravelmente mais ativo que nos ratos normais. Nos estágios finais desse tipo de hipertensão, foram notadas alterações estruturais nos néfrons dos rins: (1) aumento da resistência arterial renal pré-glomerular e (2) redução da permeabilidade das membranas glomerulares. Essas alterações estruturais também poderiam contribuir para a manutenção da hipertensão a longo prazo. Nas outras cepas de ratos hipertensos, foi observado comprometimento da função renal.

Em humanos, diversas mutações gênicas vêm sendo identificadas como causa da hipertensão. Essa forma de hipertensão é chamada *hipertensão monogênica* por ser causada pela mutação de gene único. Aspecto interessante dessas desordens genéticas é que todas causam reabsorção excessiva de sal e de água pelos túbulos renais. Em alguns casos, a reabsorção aumentada é devida às mutações gênicas que aumentam diretamente o transporte de sódio ou de cloreto nas células epiteliais tubulares renais. Em outros aspectos, as mutações gênicas causam aumento da síntese ou da atividade hormonal, o que estimula a reabsorção tubular renal de água e sal. Assim, em todos os distúrbios de hipertensão monogênica identificados até agora, a via final comum para a hipertensão parece ser o aumento da reabsorção de sal e expansão do volume do fluido extracelular. A hipertensão monogênica, no entanto, é rara e todas as formas conhecidas em conjunto representam menos de 1% da hipertensão humana.

## "Hipertensão Primária (Essencial)"

Cerca de 90% a 95% dos casos de hipertensão são ditos ser "hipertensão primária", também conhecida como "hipertensão essencial" por muitos médicos. Essas designações significam simplesmente que *a hipertensão é de origem desconhecida*, em contraste com as formas de hipertensão *secundárias* a causas conhecidas, tais como a estenose de artéria renal ou formas monogênicas de hipertensão.

Na maioria dos pacientes, o *excesso de peso* e a *vida sedentária* parecem desempenhar papel primordial como causas da hipertensão. A maior parte dos pacientes com hipertensão apresenta excesso de peso, e estudos de diferentes populações sugerem que o sobrepeso e a obesidade podem ser responsáveis por até 65% a 75% do risco de desenvolvimento de hipertensão primária. Estudos clínicos demonstraram claramente a importância da perda de peso para a redução da pressão sanguínea na maioria dos pacientes com hipertensão. De fato, os protocolos clínicos para o tratamento da hipertensão recomendam o aumento da atividade física e a perda de peso como o primeiro passo no tratamento dos pacientes com hipertensão.

Algumas das características da hipertensão primária causada por sobrepeso e obesidade incluem:

1. *Débito cardíaco aumentado*, devido em parte ao fluxo sanguíneo adicional necessário para a maior quantidade de tecido adiposo. Entretanto, o fluxo sanguíneo pelo coração, pelos rins, pelo trato gastrintestinal e pela musculatura esquelética também aumenta com o ganho de peso, em função da maior intensidade metabólica e do crescimento dos órgãos e tecidos, em resposta às suas necessidades metabólicas aumentadas. Quando a hipertensão é mantida por muitos meses e anos, a resistência vascular periférica total também pode estar aumentada.

2. *A atividade nervosa simpática, especialmente nos rins, está aumentada nos pacientes com sobrepeso.* As causas do aumento da atividade simpática na obesidade ainda não estão inteiramente esclarecidas, mas estudos recentes sugerem que hormônios como a *leptina*, liberados pelas células adiposas, podem estimular de forma direta múltiplas regiões do hipotálamo, o que por sua vez tem influência excitatória sobre os centros vasomotores do bulbo.
3. *Os níveis de angiotensina II e de aldosterona estão elevados por duas a três vezes em muitos pacientes obesos.* Isso em parte pode ser causado pelo aumento da estimulação nervosa simpática, que aumenta a liberação de renina pelos rins e assim a formação de angiotensina II, que por sua vez estimula as glândulas adrenais a secretarem aldosterona.
4. *O mecanismo da natriurese por pressão renal está comprometido, e os rins não excretam a quantidade adequada de sal e de água, a menos que a pressão arterial esteja alta ou que a função renal melhore de alguma forma.* Em outras palavras, se a pressão arterial média no indivíduo com hipertensão essencial for de 150 mmHg, a redução aguda artificial da pressão arterial para o valor normal de 100 mmHg (mas sem alterar de outros modos a função renal, exceto pela diminuição da pressão) provocará anúria quase total, e a pessoa reterá sal e água até que a pressão aumente novamente para o valor elevado de 150 mmHg. Reduções crônicas da pressão arterial, com terapias anti-hipertensivas efetivas, entretanto em geral não provocam retenção acentuada de sal e água pelos rins porque essas terapias também melhoram a natriurese por pressão renal, como discutido adiante.

Estudos experimentais em animais e em pacientes obesos sugeriram que o déficit da natriurese da pressão renal na hipertensão por obesidade é causado em grande parte por aumento da reabsorção tubular renal de sal e de água, devido à maior atividade nervosa simpática e aos níveis elevados de angiotensina II e de aldosterona. Contudo, se a hipertensão não for eficazmente tratada, poderão ocorrer lesões vasculares nos rins, reduzindo a filtração glomerular e aumentando a severidade da hipertensão. Por fim, a hipertensão não controlada associada à obesidade pode causar lesões vasculares graves e perda total da função renal.

**Análise Gráfica do Controle da Pressão Arterial na Hipertensão Essencial.** A Figura 19-15 mostra a análise gráfica da hipertensão essencial. As curvas dessa figura são chamadas *curvas de função renal por sobrecarga de sódio* porque a pressão arterial, a cada momento, é aumentada de forma muito lenta ao longo de muitos dias ou semanas pela elevação do nível da ingestão de sódio. A curva de sobrecarga de sódio pode ser determinada elevando-se a ingestão de sódio para novo nível a cada poucos dias e, então, esperando-se que o débito renal de sódio fique balanceado com a ingestão,

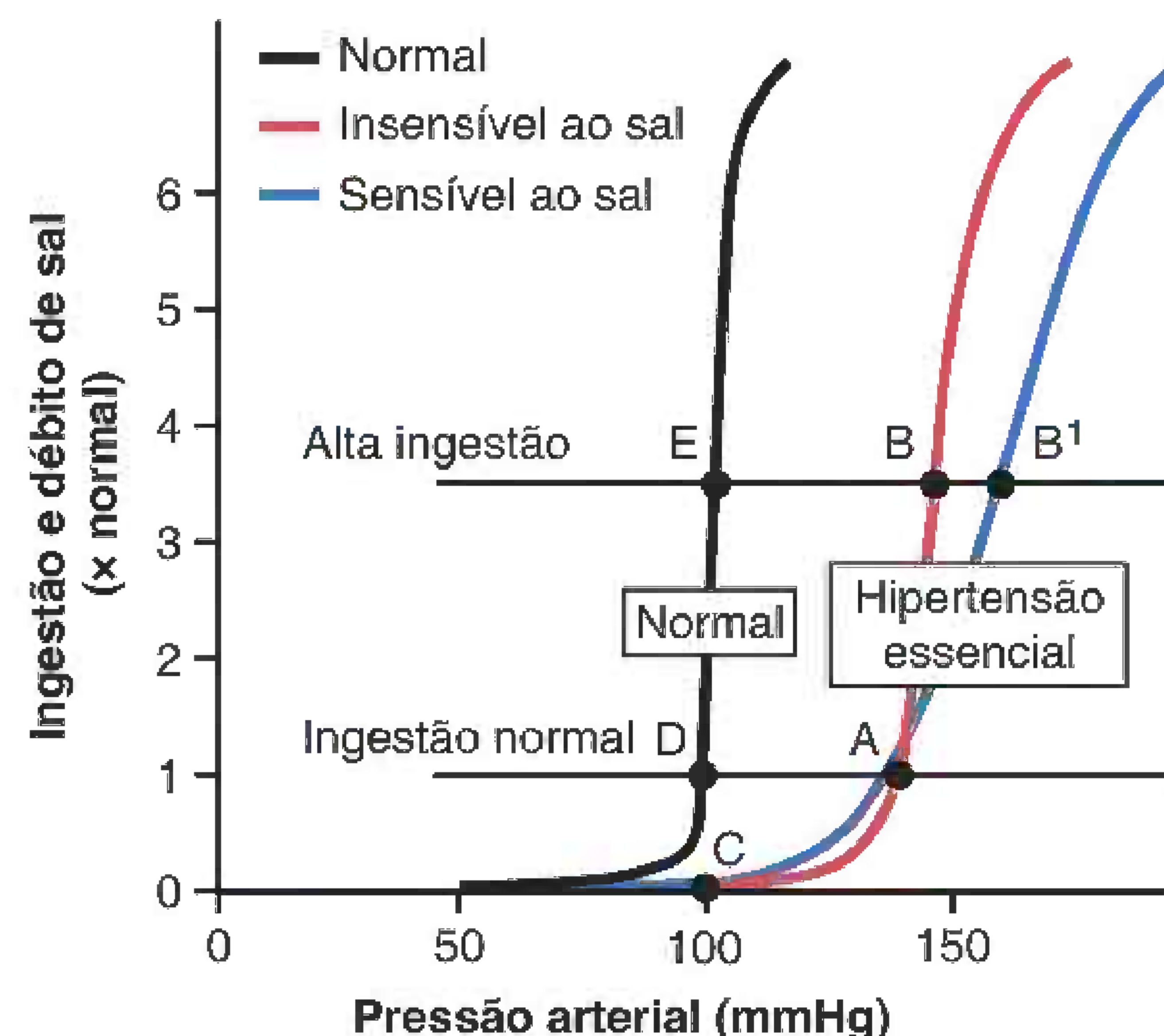


**Figura 19-15** Análise da regulação da pressão arterial na (1) hipertensão essencial insensível ao sal e (2) hipertensão essencial sensível ao sal. (Redesenhada de Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al: Salt balance and long-term blood pressure control. Annu Rev Med 31:15, 1980. Com permissão da *Annual Review of Medicine*, © 1980, por Annual Reviews http://www.AnnualReviews.org.)

ao mesmo tempo em que são registradas as variações da pressão arterial.

Quando esse procedimento é usado em pacientes com hipertensão essencial, dois tipos de curva mostrados no lado direito da Figura 19-15, podem ser registrados, um chamado de (1) hipertensão *insensível ao sal* e o outro (2) hipertensão *sensível ao sal.* Note que nos dois casos as curvas se deslocam para a direita para níveis maiores que os de pessoas normais. Agora, vamos marcar no mesmo gráfico (1) o nível normal de ingestão de sal e (2) o nível maior de ingestão, representando 3,5 vezes mais que a ingestão normal. No caso de pessoa com hipertensão insensível ao sal, a pressão arterial não se eleva de modo significativo quando a ingestão de sal é aumentada. Ao contrário, nos pacientes com hipertensão essencial sensível ao sal, a ingestão aumentada exacerba significativamente a hipertensão.

Dois pontos adicionais devem ser enfatizados: (1) a sensibilidade da pressão sanguínea ao sal não é característica do tipo "tudo ou nada" — é característica quantitativa de modo que alguns indivíduos são mais sensíveis que outros. (2) A sensibilidade da pressão sanguínea ao sal não é característica fixa; pelo contrário, a pressão em geral fica mais sensível ao sal à medida que a pessoa envelhece, especialmente, após os 50 ou 60 anos de idade.

A diferença entre esses dois tipos de hipertensão essencial supostamente estaria relacionada a diferenças estruturais ou funcionais nos rins desses dois tipos de pacientes hipertensos. Por exemplo, a hipertensão sensível ao sal pode ocorrer em diferentes tipos de doença renal crônica, devido à perda gradual de unidades funcionais dos rins (os *néfrons*) ou ao envelhecimento normal, como discutido no Capítulo 31. A função anormal do sistema renina-angiotensina pode também tornar a pressão sanguínea sensível ao sal, como discutido antes neste capítulo.

**Tratamento da Hipertensão Essencial.** Os protocolos atuais para o tratamento da hipertensão recomendam inicialmente modificações no estilo de vida que objetivam aumento das atividades físicas e perda de peso na maioria dos pacientes. Infelizmente, muitos pacientes são incapazes de perder peso, e o tratamento farmacológico com fármacos anti-hipertensivos deve ser iniciado.

Duas classes gerais de fármacos são usadas para tratar a hipertensão: (1) *fármacos vasodilatadores*, que aumentam o fluxo sanguíneo renal e (2) *fármacos natriuréticos* ou *diuréticos*, que reduzem a reabsorção tubular de sal e de água.

Os fármacos vasodilatadores em geral causam vasodilatação em muitos outros tecidos corporais além dos rins. Os diferentes fármacos agem de uma das seguintes maneiras: (1) pela inibição de sinais nervosos simpáticos para os rins ou pelo bloqueio da ação da substância transmissora simpática na vasculatura renal e túbulos renais, (2) por relaxar diretamente os músculos lisos da vasculatura renal ou (3) pelo bloqueio da ação do sistema renina-angiotensina na vasculatura ou nos túbulos renais.

Os fármacos que reduzem a reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais incluem de modo especial os que bloqueiam o transporte ativo de sódio através da parede tubular; esse bloqueio, por sua vez, impede a reabsorção de água, como explicado antes neste capítulo. Esses fármacos natriuréticos ou diuréticos são discutidos em maiores detalhes no Capítulo 31.

## Resumo do Sistema Integrado e Multifacetado para a Regulação da Pressão Arterial

Neste ponto, já ficou claro que a pressão arterial não é regulada por sistema único de controle, mas por diversos sistemas inter-relacionados, cada um realizando função específica. Por exemplo, quando a pessoa tem hemorragia intensa, reduzindo subitamente a pressão, dois problemas se apresentam ao sistema de controle da pressão. O primeiro é a sobrevida, ou seja, o retorno imediato da pressão arterial para nível suficientemente alto para que a pessoa possa viver após o episódio agudo. O segundo é o retorno final do volume sanguíneo e arterial para seus níveis normais, de modo que o sistema circulatório possa restabelecer sua plena normalidade, e não apenas para o nível que permita a sobrevida.

No Capítulo 18, vimos que a primeira linha de defesa contra as alterações agudas da pressão arterial é sistema de controle nervoso. Neste capítulo, enfatizamos a segunda linha de defesa, efetuada em grande parte pelos mecanismos renais de controle da pressão arterial a longo prazo. Contudo, existem outras peças no quebra-cabeça. A Figura 19-16 ajuda a encaixá-las.

A Figura 19-16 mostra em termos aproximados as respostas do controle imediato (segundos e minutos) e a longo prazo (horas e dias), expressas como respostas de *feedback*, de oito mecanismos de controle da pressão

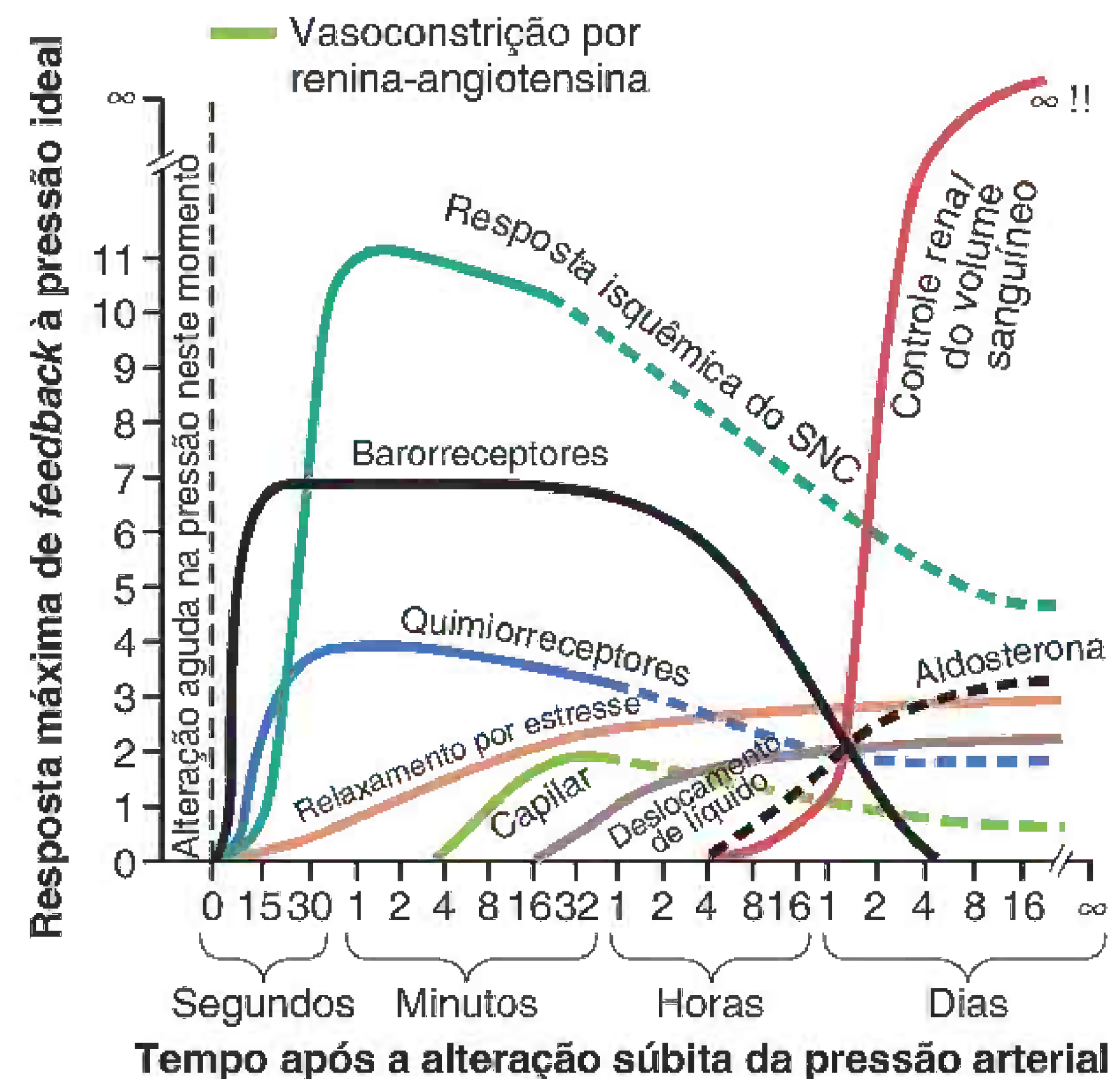



**Figura 19-16** Potência aproximada de vários mecanismos de controle da pressão arterial em diferentes intervalos de tempo, após o início de distúrbio da pressão arterial. Note especialmente a resposta infinita (∞) do mecanismo de controle da pressão rim-líquidos corporais que ocorre após algumas semanas. (Redesenhada de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

arterial. Esses mecanismos podem ser divididos em três grupos: (1) os que reagem rapidamente em segundos ou minutos; (2) os que respondem ao longo de um período intermediário, de minutos a horas; e (3) os que provocam a regulação da pressão arterial a longo prazo, em dias, meses e anos. Vejamos como eles se relacionam como um sistema total integrado de controle da pressão arterial.

**Mecanismos Rápidos de Controle da Pressão que Agem em Segundos ou Minutos.** Os mecanismos rápidos de controle da pressão consistem quase inteiramente de reflexos nervosos ou outras respostas nervosas. Note na Figura 19-16 os três mecanismos que respondem em poucos segundos. Eles incluem (1) o mecanismo de *feedback* dos barorreceptores, (2) o mecanismo isquêmico do sistema nervoso central e (3) o mecanismo quimiorreceptor. Esses mecanismos não só começam a reagir em poucos segundos, mas também são muito potentes. Após qualquer queda aguda na pressão, como a causada por hemorragia intensa, os mecanismos nervosos se combinam para causar (1) constrição das veias e transferir sangue para o coração, (2) aumento da frequência cardíaca e da contratilidade do coração para fornecer maior capacidade de bombeamento do coração e (3) constrição da maior parte das arteríolas, impedindo o fluxo sanguíneo de sair das artérias; todos esses efeitos ocorrem quase instantaneamente, elevando a pressão arterial até o valor de sobrevida.

Quando a pressão se eleva subitamente, como ocorre em resposta à rápida transfusão do excesso de sangue, os mesmos mecanismos de controle operam no sentido oposto, novamente normalizando a pressão.

**Mecanismos de Controle da Pressão que Agem após Vários Minutos.** Diversos mecanismos de controle da pressão só apresentam respostas significativas após alguns minutos após alteração aguda da pressão arterial. Três desses mecanismos, mostrados na Figura 19-16, são (1) o mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina, (2) o relaxamento por estresse da vasculatura e (3) o extravasamento de líquido, através das paredes capilares para dentro ou fora da circulação, reajustando o volume de sangue, conforme necessário.

Já descrevemos extensamente o papel do sistema vasoconstritor da renina-angiotensina, que consiste em modo semiagudo de aumento da pressão arterial quando necessário. O *mecanismo do relaxamento por estresse* é demonstrado pelo seguinte exemplo: quando a pressão nos vasos sanguíneos se torna muito alta, esses vasos são estirados de forma contínua por minutos ou horas; como resultado, a pressão nesses vasos sanguíneos volta ao normal. Esse estiramento contínuo dos vasos, chamado de *relaxamento por estresse*, pode atuar como "tampão" da pressão que age por períodos intermediários.

*O mecanismo do deslocamento de líquido capilar* representa simplesmente o fato de que quando a pressão capilar cai a níveis muito baixos, o líquido é reabsorvido pelas membranas capilares dos tecidos para a circulação, elevando o volume sanguíneo e a pressão na circulação. Ao contrário, quando a pressão capilar se eleva em demasia, o líquido é perdido da circulação para os tecidos, reduzindo assim o volume sanguíneo, bem como praticamente todas as pressões circulatórias.

Esses três mecanismos intermediários são ativados principalmente depois de 30 minutos a várias horas. Durante esse tempo, os mecanismos nervosos em geral ficam cada vez menos eficazes, o que explica a importância dessas medidas não nervosas de controle da pressão nos tempos intermediários.

**Mecanismos para a Regulação da Pressão Arterial a Longo Prazo.** O objetivo deste capítulo foi o de explicar a participação dos rins no controle da pressão arterial a longo prazo. Na parte mais à direita da Figura 19-16, é representado o mecanismo rim-volume sanguíneo de controle da pressão (que é o mesmo mecanismo rim-líquidos corporais para o controle da pressão), mostrando que são necessárias algumas horas antes que ele comece a apresentar resposta significativa. Entretanto, esse sistema por fim desenvolve resposta de *feedback com ganho* infinito para o controle da pressão arterial. Isso significa que esse mecanismo pode produzir o retorno quase *total* da pressão e não apenas parcial para o nível que promove a eliminação normal de sal e de água pelos rins. Neste ponto, o leitor já deve estar familiarizado com esse conceito, o assunto principal deste capítulo.

Muitos fatores podem afetar o nível de regulação da pressão pelo mecanismo rim-líquidos corporais. Um deles, mostrado na Figura 19-16, é a aldosterona. A redução da pressão arterial leva após alguns minutos a aumento da secreção de aldosterona, o que ao longo das horas ou dias seguintes desempenha papel importante na modificação das características de controle da pressão pelo mecanismo rim-líquido corporal.

A interação do sistema renina-angiotensina com a aldosterona e os mecanismos renais de controle do líquido é especialmente importante. Por exemplo, a ingestão de sal pela pessoa varia imensamente de um dia para outro. Vimos, neste capítulo, que a ingestão de sal pode ser reduzida para um décimo da normal ou aumentar por 10 a 15 vezes, sem que o nível regulado da pressão arterial média se altere por mais que poucos mmHg, se o sistema renina-angiotensina-aldosterona estiver plenamente funcional. Entretanto, se o sistema não estiver funcional, a pressão sanguínea passa a ser muito sensível às alterações da ingestão de sal.

Assim, o controle da pressão arterial se inicia com medidas emergenciais pelos mecanismos nervosos, continua com as características de sustentação pelos controles intermediários da pressão e por fim é estabilizado pelo mecanismo rim-líquidos corporais no nível da pressão arterial a longo prazo. Esse mecanismo a longo prazo, por sua vez, tem múltiplas interações com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com o sistema nervoso e com muitos outros fatores que contribuem para o controle da pressão arterial em situações especiais.

## Referências


Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 42:1206, 2003.

Coffman TM, Crowley SD: Kidney in hypertension: Guyton redux, *Hypertension* 51:811, 2008.

Cowley AW J: Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72:231, 1992.

Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. *Science* 252:1813, 1991.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 41:625, 2003.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):S258, 1999.

Hall JE, Granger JP, Hall ME, et al: Pathophysiology of hypertension. In Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, et al, eds.: *Hurst's The Heart*, ed 12, New York, 2008, McGraw-Hill Medical, pp 1570.

Hall JE, da Silva AA, Brandon E, et al: Pathophysiology of obesity hypertension and target organ injury. In Lip GYP, Hall JE, eds.: *Comprehensive Hypertension*, New York, 2007, Elsevier, pp 447.

LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP: Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia, *Hypertension* 51:982, 2008.

Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren, et al: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R828, 2005.

Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 139:761, 2003.

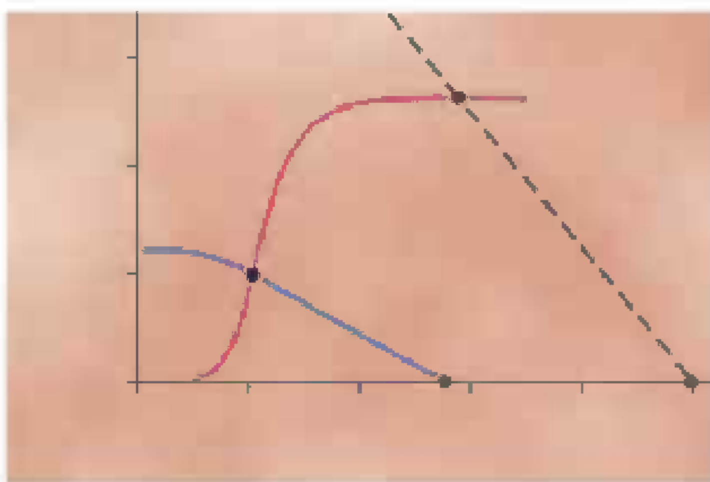
Reckelhoff JF, Fortepiani LA: Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension, *Hypertension* 43:918, 2004.

Rossier BC, Schild L: Epithelial sodium channel: mendelian versus essential hypertension, *Hypertension* 52:595, 2008.

CAPÍTULO 20

UNIDADE IV

# Débito Cardíaco, Retorno Venoso e suas Regulações



O *débito cardíaco* é a quantidade de sangue bombeado para a aorta a cada minuto pelo coração. Também é a quantidade de sangue que flui pela circulação. O débito cardíaco é um dos fatores mais importantes que temos de considerar em relação à circulação, pois é a soma do fluxo sanguíneo para todos os tecidos do corpo.

O *retorno venoso* é a quantidade de sangue que flui das veias para o átrio direito a cada minuto. O retorno venoso e o débito cardíaco devem ser iguais um ao outro exceto por poucos batimentos cardíacos nos momentos em que o sangue é temporariamente armazenado ou removido do coração e dos pulmões.

## Valores Normais para o Débito Cardíaco em Repouso e durante a Atividade

O débito cardíaco varia de forma acentuada com o nível de atividade do corpo. Os seguintes fatores, entre outros, afetam diretamente o débito cardíaco: (1) o nível basal do metabolismo corporal, (2) se a pessoa está se exercitando, (3) a idade da pessoa e (4) as dimensões do corpo.

Nos *homens saudáveis* e *jovens*, o débito cardíaco em repouso fica em torno de 5,6 L/min. Nas *mulheres*, esse valor é de cerca de 4,9 L/min. Quando também é considerado o fator idade — pois com o avanço da idade a atividade corporal e a massa de alguns tecidos (p. ex., músculo esquelético) diminuem —, o débito cardíaco médio para o adulto em repouso em números inteiros é declarado muitas vezes como sendo quase 5 L/min.

### Índice Cardíaco

Experimentos têm mostrado que o débito cardíaco aumenta, em termos aproximados, em proporção à área da superfície corporal. Portanto, o débito cardíaco é expresso com frequência em função do *índice cardíaco*, que é o *débito cardíaco por metro quadrado da área da superfície corporal.*

Um humano normal que pesa 70 quilogramas tem área de superfície corporal de cerca de 1,7 $m^2$, o que significa que a média normal do índice cardíaco para adultos é de aproximadamente 3 L/min/$m^2$ da área da superfície corporal.

**Efeito da Idade sobre o Débito Cardíaco.** A Figura 20-1 mostra o débito cardíaco expresso como índice cardíaco em diferentes idades. Aumentando rapidamente para o nível acima de 4 L/min/$m^2$ aos 10 anos de idade, o índice cardíaco diminui para cerca de 2,4 L/min/$m^2$ aos 80 anos de idade. Veremos adiante, neste capítulo, que o débito cardíaco é regulado por toda a vida quase diretamente proporcional à atividade metabólica corporal total. Portanto, o índice cardíaco diminuído é indicativo do declínio da atividade ou da massa muscular com a idade.

## Controle do Débito Cardíaco pelo Retorno Venoso — Papel do Mecanismo de Frank-Starling do Coração

Quando se diz que o débito cardíaco é controlado pelo retorno venoso, isso significa que não é o próprio coração normalmente o controlador principal do débito cardíaco. Em vez disso, os diversos fatores da circulação periférica que afetam o fluxo sanguíneo de retorno pelas veias para o coração, referido como *retorno venoso*, é que são os principais controladores.

A principal razão pela qual os fatores periféricos são em geral mais importantes que o próprio coração no controle do débito cardíaco é que o coração apresenta um mecanismo intrínseco que, nas condições normais, permite que ele bombeie automaticamente toda e qualquer quantidade de sangue que flua das veias para o átrio direito. Esse mecanismo, designado como *lei de Frank-Starling do coração*, foi discutido no Capítulo 9. Basicamente, essa lei diz que quando quantidades elevadas de sangue fluem para o coração, essa maior quantidade de sangue distende as paredes das câmaras cardíacas. Como resultado da distensão, o músculo cardíaco se contrai com mais força, fazendo com que seja ejetado todo o sangue adicional que entrou da circulação sistêmica. Desse modo, o

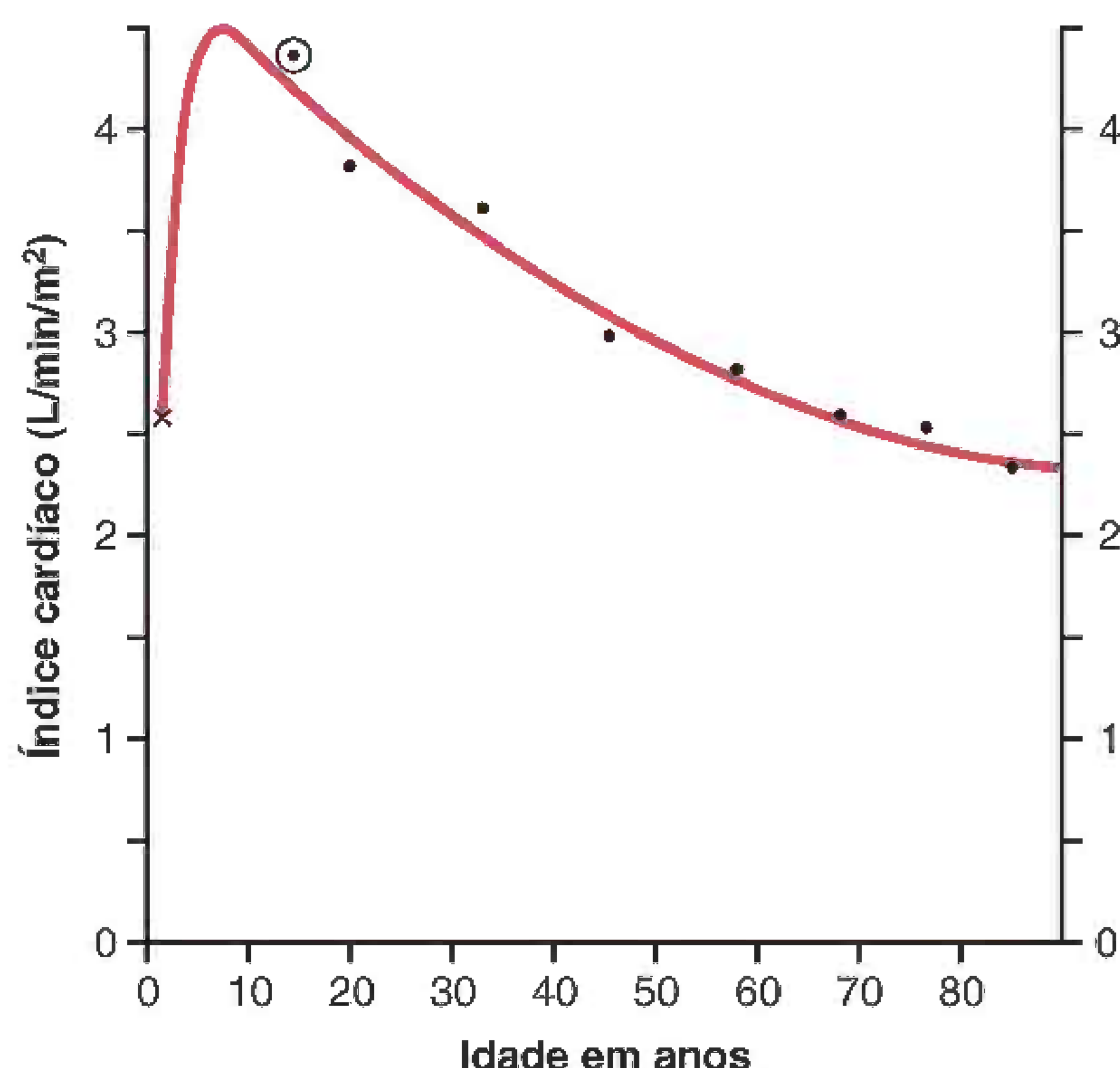



**Figura 20-1** *Índice cardíaco* para o ser humano (débito cardíaco por metro quadrado de área de superfície) em diferentes idades. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.)

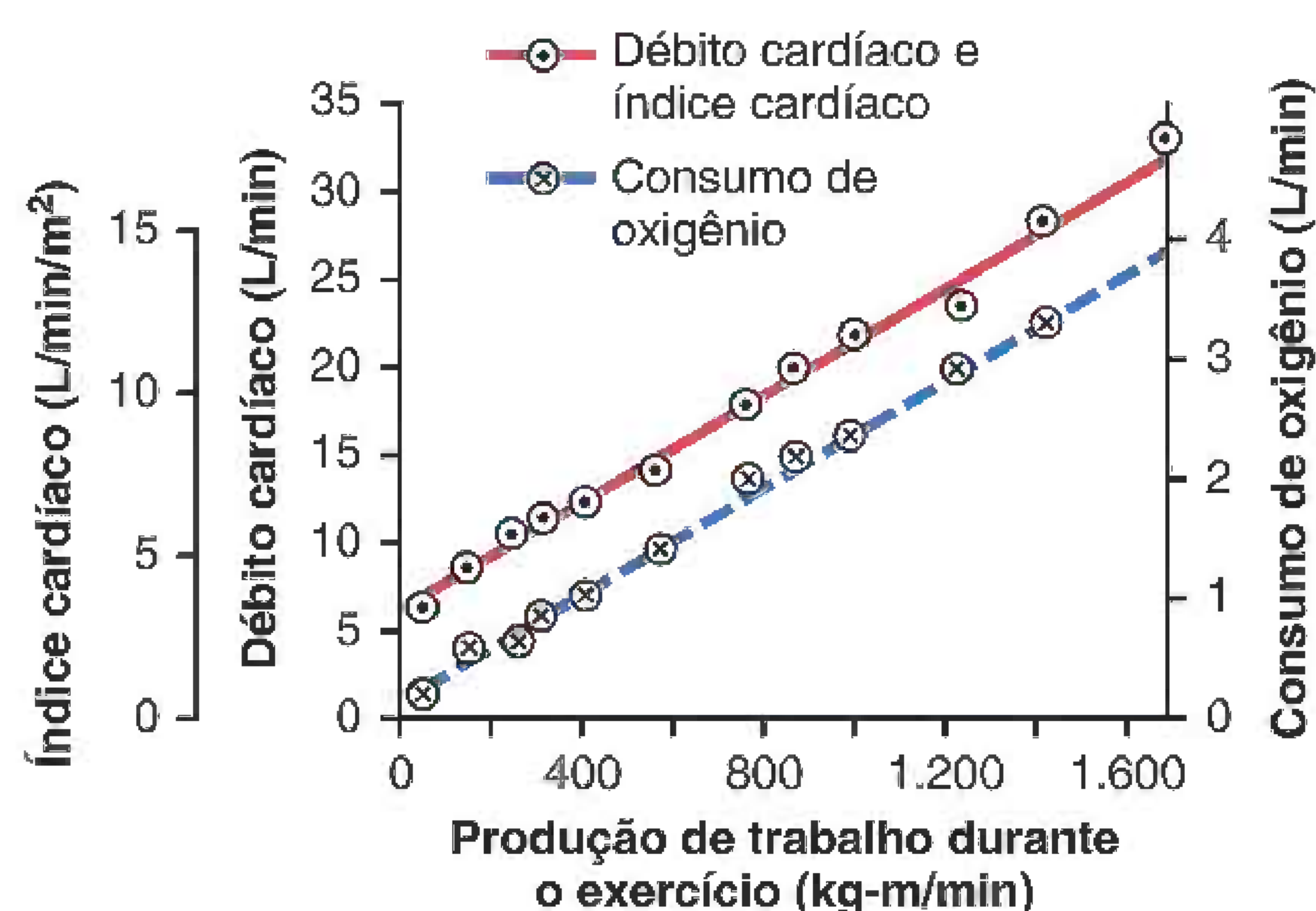



**Figura 20-2** Efeito dos níveis elevados de exercício para aumentar o débito cardíaco (*linha vermelha contínua*) e o consumo de oxigênio (*linha azul tracejada*). (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

sangue que flui para o coração é automaticamente bombeado sem demora para a aorta para fluir de novo pela circulação.

Outro fator importante, discutido no Capítulo 10, é que a distensão do coração faz com que seu bombeamento seja mais rápido — com frequência cardíaca maior, isto é, a distensão do *nodo sinusal* na parede do átrio direito tem efeito direto sobre a ritmicidade do próprio nodo, aumentando por até 10% a 15% a frequência cardíaca. Além disso, o átrio direito distendido desencadeia reflexo nervoso, designado como *reflexo de Bainbridge*, que passa primeiro pelo centro vasomotor do encéfalo e a seguir, de volta ao coração, pela via nervosa simpática e vagal, acelerando também a frequência cardíaca.

*Na maioria das condições não estressantes usuais*, o débito cardíaco é controlado de forma quase total pelos fatores periféricos que determinam o retorno venoso. Todavia, discutiremos adiante neste capítulo que se o retorno sanguíneo for maior do que o coração pode bombear, então o coração passa a ser o fator limitante para a determinação do débito cardíaco.

## A Regulação do Débito Cardíaco É a Soma das Regulações do Fluxo Sanguíneo em Todos os Tecidos Locais do Corpo — O Metabolismo Tecidual Regula a Maior Parte do Fluxo Sanguíneo Local

O retorno venoso ao coração é a soma de todos os fluxos sanguíneos locais, por todos os segmentos teciduais individuais da circulação periférica. Assim, conclui-se que a regulação do débito cardíaco é a soma de todas as regulações do fluxo sanguíneo local.

Os mecanismos de regulação do fluxo sanguíneo local foram discutidos no Capítulo 17. Na maioria dos tecidos, o fluxo sanguíneo aumenta em grande parte em proporção ao metabolismo de cada tecido. Por exemplo, o fluxo sanguíneo local quase sempre aumenta quando aumenta o consumo de oxigênio tecidual; esse efeito é demonstrado na Figura 20-2 pelos níveis diferentes de exercício. Observe que, em cada nível crescente de trabalho produzido durante o exercício, o consumo de oxigênio e o débito cardíaco aumentam em paralelo um com outro.

Resumindo, o débito cardíaco é determinado pela soma de todos os vários fatores orgânicos que controlam o fluxo sanguíneo local. Todo o sangue local flui para formar o retorno venoso, e o coração automaticamente bombeia esse sangue de volta para as artérias, para fluir de novo pelo sistema.

**Efeito da Resistência Periférica Total sobre o Nível do Débito Cardíaco a Longo Prazo.** A Figura 20-3 é a mesma Figura 19-6. Ela é repetida aqui para ilustrar um princípio extremamente importante do controle do débito cardíaco: em muitas condições normais, o nível do débito cardíaco a longo prazo varia reciprocamente com as variações da resistência periférica total, enquanto a pressão arterial permanece a mesma. Observe, na Figura 20-3, que quando a resistência periférica total é exatamente normal (na marca de 100% na figura), o débito cardíaco também é normal. Então, quando a resistência periférica total aumenta acima da normal, o débito cardíaco diminui; ao contrário, quando a resistência periférica total diminui, o débito cardíaco aumenta. Pode-se facilmente compreender isso pela reconsideração por uma das formas da lei de Ohm, como expressa no Capítulo 14:

$$\text{Débito Cardíaco} = \frac{\text{Pressão Arterial}}{\text{Resistência Periférica Total}}$$

O significado dessa equação e da Figura 20-3 é simplesmente o seguinte: em qualquer ocasião em que ocorra variação do nível da resistência periférica a longo prazo (porém sem outras alterações da função circulatória), o

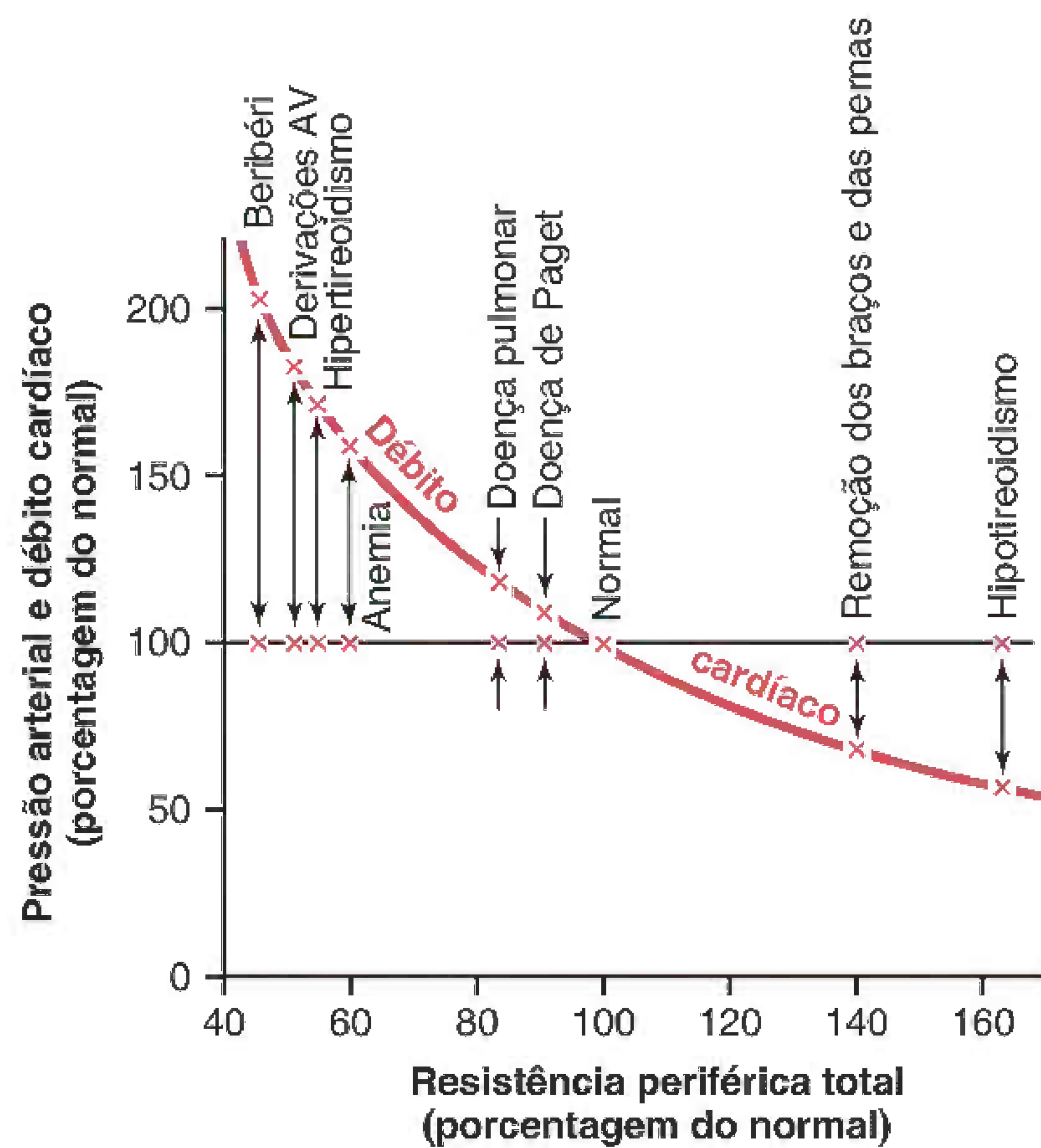



**Figura 20-3** Efeito crônico dos diferentes níveis de resistência periférica total sobre o débito cardíaco, mostrando a relação recíproca entre a resistência periférica total e o débito cardíaco. (Redesenhado de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

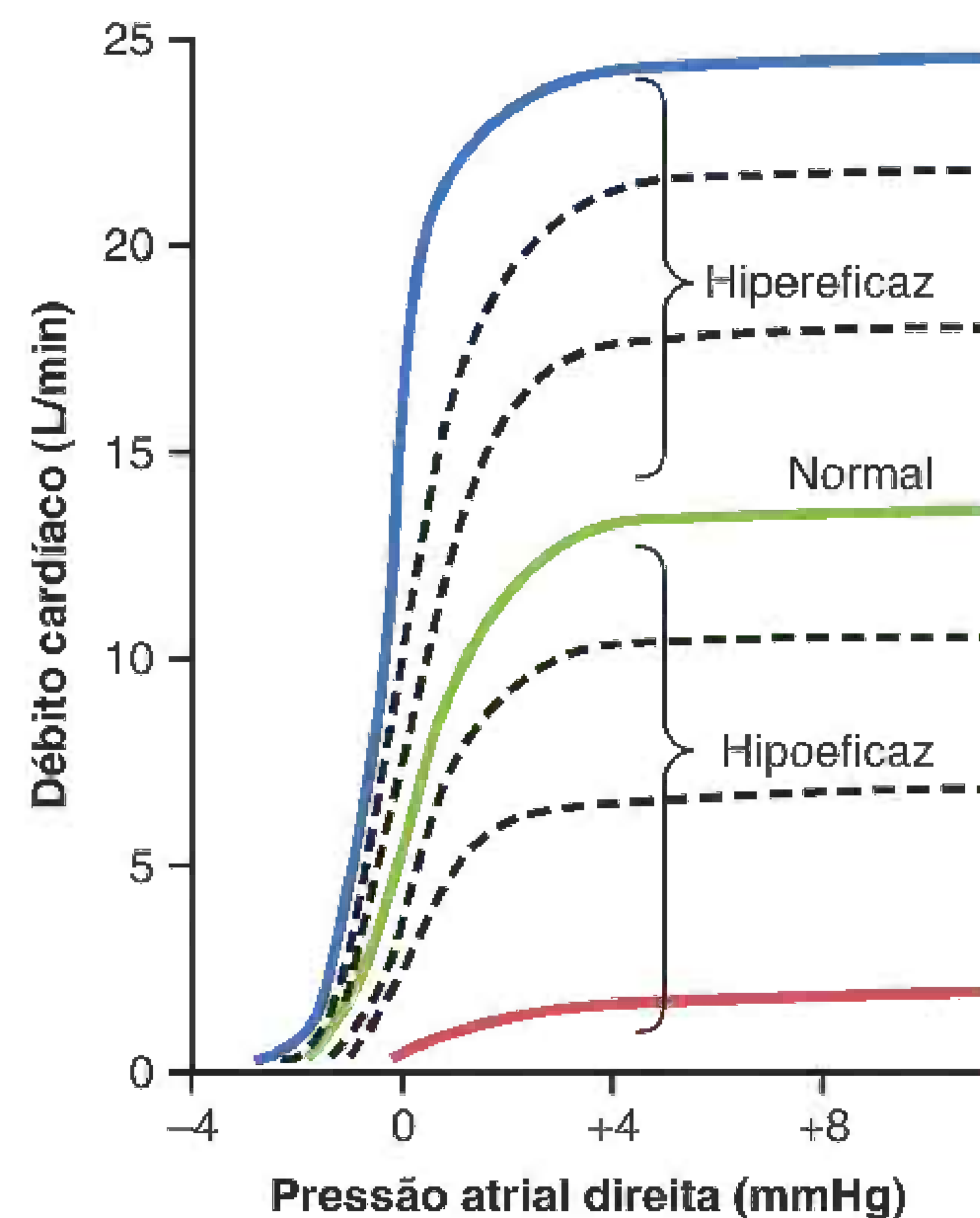



**Figura 20-4** Curvas do débito cardíaco para o coração normal e para corações hipoeficazes e hipereficazes. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

débito cardíaco varia quantitativamente precisamente em direção oposta.

## O Coração Tem Limites para o Débito Cardíaco que Pode Produzir

Existem limites definidos para a quantidade de sangue que o coração é capaz de bombear; esses limites podem ser expressos em termos quantitativos na forma de *curvas do débito cardíaco.*

A Figura 20-4 demonstra a *curva normal do débito cardíaco*, mostrando o débito cardíaco por minuto para cada nível da pressão atrial direita. Essa é um tipo de *curva de função cardíaca*, discutido no Capítulo 9. Observe que o nível do platô dessa curva normal do débito cardíaco é aproximadamente 13 L/min, 2,5 vezes o débito cardíaco normal de cerca 5 L/min. Isso significa que o coração humano normal, funcionando sem qualquer estímulo especial, pode bombear quantidade de retorno venoso de até 2,5 vezes o retorno venoso normal antes de passar a ser fator limitante no controle do débito cardíaco.

Na Figura 20-4, são mostradas várias outras curvas de débito cardíaco para corações que não estão bombeando normalmente. As curvas mais superiores são para *corações hipereficazes*, que bombeiam melhor que o normal. As curvas mais inferiores são para os *corações hipoeficazes*, que bombeiam em níveis abaixo do normal.

### Fatores que Podem Causar Hipereficácia do Coração

Dois tipos de fatores podem fazer com que o coração atue como bomba melhor que a normal: (1) a estimulação nervosa e (2) a hipertrofia do músculo cardíaco.

**Efeito da Excitação Nervosa para Aumentar o Bombeamento Cardíaco.** No Capítulo 9, vimos que a combinação de (1) *estimulação* simpática e (2) *inibição* parassimpática fazem duas coisas para aumentar a eficácia do bombeamento cardíaco: (1) aumento acentuado da frequência cardíaca — algumas vezes nos jovens do nível normal de 72 batimentos/min para até 180 a 200 batimentos/min — e (2) aumento da força da contração cardíaca (que é referido como "contratilidade" aumentada), por até duas vezes sua força normal. Combinando-se esses dois efeitos, a excitação máxima nervosa do coração pode aumentar o nível do platô da curva do débito cardíaco para quase duas vezes o platô da curva normal, como mostrado pelo nível de 25 L/min da curva mais superior, na Figura 20-4.

**Eficácia Aumentada do Bombeamento Causada pela Hipertrofia Cardíaca.** O aumento da carga a longo prazo, mas não excessivamente a ponto de lesar o coração, faz com que o músculo cardíaco aumente suas massa e força contrátil, do mesmo modo como o exercício intenso faz com que ocorra hipertrofia do músculo esquelético. Por exemplo, é comum que os corações de corredores de maratona aumentem suas massas por até 50% a 75%. Isso eleva o nível do platô da curva do débito cardíaco, por vezes por até 60% a 100%, permitindo que o coração bombeie quantidades muito maiores que a normal do débito cardíaco.

Quando se combina a excitação nervosa com a hipertrofia cardíaca, como acontece em corredores de maratona, o efeito total pode permitir que o coração bombeie até 30 a 40 L/min, aproximadamente 2,5 vezes o nível que pode ser atingido por pessoa média; esse nível elevado de bombeamento é um dos fatores mais importantes na determinação do tempo de corrida do corredor.

### Fatores que Podem Causar Hipoeficácia do Coração

Qualquer fator que diminua a capacidade do coração de bombear sangue causa hipoeficácia cardíaca. Alguns dos fatores que podem produzir esse efeito são os seguintes:

- Aumento da pressão arterial contra a qual o coração deve bombear, como na hipertensão
- Inibição da excitação nervosa do coração
- Fatores patológicos que causem ritmo cardíaco anormal ou frequência anormal dos batimentos cardíacos
- Obstrução da artéria coronária, causando "ataque cardíaco"
- Valvulopatia
- Cardiopatia congênita
- Miocardite, inflamação do músculo cardíaco
- Hipóxia cardíaca

## O Papel do Sistema Nervoso no Controle do Débito Cardíaco

### A Importância do Sistema Nervoso na Manutenção da Pressão Arterial quando os Vasos Sanguíneos Periféricos Estão Dilatados e o Retorno Venoso e o Débito Cardíaco Aumentam

A Figura 20-5 mostra diferença importante no controle do débito cardíaco, com e sem sistema nervoso autonômico atuante. Os registros contínuos demonstram o efeito no cão normal da dilatação intensa dos vasos sanguíneos periféricos, causada pela administração do fármaco dinitrofenol, que aumentou o metabolismo de praticamente todos os tecidos do corpo por aproximadamente quatro vezes. Observe que, com o controle nervoso para impedir a queda da pressão arterial, a dilatação de todos os vasos sanguíneos periféricos quase não provocou qualquer alteração da pressão arterial, mas aumentou o débito cardíaco por quase quatro vezes. Todavia, depois do controle autonômico do sistema nervoso ter sido bloqueado, nenhum dos reflexos circulatórios normais para a manutenção da pressão arterial pôde atuar. A vasodilatação dos vasos por dinitrofenol (curvas tracejadas) causou então queda acentuada da pressão arterial, para aproximadamente metade da normal, e o débito cardíaco só se elevou por 1,6 vez, em vez de quatro vezes.

Assim, a manutenção da pressão arterial normal por reflexos nervosos pelos mecanismos explicados no Capítulo 18 é essencial para se atingirem altos débitos cardíacos, quando os tecidos periféricos dilatam seus vasos para aumentar o retorno venoso.

**Efeito do Sistema Nervoso para Aumentar a Pressão Arterial durante o Exercício.** Durante o exercício, o intenso aumento do metabolismo, nos músculos esqueléticos ativos, atua diretamente sobre as arteríolas musculares para relaxá-las e para permitir o acesso do oxigênio adequado e dos outros nutrientes necessários para manter a contração muscular. Obviamente, isso diminui de forma acentuada a resistência periférica total, o que normalmente diminui também a pressão arterial. Todavia, o sistema nervoso a compensa de imediato. A mesma atividade encefálica que envia sinais motores para os músculos envia sinais ao mesmo tempo para os centros nervosos autonômicos do encéfalo, para estimular a atividade circulatória, causando a constrição das veias maiores, aumentando a frequência cardíaca e aumentando a contratilidade do coração. Todas essas variações atuam em conjunto, fazendo com que a pressão arterial fique acima do normal e, portanto, que mais sangue flua pelos músculos ativos.

Resumindo, quando os vasos sanguíneos teciduais locais se dilatam e, por esse motivo, aumentam o retorno venoso e o débito cardíaco acima do valor normal, o sistema nervoso desempenha papel extremamente importante na prevenção da queda da pressão arterial para níveis desastrosamente baixos. Na verdade, durante o exercício, o sistema nervoso vai mais além, fornecendo sinais adicionais para elevar a pressão arterial até mesmo acima do normal, o que serve para aumentar o débito cardíaco por adicional de 30% a 100%.

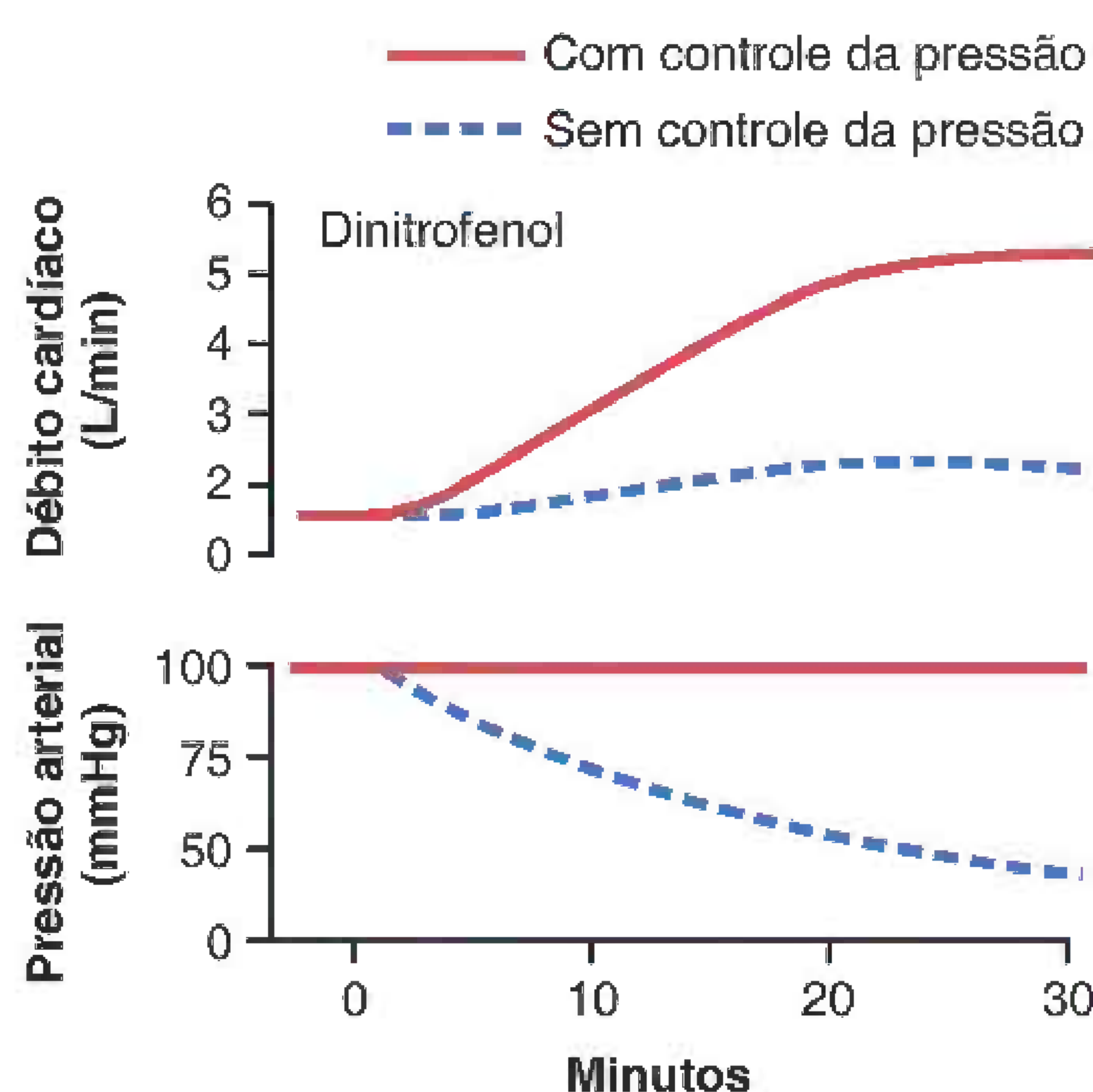



**Figura 20-5** Experimento em cão para demonstrar a importância da manutenção nervosa da pressão arterial, como pré-requisito do controle do débito cardíaco. Observe que, com o controle da pressão, o estimulante metabólico *dinitrofenol* aumenta de forma acentuada o débito cardíaco; sem o controle da pressão, a pressão arterial cai e o débito cardíaco aumenta muito pouco. (Desenhado de experimentos pelo Dr. M. Banet.)

### Débitos Cardíacos Patologicamente Altos ou Baixos

Nos humanos saudáveis, o débito cardíaco médio é surpreendentemente constante de uma pessoa a outra. Todavia, múltiplas anormalidades clínicas podem causar débitos cardíacos muito altos ou muito baixos. Algumas das mais importantes são mostradas na Figura 20-6.

### Débito Cardíaco Aumentado Causado pela Redução da Resistência Periférica Total

O lado esquerdo da Figura 20-6 identifica as condições que comumente causam débitos cardíacos maiores que o nor-

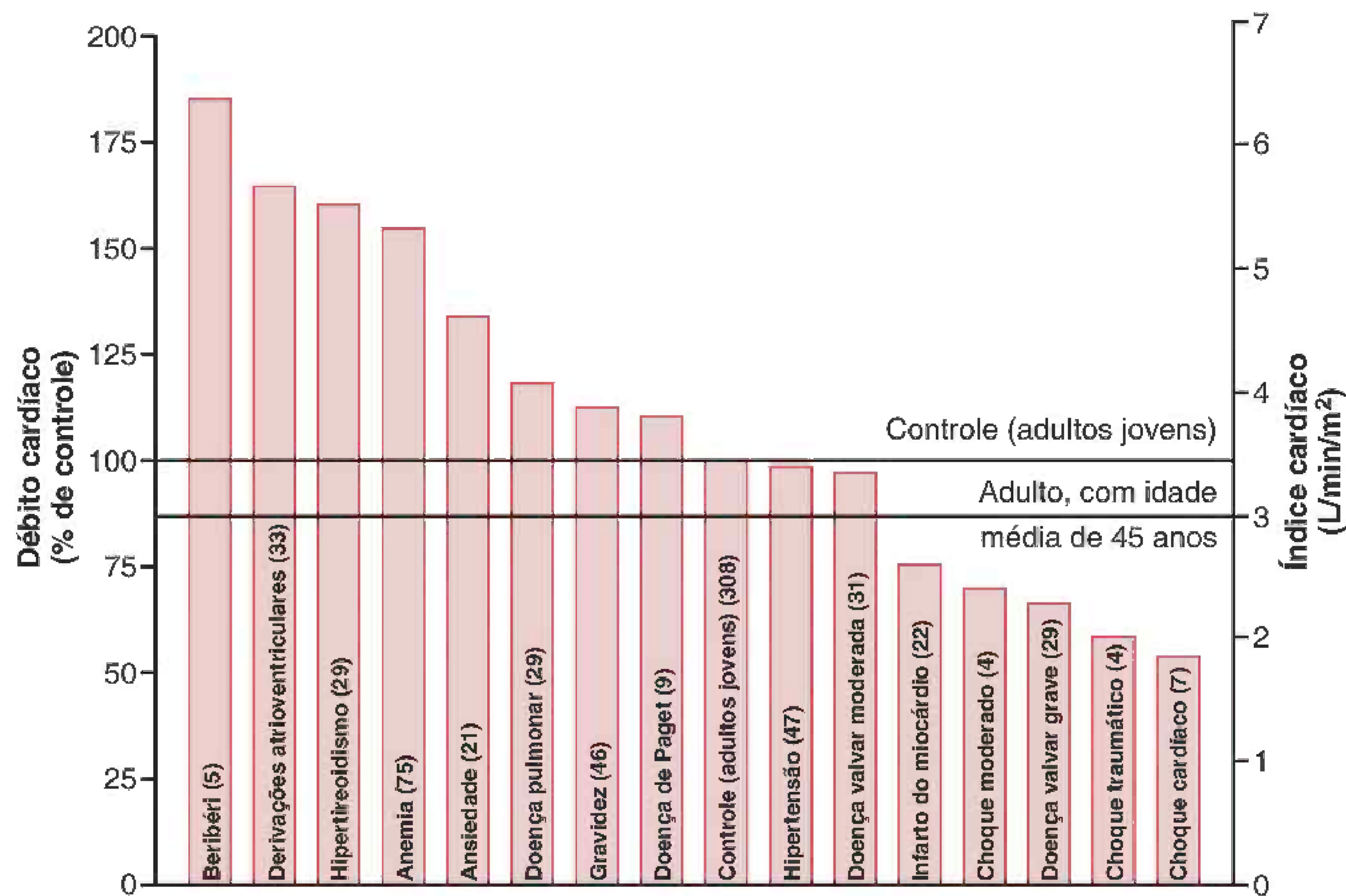



**Figura 20-6** Débito cardíaco em diferentes condições patológicas. Os números entre parênteses indicam o número de pacientes estudados em cada condição. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

mal. Um dos aspectos que distinguem essas condições é que *todas elas resultam da resistência periférica total cronicamente reduzida*. Nenhum deles resulta da excitação excessiva do próprio coração que explicaremos adiante. Por enquanto, vamos observar algumas das condições que podem diminuir a resistência periférica e ao mesmo tempo aumentar o débito cardíaco acima do normal.

1. *Beribéri.* Essa doença é causada por quantidade insuficiente da vitamina *tiamina* (*vitamina* $B_1$) na dieta. A falta dessa vitamina causa diminuição da capacidade dos tecidos de utilizar alguns nutrientes celulares, e os mecanismos do fluxo sanguíneo tecidual local causam, por sua vez, acentuada vasodilatação periférica compensatória. Algumas vezes, a resistência periférica total diminui a tão pequena quanto 1,5 vez o normal. Consequentemente, os níveis de longo prazo do retorno venoso e do débito cardíaco também aumentam frequentemente a 2 vezes o normal.
2. *Fístula arteriovenosa (derivação).* Anteriormente, assinalamos que toda vez que uma fístula (também denominada *derivação arteriovenosa*) ocorre entre artéria e veia principais, quantidades enormes de sangue fluem diretamente da artéria para a veia. Isso também diminui muito a resistência periférica total e da mesma forma aumenta o retorno venoso e o débito cardíaco.
3. *Hipertireoidismo.* No hipertireoidismo, o metabolismo da maioria dos tecidos do corpo fica muito aumentado. A utilização de oxigênio aumenta, e produtos de vasodilatação são liberados pelos tecidos. Como resultado, a resistência periférica total diminui de forma acentuada, em virtude das reações de controle do fluxo sanguíneo tecidual local pelo corpo; consequentemente, o retorno venoso e o débito cardíaco aumentam muitas vezes por 40% a 80% acima do normal.
4. *Anemia.* Na anemia, dois efeitos periféricos diminuem muito a resistência periférica total. Um deles é a viscosidade reduzida do sangue, resultante da concentração diminuída dos eritrócitos. O outro é a distribuição diminuída de oxigênio aos tecidos, que causa vasodilatação local. Como consequência, o débito cardíaco aumenta muito.

Qualquer outro fator que diminua de forma crônica a resistência periférica total também aumenta o débito cardíaco, se a pressão arterial não diminui demais.

## Débito Cardíaco Baixo

A Figura 20-6 mostra bem à direita várias condições que causam débito cardíaco anormalmente baixo. Essas condições caem em duas categorias: (1) as anormalidades que causam redução acentuada da eficácia do bombeamento do coração e (2) as que causam redução também acentuada do retorno venoso.

**Débito Cardíaco Diminuído Causado por Fatores Cardíacos.** Toda vez que o coração é gravemente lesado, independentemente da causa, seu nível limitado de bombeamento pode cair abaixo do que é necessário para o fluxo adequado de sangue para os tecidos. Alguns exemplos incluem (1) *bloqueio grave de vaso sanguíneo coronário* e *infarto consequente do miocárdio*, (2) *cardiopatia valvular grave*, (3) *miocardite*, (4) *tamponamento cardíaco* e (5) *distúrbios metabólicos cardíacos*. Os efeitos de vários desses são mostrados à direita na Figura 20-6, demonstrando os débitos cardíacos baixos que produzem.

Quando o débito cardíaco diminui muito, o que faz com que os tecidos do corpo comecem a ter deficiência nutricional, a condição é denominada *choque cardiogê-*

*nico*, que é discutido em mais detalhes no Capítulo 22, em relação à insuficiência cardíaca.

**Diminuição do Débito Cardíaco Causado por Fatores Periféricos não Cardíacos — Retorno Venoso Diminuído.** Qualquer fator que interfira no retorno venoso também pode causar diminuição do débito cardíaco. Alguns desses fatores são os seguintes:

1. *Volume sanguíneo diminuído.* Sem dúvida, o fator periférico não cardíaco mais comum causador de débito cardíaco diminuído é a redução do volume sanguíneo, resultante muitas vezes de hemorragia. Está claro por que essa condição diminui o débito cardíaco: a perda de sangue diminui o enchimento do sistema vascular em nível tão baixo que não existe sangue suficiente nos vasos periféricos para gerar pressões vasculares periféricas suficientemente altas para impulsionar o sangue de volta ao coração.
2. *Dilatação venosa aguda.* Em algumas ocasiões, as veias periféricas ficam agudamente vasodilatadas. Isso ocorre com muita frequência quando o sistema nervoso simpático fica de forma súbita inativo. Por exemplo, o desmaio resulta muitas vezes da perda súbita da atividade do sistema nervoso simpático que faz com que os vasos periféricos de capacitância, especialmente as veias, se dilatem acentuadamente. Isso diminui a pressão de enchimento do sistema vascular, pois o volume do sangue não pode mais gerar pressão adequada nos vasos sanguíneos periféricos flácidos. Como resultado, o sangue "se acumula" nos vasos e não retorna ao coração.
3. *Obstrução das veias maiores.* Em raras ocasiões, as veias maiores que vão para o coração são obstruídas, assim, o sangue nos vasos periféricos não pode fluir de volta para o coração. Consequentemente, o débito cardíaco cai de forma acentuada.
4. *Massa tecidual diminuída, especialmente a massa de músculo esquelético.* Com o avanço normal da idade, ou com períodos prolongados de inatividade física, ocorre em geral redução das dimensões dos músculos esqueléticos. Isso, por sua vez, diminui o consumo de oxigênio total e as necessidades de fluxo sanguíneo para os músculos, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo muscular esquelético e do débito cardíaco.
5. *Diminuição da atividade metabólica dos tecidos.* Se a intensidade metabólica é reduzida, como ocorre no músculo esquelético durante repouso no leito, o consumo de oxigênio e necessidades nutritivas dos tecidos também serão menores. Isso diminui o fluxo sanguíneo para os tecidos resultando em débito cardíaco diminuído. Outras condições, tais como *hipotireoidismo*, também podem reduzir a intensidade metabólica e assim o fluxo sanguíneo tecidual e o débito cardíaco.

Independente da causa do baixo débito cardíaco, ou por fator periférico ou fator cardíaco, se o débito cardíaco diminuir abaixo do nível necessário à nutrição adequada dos tecidos, diz-se que a pessoa tem *choque circulatório*. Essa condição pode ser letal em poucos minutos a poucas horas. O choque circulatório é problema clínico tão importante que é discutido em detalhes no Capítulo 24.

## Análise Mais Quantitativa da Regulação do Débito Cardíaco

Até aqui, nossa discussão sobre a regulação do débito cardíaco foi adequada para a compreensão dos fatores que controlam o débito cardíaco nas condições mais simples. Todavia, para compreender a regulação do débito cardíaco em situações especialmente estressantes, como os extremos do exercício, a insuficiência cardíaca e o choque circulatório, é apresentada análise quantitativa mais complexa nas seções seguintes.

Para realizar análise mais quantitativa, é necessário distinguir separadamente os dois fatores principais relacionados à regulação do débito cardíaco: (1) a capacidade de bombeamento do coração, como representada pelas *curvas de débito cardíaco* e (2) os fatores periféricos que afetam o fluxo de sangue das veias para o coração, como representados pelas *curvas de retorno venoso*. Então, podem-se traçar essas curvas, de maneira quantitativa no mesmo gráfico, para mostrar como interagem entre si para determinar o débito cardíaco, o retorno venoso e a pressão atrial direita ao mesmo tempo.

## Curvas de Débito Cardíaco Utilizadas na Análise Quantitativa

Algumas das curvas do débito cardíaco, utilizadas para descrever a efetividade quantitativa do bombeamento cardíaco, já foram mostradas na Figura 20-4. Todavia, é necessário conjunto adicional de curvas para mostrar o efeito sobre o débito cardíaco, causado pela variação das pressões externas no lado de fora do coração, como explicado na próxima seção.

**Efeito da Pressão Externa fora do Coração sobre as Curvas do Débito Cardíaco.** A Figura 20-7 mostra o efeito das variações da pressão externa cardíaca sobre a curva do débito cardíaco. A pressão externa normal é igual à pressão intrapleural normal (a pressão na cavidade torácica), que é de −4 mmHg. Observe que, na figura, a elevação da pressão intrapleural para −2 mmHg desloca toda a curva do débito cardíaco para a direita pela mesma quantidade. Esse deslocamento ocorre porque, para encher as câmaras cardíacas com sangue é necessária pressão atrial direita adicional de 2 mmHg para superar a pressão aumentada no lado de fora do coração. Da mesma forma, o aumento da pressão intrapleural para +2 mmHg requer aumento da pressão atrial direita de 6 mmHg acima da normal, −4 mmHg, o que desloca toda a curva do débito cardíaco por 6 mmHg para a direita.

Alguns dos fatores que podem alterar a pressão externa no coração e com isso desviar a curva do débito cardíaco são os seguintes:

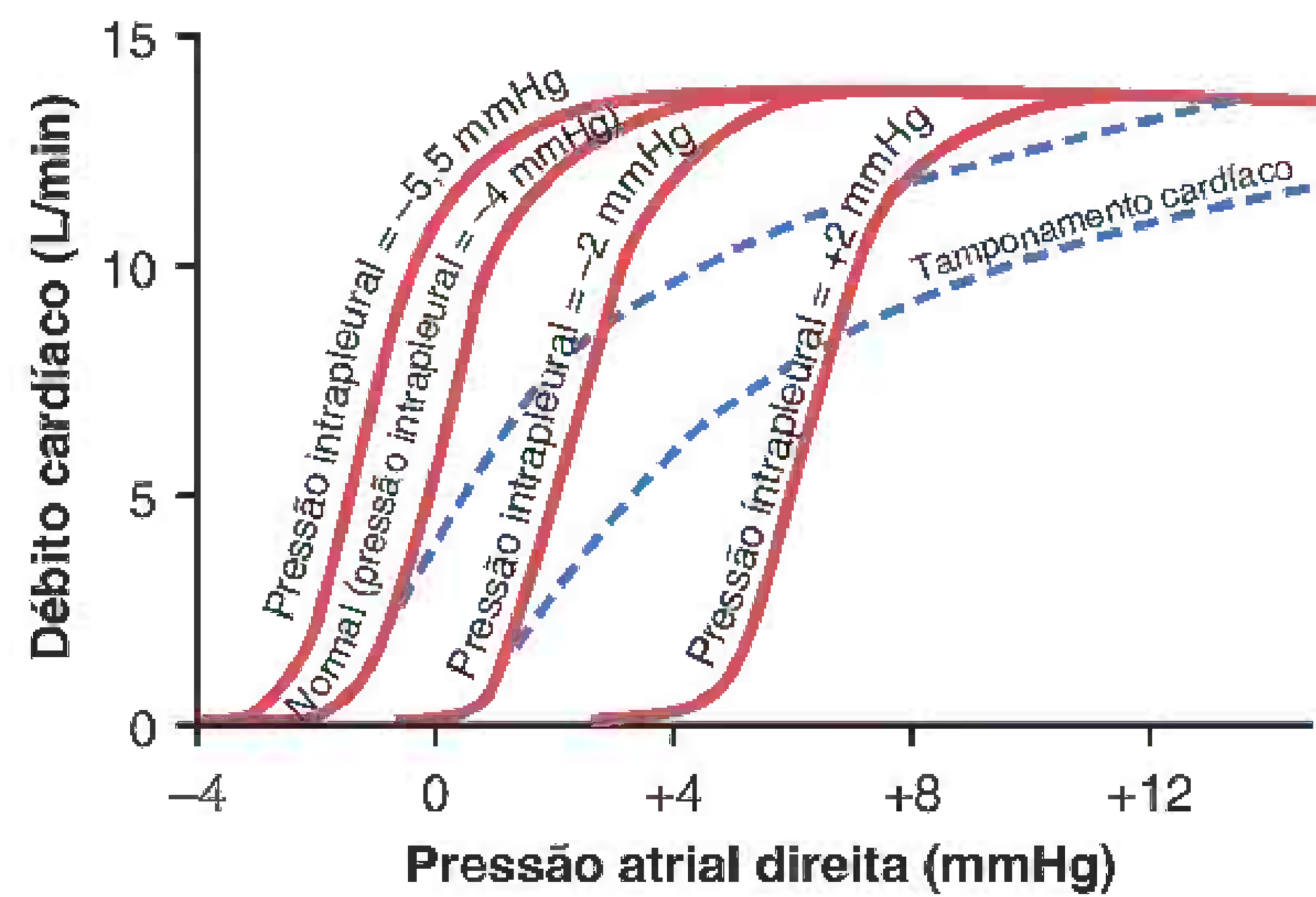



**Figura 20-7** Curvas do débito cardíaco em diferentes níveis de pressão intrapleural e em diferentes graus do tamponamento cardíaco. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

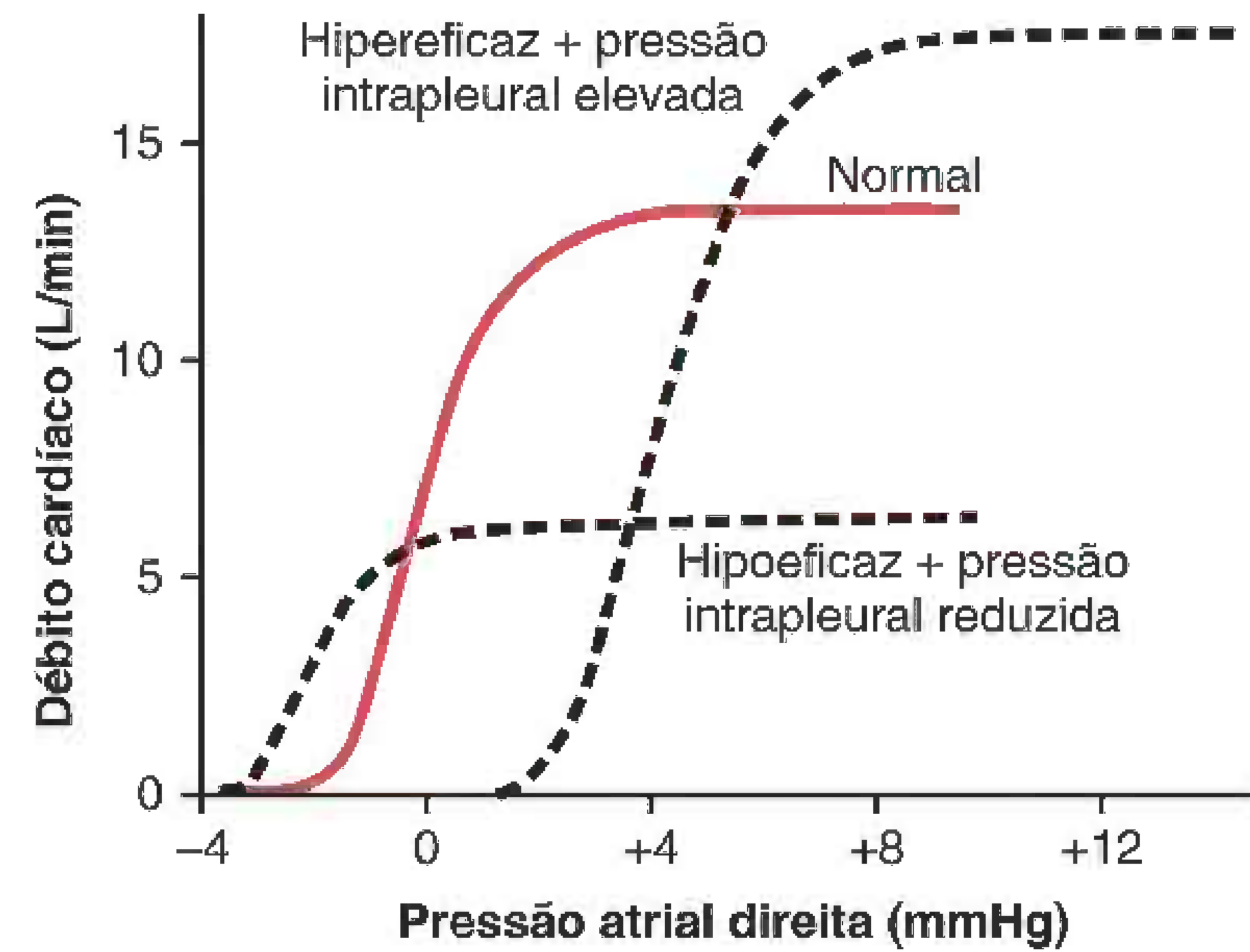



**Figura 20-8** Combinações dos dois padrões principais de curvas do débito cardíaco mostrando o efeito das alterações da pressão extracardíaca sobre a eficácia do coração como bomba. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

1. *Alterações cíclicas da pressão intrapleural durante a respiração*, em torno de ±2 mmHg durante a respiração normal, mas podendo ser de até ±50 mmHg durante a respiração com esforço.
2. *Respiração contra pressão negativa*, deslocando a curva da pressão atrial direita para valores mais negativos (à esquerda).
3. *Respiração com pressão positiva*, deslocando a curva para a direita.
4. *Abertura da caixa torácica*, aumentando a pressão intrapleural para 0 mmHg e deslocando a curva do débito cardíaco para a direita por 4 mmHg.
5. *Tamponamento cardíaco*, que significa acúmulo de grande quantidade de líquido na cavidade pericárdica em torno do coração, com o resultante aumento da pressão cardíaca externa e deslocamento da curva para a direita. Observe, na Figura 20-7, que o tamponamento cardíaco desloca as partes superiores das curvas mais para a direita do que as partes inferiores, pois a pressão de "tamponamento" externo se eleva para valores maiores enquanto as câmaras do coração se enchem com volumes aumentados de sangue durante o alto débito cardíaco.

**Combinações dos Padrões Diferentes das Curvas de Débito Cardíaco.** A Figura 20-8 mostra que a curva do débito cardíaco final pode se alterar como resultado das variações simultâneas da (a) pressão cardíaca externa e da (b) eficácia do coração como bomba. Por exemplo, a combinação de coração hipereficaz e pressão intrapleural aumentada pode levar ao aumento do débito cardíaco para seu nível máximo, devido ao aumento da capacidade de bombeamento do coração, mas a curva de débito cardíaco poderia ser deslocada para a direita (para pressões atriais mais altas), devido ao aumento da pressão intrapleural. Desse modo, sabendo-se o que está acontecendo com a pressão externa, bem como com a capacidade do coração como bomba, pode-se expressar a capacidade momentânea do coração para bombear sangue por uma só curva do débito cardíaco.

## Curvas do Retorno Venoso

Ainda resta toda a circulação sistêmica a ser considerada antes que possa ser feita a análise total da regulação cardíaca. Para analisar a função da circulação sistêmica, deve-se remover de início o coração e os pulmões da circulação do animal e substituí-los por bomba e sistema oxigenador artificial. Então, os diferentes fatores, como volume sanguíneo, resistências vasculares e pressão venosa central no átrio direito, são alterados para determinar como a circulação sistêmica opera em diferentes estados circulatórios. Nesses estudos, identificaram-se três fatores principais que afetam o retorno venoso da circulação sistêmica para o coração. Eles são os seguintes:

1. *Pressão atrial direita*, que exerce força retrógrada sobre as veias para impedir o fluxo de sangue das veias para o átrio direito.
2. O grau de enchimento da circulação sistêmica (medido pela *pressão média de enchimento sistêmico*), que força o sangue sistêmico em direção ao coração (essa é a pressão medida em qualquer ponto da circulação sistêmica quando todo o fluxo de sangue é interrompido, que discutiremos adiante, em detalhes).
3. *Resistência ao fluxo sanguíneo* entre os vasos periféricos e o átrio direito.

Todos esses fatores podem ser expressos quantitativamente pela *curva do retorno venoso*, como explicaremos nas próximas seções.

### Curva do Retorno Venoso Normal

Do mesmo modo que a curva do débito cardíaco relaciona o bombeamento de sangue pelo coração à pressão atrial direita, a *curva do retorno venoso relaciona também*

*o retorno venoso à pressão atrial direita* — isto é, o fluxo venoso do sangue para o coração, vindo da circulação sistêmica, em níveis diferentes de pressão atrial direita.

A curva na Figura 20-9 é a curva do retorno venoso *normal*. Essa curva mostra que, quando a capacidade de bombeamento do coração é diminuída, fazendo com que se eleve a pressão atrial direita, a força retrógrada da pressão atrial crescente sobre as veias da circulação sistêmica diminui o retorno venoso do sangue para o coração. *Se todos os reflexos circulatórios nervosos forem impedidos de atuar*, o retorno venoso cai a zero quando a pressão atrial direita se elevar para cerca de +7 mmHg. Esse ligeiro aumento da pressão atrial direita causa redução drástica do retorno venoso, pois a circulação sistêmica é bolsa distensível, assim qualquer aumento da pressão retrógrada faz com que o sangue se acumule nessa bolsa em vez de retornar ao coração.

Ao mesmo tempo em que a pressão atrial direita está aumentando e causando estase venosa, o bombeamento pelo coração também se aproxima do zero, em virtude da diminuição do retorno venoso. As pressões arterial e venosa se equilibram quando todo o fluxo pela circulação sistêmica cessa na pressão de 7 mmHg, que por definição é a *pressão média de enchimento sistêmico* ($P_{es}$).

**Platô na Curva do Retorno Venoso com Pressões Atriais Negativas Causadas pelo Colapso das Veias Maiores.** Quando a pressão atrial direita cai *abaixo* de zero — isto é, abaixo da pressão atmosférica — quase não ocorre qualquer aumento do retorno venoso. No momento em que a pressão atrial direita cair para cerca de –2 mmHg, o retorno venoso atingirá um platô. Ele permanecerá neste nível do platô até mesmo se a pressão atrial direita cair para –20 mmHg, –50 mmHg, ou até mais. Esse platô é causado pelo *colapso das veias* que entram no tórax. A pressão negativa no átrio direito suga as paredes das veias fazendo com que elas se juntem no ponto em que penetram no tórax, o que impede qualquer fluxo adicional de sangue das veias periféricas. Consequentemente, mesmo com pressões muito negativas no átrio direito, o retorno venoso não pode aumentar significativamente acima do que ocorre na pressão atrial normal de 0 mmHg.

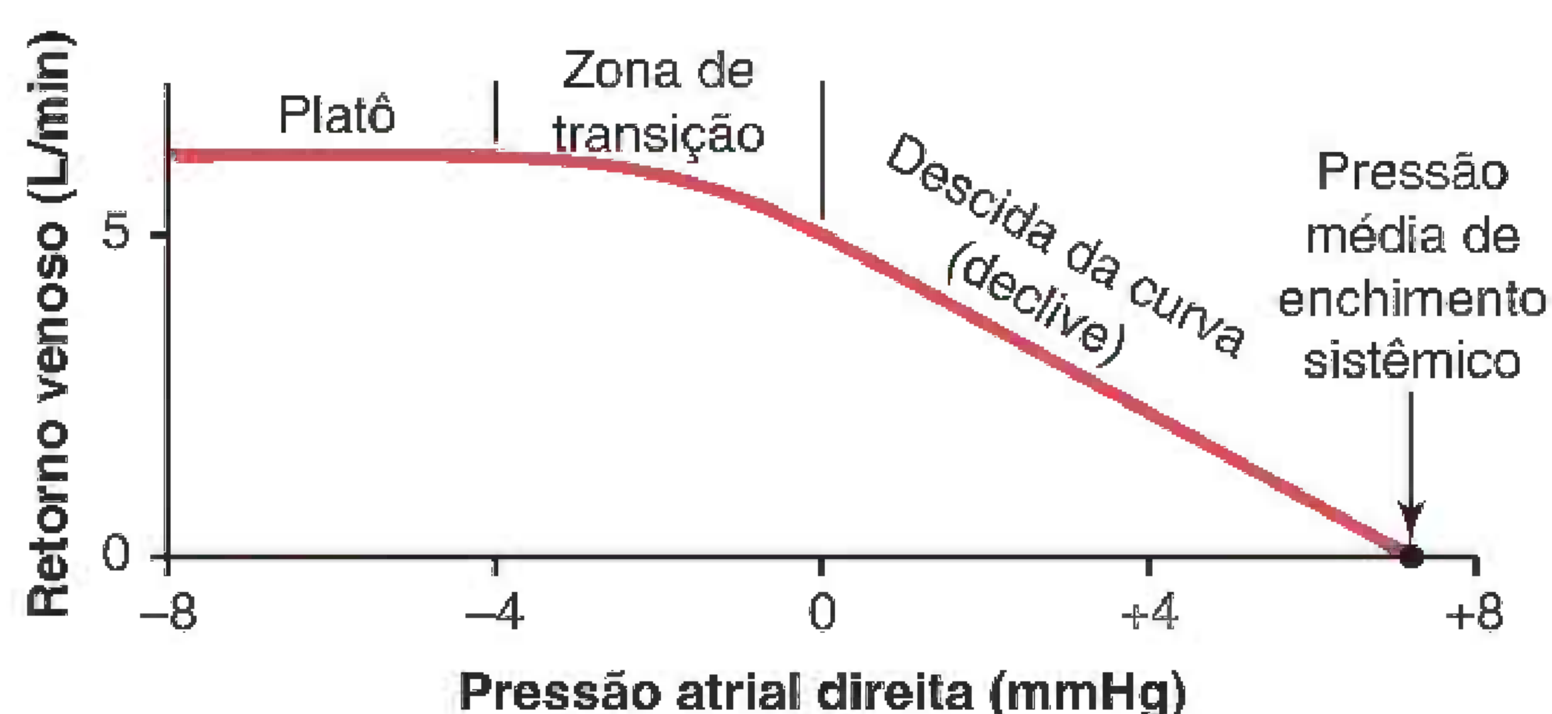



**Figura 20-9** Curva do *retorno venoso normal*. O platô é causado pelo *colapso* das grandes veias que entram no tórax quando a pressão atrial direita cai abaixo da pressão atmosférica. Observe também que o retorno venoso fica nulo quando a pressão atrial direita se eleva até se igualar à pressão média de enchimento sistêmico.

## Pressão Média de Enchimento Circulatório e Pressão Média de Enchimento Sistêmico e Seus Efeitos no Retorno Venoso

Quando o bombeamento cardíaco é interrompido pelo choque elétrico do coração, causando fibrilação ventricular, ou é interrompido por qualquer outro modo, o fluxo de sangue em qualquer parte da circulação cessa por poucos segundos. Sem o fluxo sanguíneo, as pressões em qualquer parte da circulação passam a ser iguais. Esse nível equilibrado de pressão é referido como *pressão média de enchimento circulatório*.

**Efeito do Volume Sanguíneo sobre a Pressão Média de Enchimento Circulatório.** Quanto maior o volume de sangue na circulação, maior é a pressão média de enchimento circulatório, pois o volume de sangue adicional distende as paredes da vasculatura. A *curva vermelha* na Figura 20-10 mostra o efeito normal aproximado dos diferentes níveis de volume de sangue sobre a pressão média de enchimento circulatório. Observe que, com volume de sangue em torno de 4.000 mililitros, a pressão média de enchimento circulatório está próxima do zero, pois esse é o "volume sem sobrecarga" da circulação, mas com volume de 5.000 mililitros a pressão de enchimento tem o valor normal de 7 mmHg. De forma semelhante, com volumes ainda maiores, a pressão média de enchimento circulatório aumenta de modo quase linear.

**Efeito da Estimulação Nervosa Simpática da Circulação Sobre a Pressão Média de Enchimento Circulatório.** As *curvas verde* e *azul* na Figura 20-10 mostram os efeitos respectivamente dos níveis alto e baixo da atividade nervosa simpática sobre a pressão média de enchimento circulatório. A forte estimulação simpática contrai todos os vasos sanguíneos sistêmicos, como também os grandes vasos sanguíneos pulmonares e até mesmo as câmaras

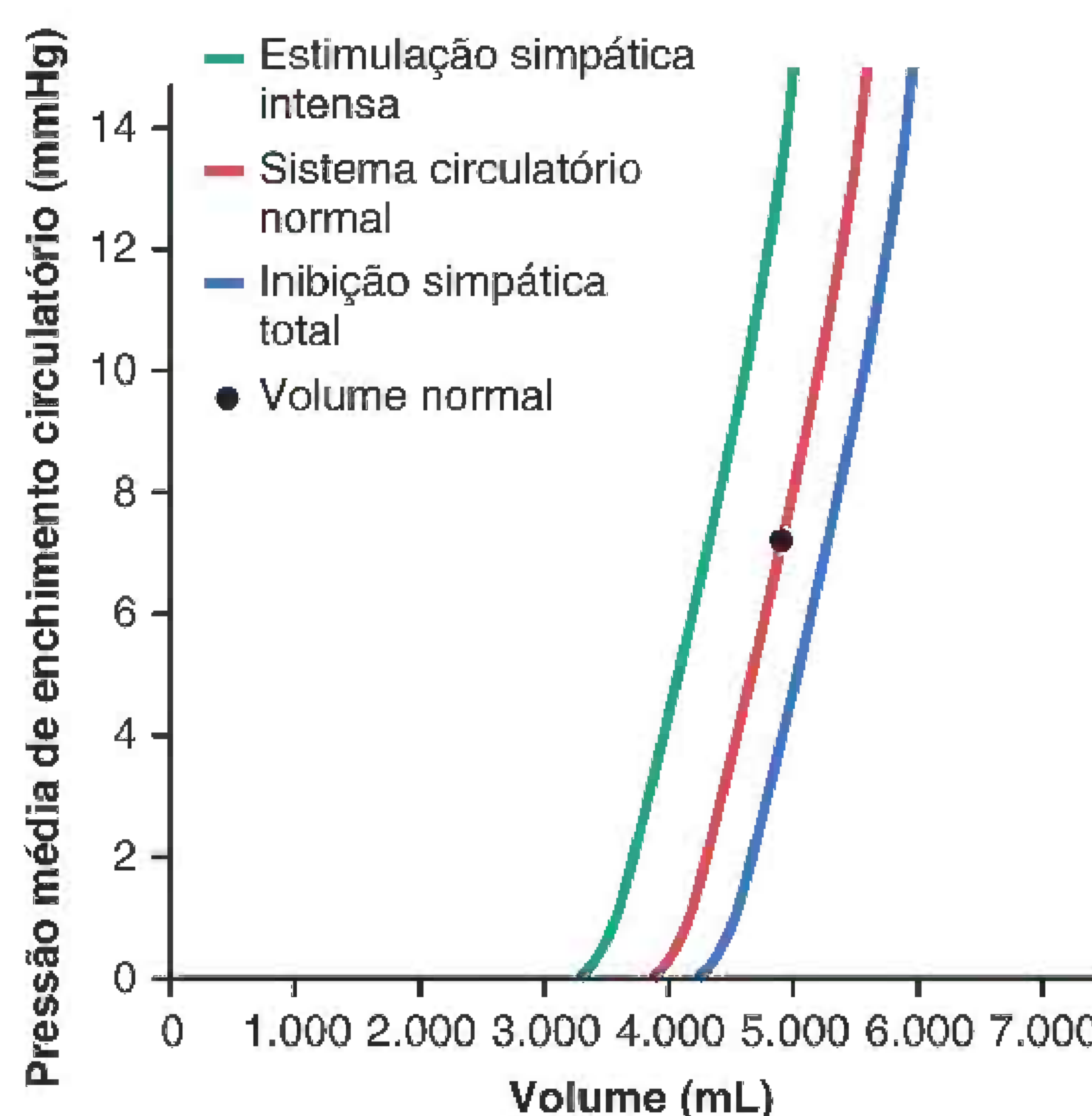



**Figura 20-10** Efeito das alterações do volume sanguíneo total sobre a *pressão média de enchimento circulatório* (*i. e.*, "curvas volume-pressão", por todo o sistema circulatório). Essas curvas mostram também os efeitos da intensa estimulação simpática e da inibição simpática total.

cardíacas. Portanto, a capacidade do sistema diminui, de modo que para cada nível de volume sanguíneo a pressão média de enchimento circulatório aumenta. No volume sanguíneo normal, a estimulação simpática máxima aumenta a pressão média de enchimento circulatório de 7 mmHg por aproximadamente 2,5 vezes esse valor, ou cerca de 17 mmHg.

De modo contrário, a inibição completa do sistema nervoso simpático relaxa os vasos sanguíneos e o coração, diminuindo a pressão média de enchimento circulatório, do valor normal de 7 mmHg para cerca de 4 mmHg. Antes de deixar a Figura 20-10, note de modo específico como essas curvas são íngremes. Isso significa que mesmo leves variações do volume sanguíneo ou pequenas alterações da capacidade do sistema, causadas pelos vários níveis da atividade simpática, podem ter grandes efeitos sobre a pressão média de enchimento circulatório.

**Pressão Média de Enchimento Sistêmico e sua Relação com a Pressão Média de Enchimento Circulatório.** A *pressão média de enchimento sistêmico*, $P_{es}$, é algo diferente da pressão média de enchimento circulatório. É a pressão medida, em qualquer parte *da circulação sistêmica*, após o fluxo sanguíneo ter sido interrompido pelo pinçamento dos grandes vasos sanguíneos no coração, assim as pressões na circulação sistêmica podem ser medidas independentemente das da circulação pulmonar. A pressão sistêmica média, ainda que quase impossível de ser medida no animal vivo, é a pressão importante para a determinação do retorno venoso. *A pressão média de enchimento sistêmico, entretanto, é quase sempre praticamente igual à pressão média de enchimento circulatório*, pois a circulação pulmonar tem menos de um oitavo da capacitância da circulação sistêmica e contém apenas um décimo do volume sanguíneo.

**Efeito sobre a Curva de Retorno Venoso das Alterações na Pressão Média de Enchimento Sistêmico.** A Figura 20-11 mostra os efeitos na curva do retorno venoso causados pelo aumento ou diminuição da pressão média de enchimento sistêmico ($P_{es}$). Observe, na Figura 20-11, que a pressão média de enchimento sistêmico normal é 7 mmHg. Então, para a curva mais superior na figura, a

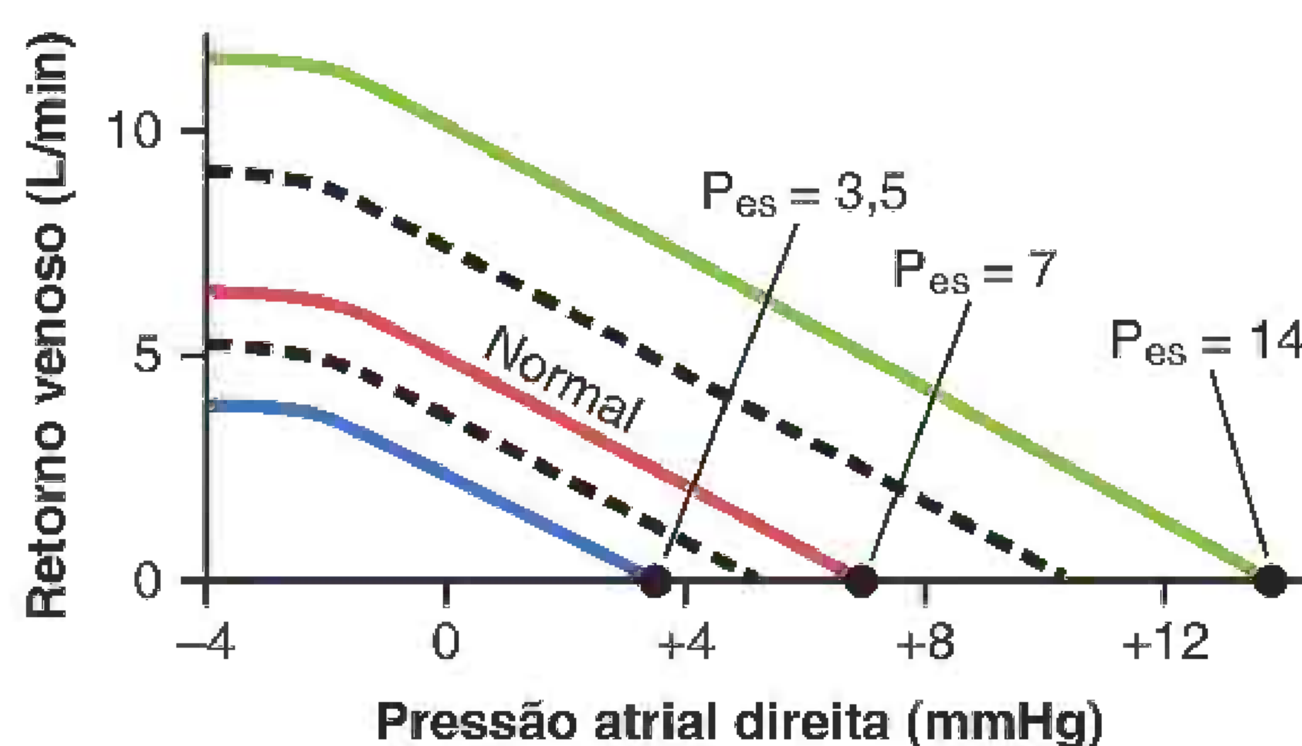



**Figura 20-11** Curvas do retorno venoso mostrando a curva normal, quando a pressão média de enchimento sistêmico ($P_{es}$) é de 7 mmHg, e o efeito da alteração da $P_{es}$ para 3,5 ou para 14 mmHg. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

pressão média de enchimento sistêmico foi aumentada para 14 mmHg, e, para a curva mais inferior, foi diminuída para 3,5 mmHg. Essas curvas demonstram que quanto maior a pressão média de enchimento sistêmico (o que também significa maior "justeza" com que o sistema circulatório se enche com sangue), mais a curva de retorno venoso é deslocada *para cima* e *para a direita*. Ao contrário, quanto menor a pressão média de enchimento sistêmico, mais a curva é deslocada *para baixo* e *para a esquerda*.

Para expressar isso de outra maneira, quanto maior o enchimento do sistema, mais fácil é o fluxo de sangue para o coração. Quanto menor o enchimento, mais difícil é para o fluxo de sangue chegar ao coração.

**"Gradiente de Pressão para o Retorno Venoso" — Quando É Nulo, não Há Retorno Venoso.** Quando a pressão arterial direita aumenta até se igualar à pressão média de enchimento sistêmico, não mais existe qualquer diferença de pressão entre os vasos periféricos e o átrio direito. Consequentemente, não pode ocorrer fluxo sanguíneo de quaisquer vasos periféricos de volta para o átrio direito. Todavia, quando a pressão atrial direita cai progressivamente, para valores inferiores à pressão média de enchimento sistêmico, o fluxo para o coração aumenta de forma proporcional, como se pode ver pela análise de qualquer curva do retorno venoso na Figura 20-11, isto é, *quanto maior a diferença entre a pressão média de enchimento sistêmico e a pressão atrial direita, maior será o retorno venoso*. Portanto, a diferença entre essas duas pressões é referida como *gradiente de pressão para o retorno venoso*.

## Resistência ao Retorno Venoso

Do mesmo modo que a pressão média de enchimento sistêmico representa a pressão que impulsiona o sangue venoso da periferia em direção ao coração, ocorre também resistência a esse fluxo venoso de sangue. É designada como a *resistência ao retorno venoso*. Boa parte da resistência ao retorno venoso ocorre nas veias, embora parte ocorra também nas arteríolas e nas pequenas artérias.

Por que a resistência venosa é tão importante para determinar a resistência ao retorno venoso? A resposta é que quando a resistência nas veias aumenta o sangue começa a se acumular principalmente nas próprias veias. Porém, a pressão venosa aumenta muito pouco, pois as veias são muito distensíveis. Assim, esse aumento da pressão venosa não é muito eficaz na superação da resistência, e o fluxo de sangue no átrio direito diminui drasticamente. Pelo contrário, quando a resistência nas arteríolas e nas pequenas artérias aumenta, o sangue se acumula nas artérias, que têm capacitância de apenas 1/30 das veias. Desse modo, o mesmo discreto acúmulo de sangue nas artérias aumenta muito a pressão — 30 vezes mais que nas veias — e essa pressão elevada sobrepuja grande parte da resistência aumentada. Matematicamente, constata-se que aproximadamente dois terços da chamada "resistência ao retorno venoso" são determinados pela resistência

venosa, e cerca de um terço, pela resistência arteriolar e das pequenas artérias.

O retorno venoso pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$RV = \frac{Pes - PAD}{RRV}$$

em que *RV* é o retorno venoso, $P_{es}$ é a pressão média de enchimento sistêmico, *PAD* é a pressão atrial direita, e *RRV* é a resistência ao retorno venoso. No humano adulto saudável, os valores para essas variáveis são os seguintes: retorno venoso igual a 5 L/min, pressão média de enchimento sistêmico igual a 7 mmHg, pressão atrial direita igual a 0 mmHg, e resistência ao retorno venoso igual a 1,4 mmHg por L/min de fluxo sanguíneo.

**Efeito da Resistência ao Retorno Venoso sobre a Curva de Retorno Venoso.** A Figura 20-12 demonstra o efeito de diferentes níveis de resistência ao retorno venoso sobre a curva do retorno venoso, mostrando que a *diminuição* para a metade da normal dessa resistência permite duas vezes mais fluxo de sangue e assim *gira a curva para cima*, com inclinação duas vezes maior. Ao contrário, o *aumento* da resistência para o dobro da normal *gira a curva para baixo* com inclinação de metade da normal.

Note também que, quando a pressão atrial direita se eleva até se igualar à pressão média de enchimento sistêmico, o retorno venoso é nulo em todos os níveis de resistência ao retorno venoso, pois quando não existe qualquer gradiente de pressão que cause fluxo de sangue, não faz diferença qual a resistência presente na circulação; o fluxo ainda é nulo. Portanto, *por maior que possa ser o nível atingível pela pressão atrial direita*, independente de por quanto o coração possa falhar, ele será igual à pressão média de enchimento sistêmico.

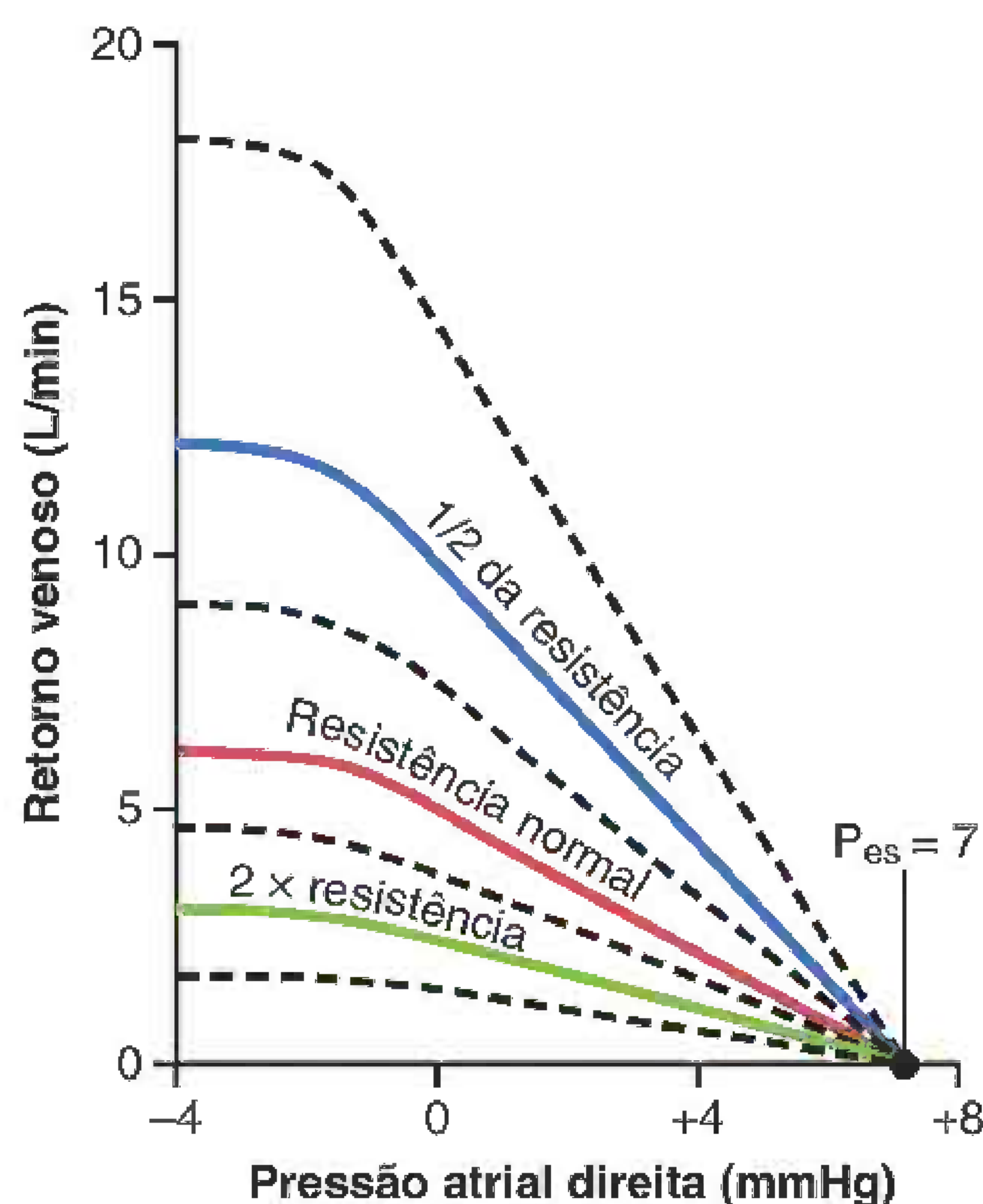



**Figura 20-12** Curvas do retorno venoso representando o efeito da alteração da "resistência ao retorno venoso". $P_{es}$, pressão média de enchimento sistêmico. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

**Combinações dos Padrões da Curva de Retorno Venoso.** A Figura 20-13 mostra os efeitos sobre a curva do retorno venoso causados pelas alterações simultâneas da pressão média sistêmica ($P_{es}$) e da resistência ao retorno venoso, demonstrando que esses fatores podem atuar simultaneamente.

## Análise do Débito Cardíaco e da Pressão Atrial Direita Utilizando Simultaneamente as Curvas do Débito Cardíaco e do Retorno Venoso

Na circulação completa, o coração e a circulação sistêmica devem atuar em conjunto. Isso significa que (1) o retorno venoso da circulação sistêmica deve ser igual ao débito cardíaco do coração e (2) a pressão atrial direita é a mesma para o coração e para a circulação sistêmica.

Portanto, pode-se prever o débito cardíaco e a pressão atrial direita da seguinte maneira: (1) determine a capacidade momentânea de bombeamento do coração e represente-a na forma de curva do débito cardíaco; (2) determine o estado momentâneo do fluxo da circulação sistêmica para o coração e represente-o na forma de curva do retorno venoso; e (3) "equipare" essas curvas uma em relação à outra, como mostrado na Figura 20-14.

As duas curvas nessa figura representam a *curva do débito cardíaco normal* (linha vermelha) e a *curva do retorno venoso normal* (linha azul). Nesse gráfico, só existe um ponto, o ponto A, em que o retorno venoso é igual ao débito cardíaco e onde a pressão atrial é a mesma para o coração e para a circulação sistêmica. Assim, na circulação normal, a pressão atrial direita, o débito cardíaco e o retorno venoso são todos descritos pelo ponto A, referido como *ponto de equilíbrio*, com o valor normal do débito cardíaco de 5 L/min e a pressão atrial direita de 0 mmHg.

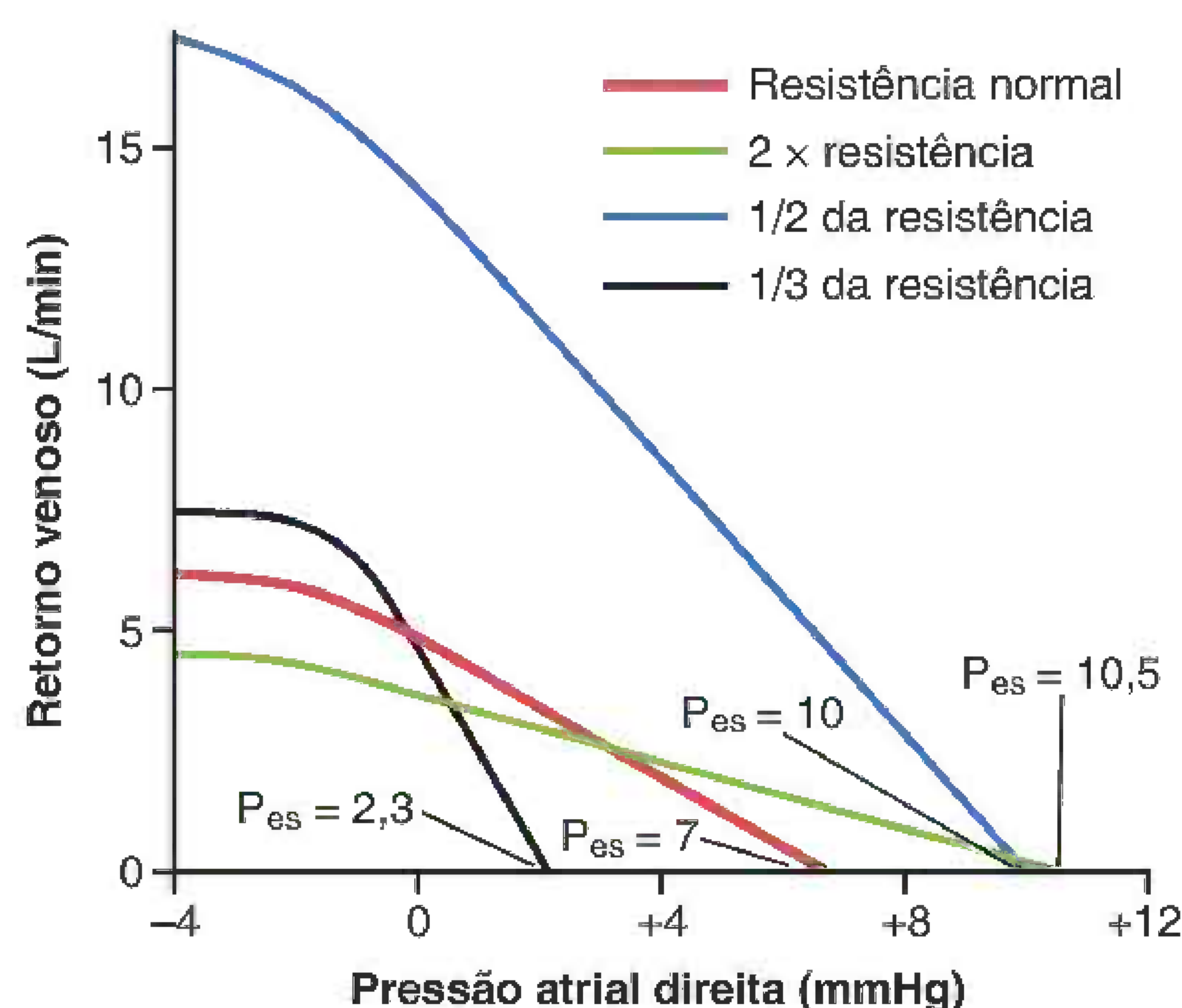



**Figura 20-13** Combinações dos principais padrões das curvas do retorno venoso mostrando os efeitos das alterações simultâneas da pressão média de enchimento sistêmico ($P_{es}$) e da "resistência ao retorno venoso". (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

**Efeito do Volume Sanguíneo Aumentado sobre o Débito Cardíaco.** O aumento súbito do volume sanguíneo, por aproximadamente 20%, aumenta o débito cardíaco por cerca de 2,5 a três vezes o normal. A análise desse efeito é mostrada na Figura 20-14. Imediatamente após a infusão de grande quantidade de sangue adicional, o enchimento aumentado do sistema faz com que a pressão média de enchimento sistêmico ($P_{es}$) aumente para 16 mmHg, o que desloca a curva do retorno venoso para a direita. Ao mesmo tempo, o volume de sangue aumentado distende os vasos sanguíneos, reduzindo, assim, sua resistência e a resistência ao retorno venoso, o que gira a curva para cima. Como resultado desses dois efeitos, a curva do retorno venoso da Figura 20-14 é deslocada para a direita. Essa nova curva cruza a curva do débito cardíaco no ponto B, mostrando que o débito cardíaco e o retorno venoso aumentam por 2,5 a três vezes, e que a pressão atrial direita aumenta para, aproximadamente, +8 mmHg.

**Efeitos Compensatórios Adicionais Produzidos em Resposta ao Volume Sanguíneo Aumentado.** O débito cardíaco muito aumentado, pelo aumento do volume sanguíneo, dura por apenas poucos minutos, pois começam a ocorrer vários efeitos compensatórios imediatos: (1) o débito cardíaco aumentado *aumenta a pressão capilar*, de modo que o líquido começa a transudar para fora dos capilares, para os tecidos; com isso, o volume sanguíneo retorna ao normal. (2) A pressão aumentada, nas veias, faz com que elas continuem a se distender, gradativamente, pelo mecanismo denominado *relaxamento por estresse*, fazendo com que os reservatórios de sangue venoso, como o fígado e o baço, se distendam, *reduzindo*, desse modo, *a pressão sistêmica média*. (3) O excesso de fluxo sanguíneo pelos tecidos periféricos causa aumento autorregulatório da resistência periférica vascular, aumentando, assim, a *resistência ao retorno venoso*. Esses fatores produzem a normalização da pressão média de enchimento sistêmico e a constrição de resistência da circulação sistêmica. Desse modo, gradualmente, por período de 10 a 40 minutos, o débito cardíaco retorna quase ao normal.

**Efeito da Estimulação Simpática sobre o Débito Cardíaco.** A estimulação simpática afeta o coração e a circulação sistêmica: (1) *faz o coração ser bomba mais potente*. (2) Na circulação sistêmica, *aumenta a pressão média de enchimento sistêmico*, em virtude da contração dos vasos periféricos, especialmente as veias, e *aumenta a resistência ao retorno venoso*.

Na Figura 20-15, são representadas as curvas *normais* do débito cardíaco e do retorno venoso; elas se cruzam no ponto A, que representa retorno venoso normal, débito cardíaco de 5 L/min e pressão atrial direita de 0 mmHg. Observe, nessa figura, que a estimulação simpática máxima (curvas verdes) aumenta a pressão média de enchimento sistêmico para 17 mmHg (definida pelo ponto em que a curva de retorno venoso atinge o nível zero do retorno venoso). E a estimulação simpática também aumenta a eficácia do bombeamento do coração por quase 100%. Como resultado, o débito cardíaco aumenta, do valor normal no ponto de equilíbrio A para, aproximadamente, o dobro do normal, no ponto de equilíbrio D — e apesar disso, a *pressão atrial direita quase não se altera*. Assim, os diferentes graus de estimulação simpática podem aumentar, progressivamente, o débito cardíaco para cerca de duas vezes o normal, por *períodos curtos*, até que outros efeitos compensatórios ocorram, dentro de segundos ou minutos.

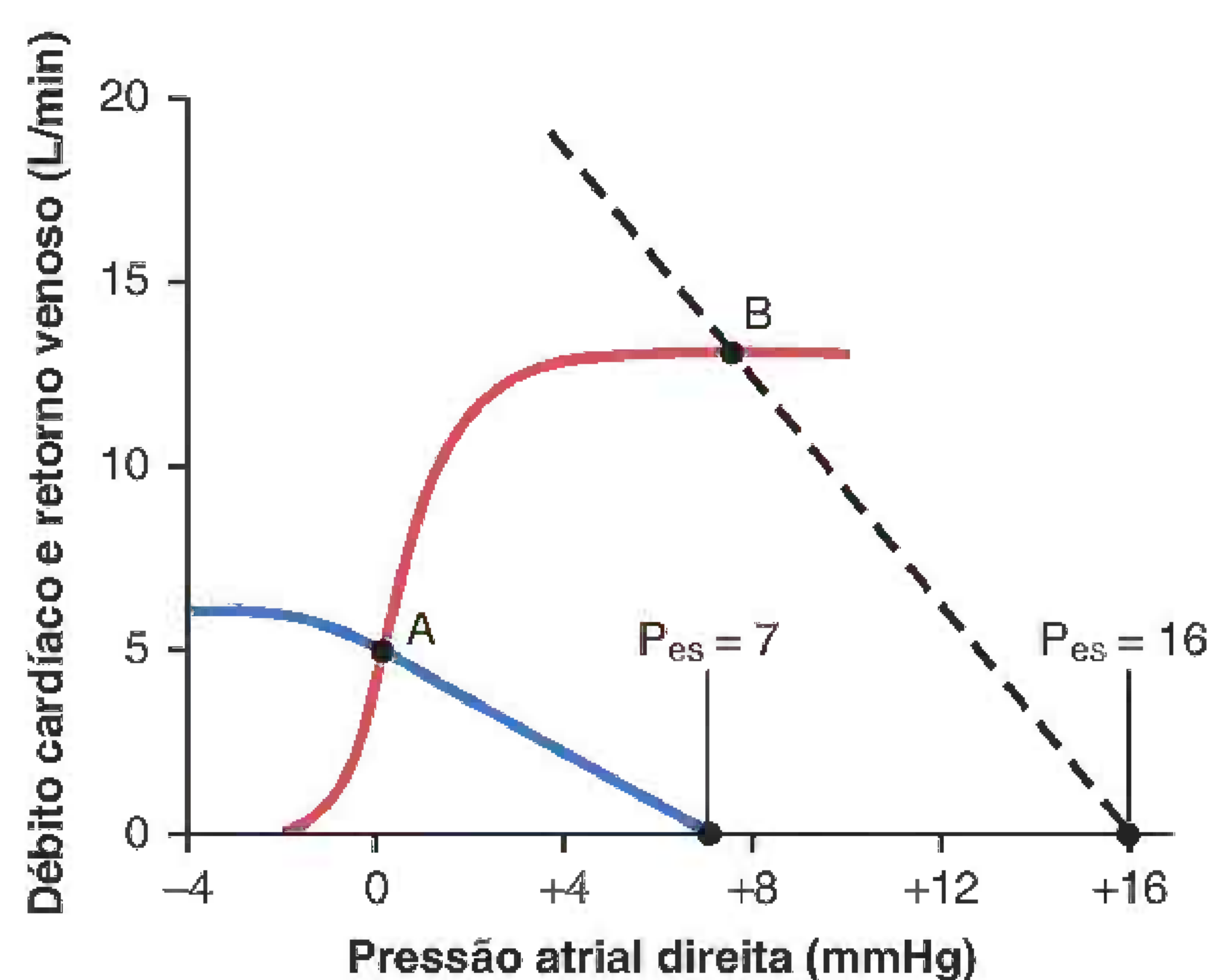



**Figura 20-14** As duas *curvas contínuas* mostram a análise do débito cardíaco e da pressão atrial quando as curvas do débito cardíaco (*linha vermelha*) e do retorno venoso (*linha azul*) estão normais. A transfusão de 20% do volume de sangue faz com que a curva do retorno venoso passe a ser a *curva tracejada*; como resultado, o débito cardíaco e a pressão atrial direita se deslocam do ponto *A* para o ponto *B*. $P_{es}$, pressão média de enchimento sistêmico.

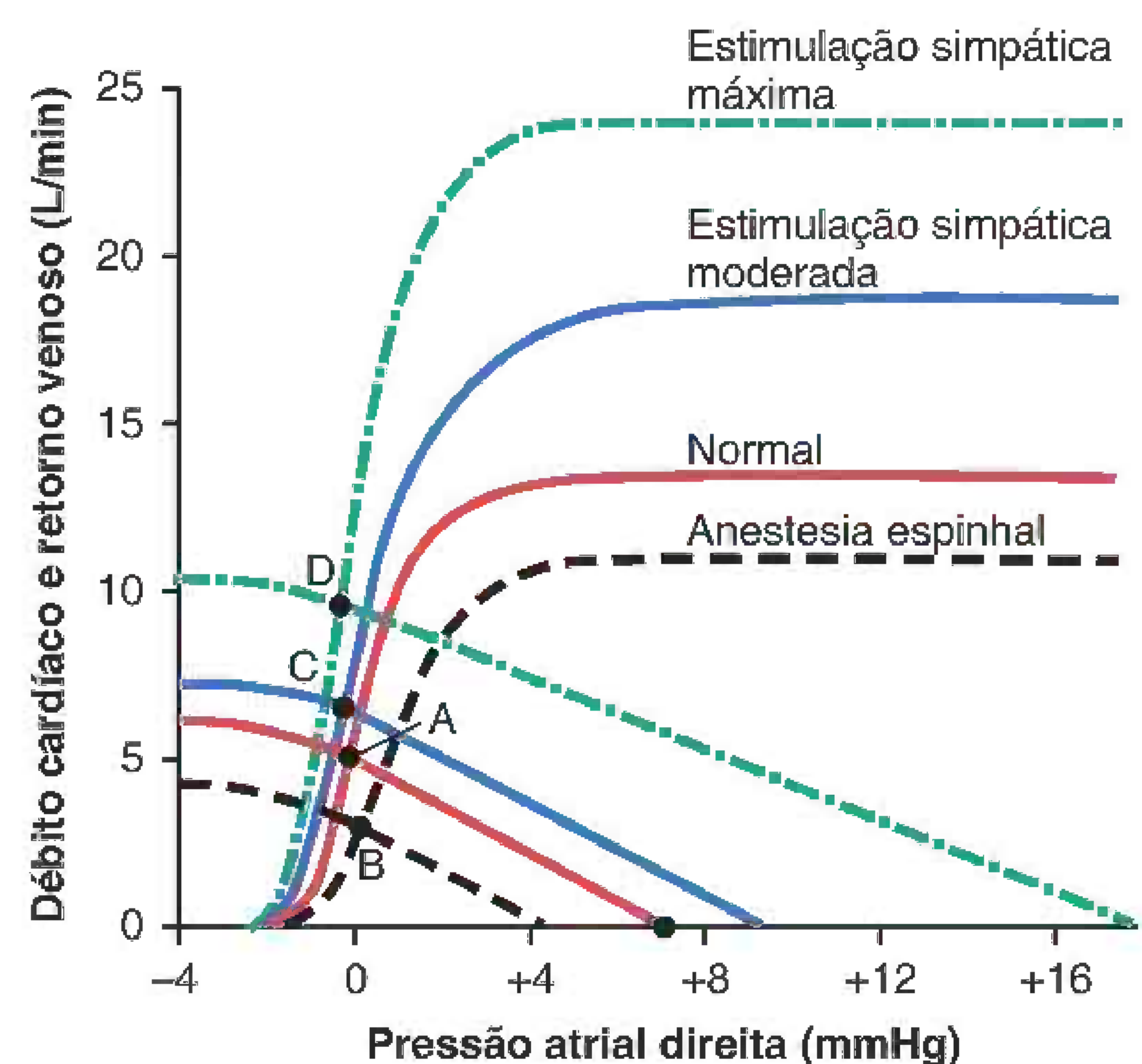



**Figura 20-15** Análise do efeito sobre o débito cardíaco da (1) estimulação simpática moderada (do ponto *A* para o ponto *C*), (2) estimulação simpática máxima (ponto *D*) e (3) inibição simpática, causada por anestesia espinhal total (ponto *B*). (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

**Efeito da Inibição Simpática sobre o Débito Cardíaco.** O sistema nervoso simpático pode ser bloqueado pela indução de *anestesia espinhal total* ou pela utilização de algum fármaco, como o *hexametônio*, que bloqueia a transmissão dos sinais nervosos pelos gânglios autonômicos. As curvas mais inferiores na Figura 20-15 mostram o efeito da inibição simpática, causado pela anestesia espinhal total, demonstrando que (1) a *pressão média de enchimento sistêmico cai para cerca de 4 mmHg* e (2) a *eficácia do coração como bomba diminui para cerca de 80% do normal.* O débito cardíaco diminui do ponto A para o ponto B, representando redução para cerca de 60% do normal.

**Efeito da Abertura de Grande Fístula Arteriovenosa.** A Figura 20-16 mostra os vários estágios das alterações circulatórias que ocorrem após abertura de grande fístula arteriovenosa, isto é, após ocorrer abertura direta entre artéria e veia de grandes calibres.

1. As duas curvas vermelhas que se cruzam no ponto A mostram a condição normal.
2. As curvas que se cruzam no ponto B mostram a condição circulatória *imediatamente após a abertura de grande fístula.* Os principais efeitos são (1) rotação súbita e muito íngreme da curva do retorno venoso para cima, causada pela *grande diminuição da resistência ao retorno venoso* quando o sangue pode fluir, quase sem qualquer impedimento diretamente das grandes artérias para o sistema venoso, evitando muitos dos elementos de resistência da circulação periférica, e (2) *aumento discreto do nível da curva do débito cardíaco,* pois a abertura da fístula diminui a resistência periférica e permite a redução aguda da pressão arterial, contra a qual o coração pode bombear com maior facilidade. O resultado final, descrito pelo ponto B, é o *aumento do débito cardíaco de 5 L/min até 13 L/min e o aumento da pressão atrial direita para cerca de +3 mmHg.*
3. O ponto C representa os efeitos aproximadamente 1 minuto depois, após os reflexos nervosos simpáticos terem restabelecido a pressão arterial quase ao normal e causado dois outros efeitos: (1) aumento na pressão média de enchimento sistêmico (devido à constrição de todas as veias e artérias) de 7 para 9 mmHg, deslocando assim a curva do retorno venoso por 2 mmHg, à direita, e (2) elevação posterior da curva do débito cardíaco, devida à excitação nervosa simpática do coração. O débito cardíaco agora se eleva para quase 16 L/min, e a pressão atrial direita para cerca de 4 mmHg.
4. O ponto D mostra o efeito após várias semanas. A essa altura, o volume de sangue aumentou em virtude da ligeira redução da pressão arterial e a estimulação simpática terem reduzido o débito renal de urina. A pressão média de enchimento sistêmico elevou-se para +12 mmHg, deslocando a curva do retorno venoso por 3 mmHg à direita. Também, o aumento prolongado da carga de trabalho no coração fez com que o músculo cardíaco se hipertrofiasse moderadamente, elevando ainda mais o nível da curva do débito cardíaco. Desse modo, o ponto D mostra agora débito cardíaco de quase 20 L/min e pressão atrial direita de cerca de 6 mmHg.

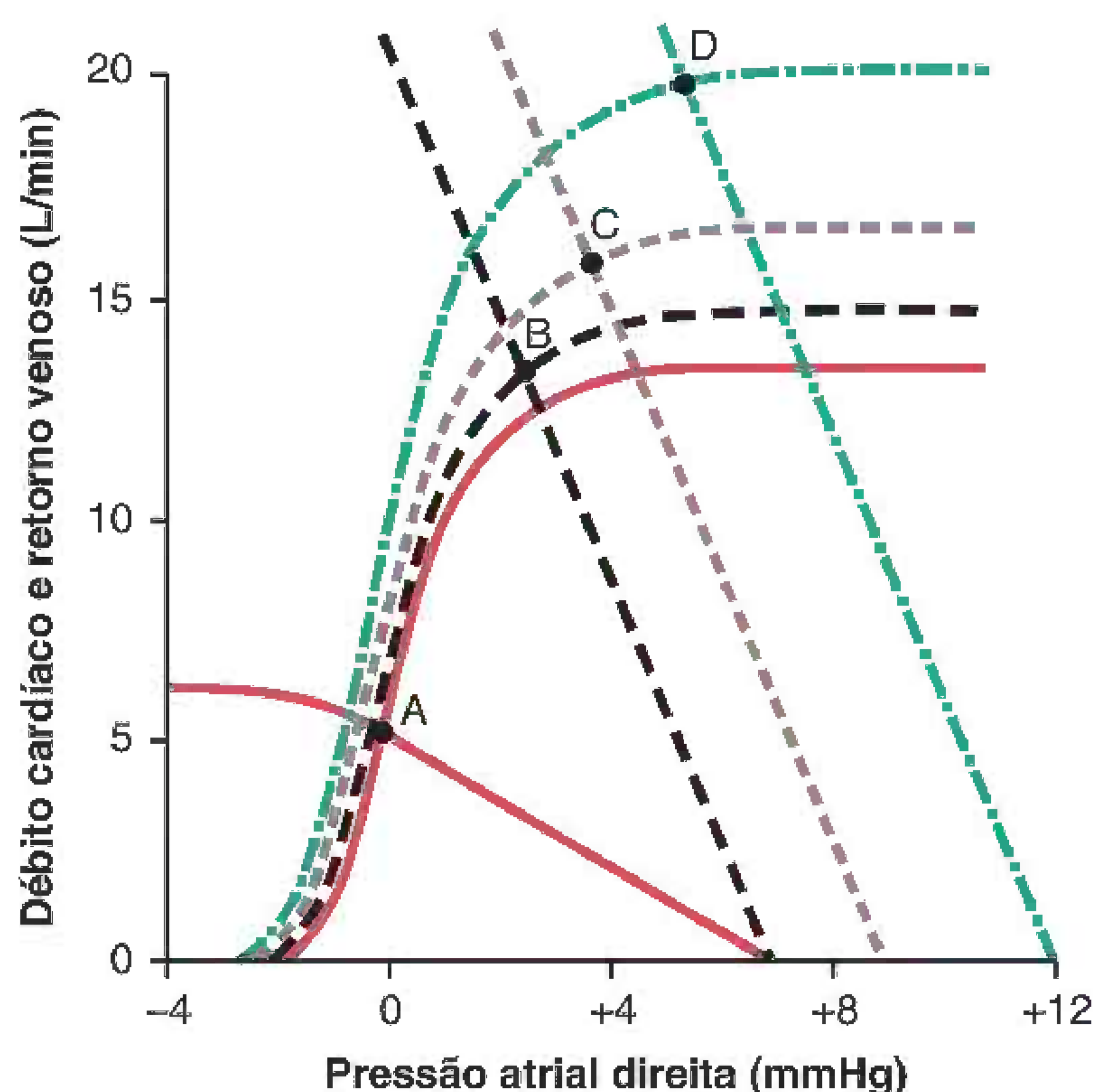



**Figura 20-16** Análise das alterações sucessivas do débito cardíaco e da pressão atrial direita no humano, após ser aberta subitamente grande fístula arteriovenosa (AV). Os estágios da análise, como mostrados pelos pontos de equilíbrio, são: *A*, condições normais; *B*, imediatamente após a abertura da fístula AV; *C*, 1 minuto ou logo após os reflexos simpáticos serem ativados; e *D*, várias semanas após o volume de sangue ter aumentado e o coração começar a se hipertrofiar. (Redesenhado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

**Outras Análises da Regulação do Débito Cardíaco.** No Capítulo 21, é apresentada a análise da regulação do débito cardíaco durante o exercício, e no Capítulo 22 são mostradas as análises da regulação do débito cardíaco em vários estágios da insuficiência cardíaca congestiva.

## Métodos de Medida do Débito Cardíaco

Nos experimentos em animais, pode-se canular a aorta, a artéria pulmonar ou as grandes veias que entram no coração e medir o débito cardíaco utilizando qualquer tipo de fluxômetro. Um fluxômetro eletromagnético ou ultrassônico também pode ser colocado na aorta ou na artéria pulmonar para medir o débito cardíaco.

No ser humano, exceto em raros casos, o débito cardíaco é medido por métodos indiretos que não requerem cirurgia. Dois dos métodos utilizados em estudos experimentais são o *método de oxigênio de Fick* e o *método de diluição de indicador*.

O débito cardíaco também pode ser estimado por *ecocardiografia*, um método que usa ondas de ultrassom

de um transdutor colocado na parede torácica ou passando pelo esôfago do paciente para medir o tamanho das câmaras cardíacas, assim como a velocidade do fluxo sanguíneo do ventrículo até a aorta. O débito sistólico é calculado a partir da velocidade do fluxo sanguíneo até a aorta e a área transversal da aorta, determinada pelo diâmetro que é medido pela imagem de ultrassom. O débito cardíaco é então calculado como o produto do débito sistólico pela frequência cardíaca.

### Débito Pulsátil do Coração Medido por Fluxômetro Eletromagnético ou Ultrassônico

A Figura 20-17 mostra um registro do fluxo sanguíneo na raiz da aorta de cão, usando-se fluxômetro eletromagnético. Esse registro demonstra que o fluxo sanguíneo se eleva rapidamente até um pico durante a sístole e então ao seu final reverte por fração de segundo. Essa reversão do fluxo faz com que a valva aórtica se feche e o fluxo retorne a zero.

### Medida do Débito Cardíaco Utilizando o Princípio do Oxigênio de Fick

O princípio de Fick é explicado pela Figura 20-18. Essa figura mostra que 200 mililitros de oxigênio estão sendo absorvidos nos pulmões pelo sangue pulmonar a cada minuto. Mostra também que o sangue que chega ao lado direito do coração tem concentração de oxigênio de 160 mililitros por litro de sangue, enquanto o que sai do lado esquerdo do coração tem concentração de 200 mililitros por litro de sangue. Por esses dados, pode-se calcular que cada litro de sangue, ao passar pelos pulmões, absorve 40 mililitros de oxigênio.

Como a quantidade total de oxigênio absorvido pelo sangue, nos pulmões, a cada minuto é de 200 mililitros, dividindo-se 200 por 40, obtém-se o total de cinco frações de 1 litro de sangue que devem passar pela circulação pulmonar a cada minuto para absorver essa quantidade de oxigênio. Portanto, a quantidade de sangue que flui pelos pulmões a cada minuto é de 5 litros, o que é também medida do débito cardíaco. Assim, o débito cardíaco pode ser calculado pela seguinte equação:

$$\text{Débito cardíaco (L/min)} = \frac{O_2 \text{ absorvido por minuto pelos pulmões (mL/min)}}{\text{Diferença arteriovenosa de } O_2 \text{ (mL/L de sangue)}}$$

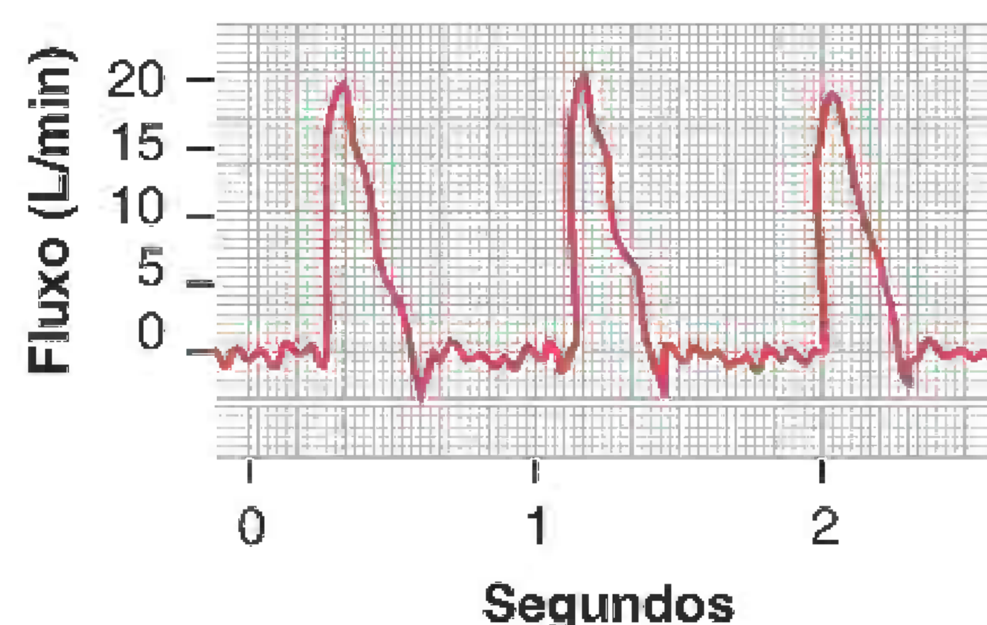



Figura 20-17 Fluxo sanguíneo pulsátil na raiz da aorta registrado com fluxômetro eletromagnético.

Aplicando-se esse método de Fick à medida do débito cardíaco no ser humano, o *sangue venoso misto* é obtido em geral por meio de cateter introduzido na veia braquial do antebraço, subindo pela veia subclávia, descendo pelo átrio direito e por fim chegando ao ventrículo direito ou à artéria pulmonar. E o *sangue arterial sistêmico* pode ser portanto obtido de qualquer artéria sistêmica do corpo. A *intensidade da absorção do oxigênio* pelos pulmões é dada pela velocidade de desaparecimento do oxigênio do ar respirado, utilizando qualquer tipo de medidor de oxigênio.

### Método de Diluição de Indicador para a Medida do Débito Cardíaco

Para medir o débito cardíaco pelo denominado "método de diluição de indicador", pequena quantidade de *indicador* como um corante é injetada em veia sistêmica grande ou preferivelmente no átrio direito. Esse indicador passa rapidamente pelo lado direito do coração e em seguida pelos vasos sanguíneos pulmonares e pelo lado esquerdo do coração, para finalmente ser distribuído pelo sistema arterial sistêmico. A concentração do corante é registrada enquanto o sangue passa pelas artérias periféricas, produzindo curva como a mostrada na Figura 20-19. Em cada um desses exemplos, 5 miligramas de corante Cardio-Green foram injetados no momento zero. No registro superior, nenhum corante entrou na árvore arterial até cerca de 3 segundos após a injeção, porém a concentração arterial do corante aumentou rapidamente, para atingir seu máximo após cerca de 6 a 7 segundos. Em seguida, a concentração diminuiu com certa rapidez, mas, antes que alcançasse zero, parte do corante já tinha circulado por todo o trajeto por alguns dos vasos periféricos sistêmicos e voltado ao coração pela segunda vez. Consequentemente, a concentração do corante na artéria recomeçou a subir. Para as finalidades do cálculo, é necessário *extrapolar* a inclinação inicial da curva até o ponto zero, como mostrado pela porção tracejada de cada curva. Desse modo, a *curva tempo-concentração extrapolada* do corante na artéria sistêmica, sem recirculação do corante, pode ser medida em sua primeira porção e razoavelmente estimada com precisão relativa em sua última porção.

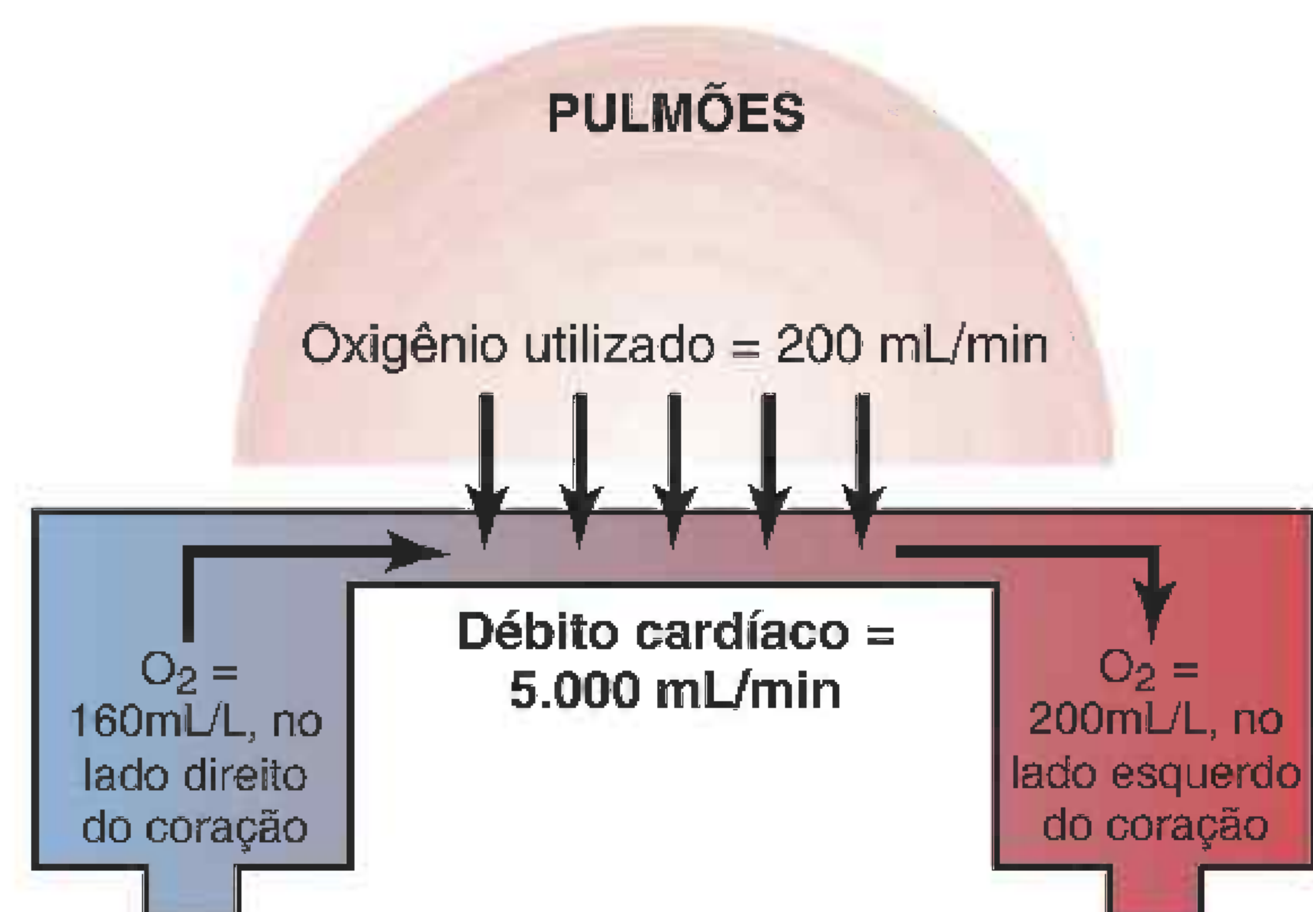



Figura 20-18 Princípio de Fick na determinação do débito cardíaco.

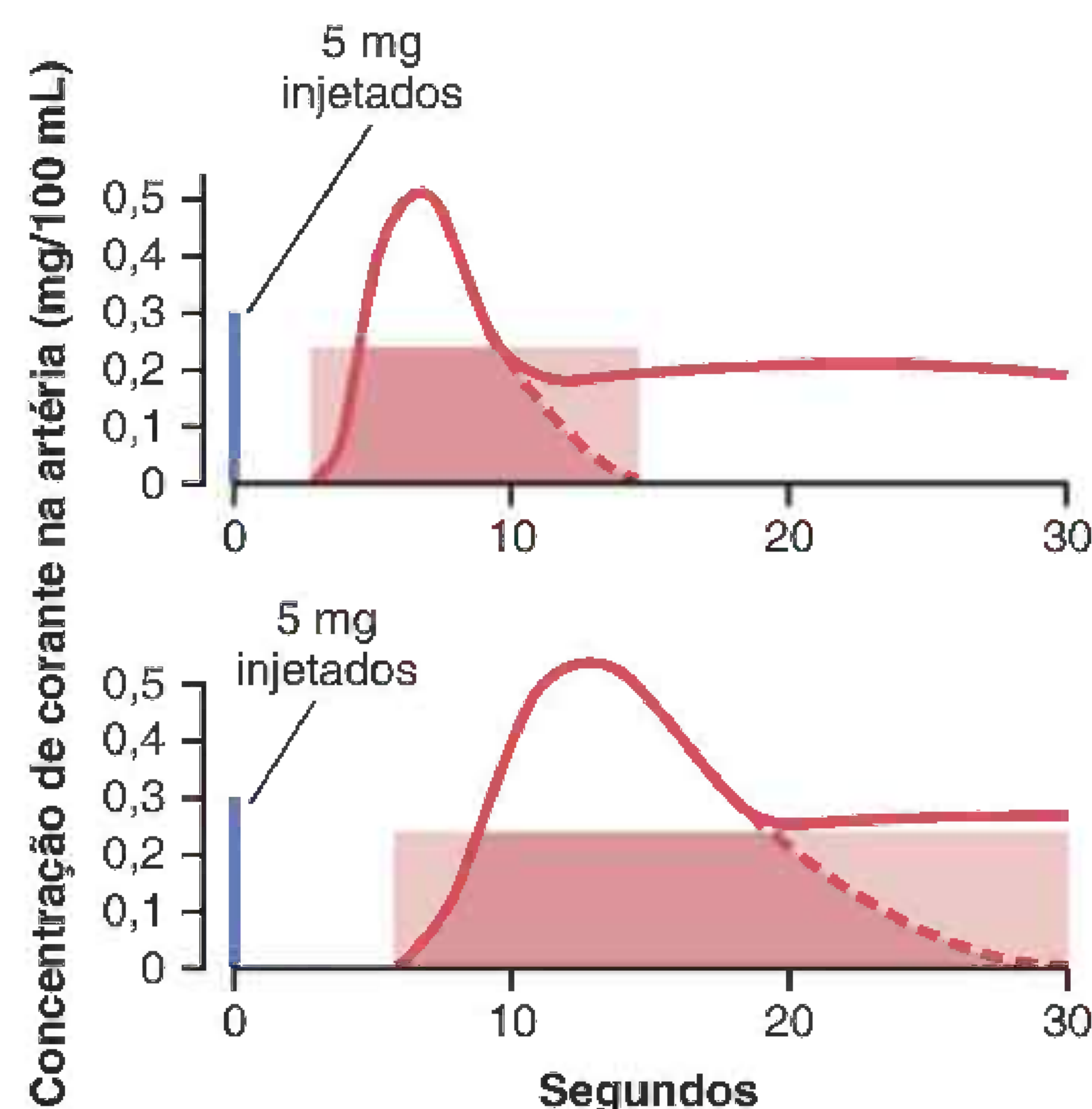



**Figura 20-19** *Curvas de concentração do corante, com extrapolação*, utilizadas para calcular dois débitos cardíacos distintos pelo método de diluição. (As áreas retangulares são as concentrações médias calculadas do corante no sangue arterial nas durações das respectivas curvas extrapoladas.)

Uma vez determinada a curva tempo-concentração extrapolada, calcula-se a seguir a concentração média de corante no sangue arterial, em função da duração da curva. Assim, no exemplo superior da Figura 20-19, isso foi feito pela medida da área sob toda a curva inicial e sob a extrapolada, calculando-se então a concentração média de corante para a duração da curva; pode-se ver pelo retângulo sombreado, atrás da curva, no painel superior da figura, que a concentração média de corante foi de 0,25 mg/dL de sangue e que a duração desse valor médio foi de 12 segundos. Um total de 5 miligramas de corante tinha sido injetado no início do experimento. Para que o sangue transporte apenas 0,25 miligrama de corante em cada 100 mililitros, para transportar o total de 5 miligramas de corante pelo coração e pelos pulmões em 12 segundos, um total de 20 frações para cada 100 mililitros de sangue teriam de passar pelo coração durante os 12 segundos, o que seria o mesmo que um débito cardíaco de 2 L/12 s, ou 10 L/min. Deixamos para o leitor calcular o débito cardíaco da curva *extrapolada* no painel inferior da Figura 20-19. Para resumir, o débito cardíaco pode ser determinado utilizando-se a seguinte equação:

$$\text{Débito cardíaco (mL/min)} = \frac{\text{Miligramas de corante injetado} \times 60}{\left(\begin{array}{c}\text{Concentração média de corante} \\ \text{em cada mililitro de sangue} \\ \text{pela duração da curva}\end{array}\right) \times \left(\begin{array}{c}\text{Duração da} \\ \text{curva em} \\ \text{segundos}\end{array}\right)}$$

## Referências


Gaasch WH, Zile MR: Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med.* 55:373, 2004.

Guyton AC: Venous return. In: Hamilton WF (ed): *Handbook of Physiology*. Sec 2, Vol. 2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1963, p 1099.

Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 35:123, 1955.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: cardiac output and its regulation*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN: Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol* 180:463-468, 1955.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function, *Am J Physiol* 277:S174, 1999.

Hall JE: The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287:R1009, 2004.

Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart, *Circulation* 116:1725, 2007.

Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. *Annu Rev Physiol* 62:237, 2000.

Mathews L, Singh RK: Cardiac output monitoring, *Ann Card Anaesth* 11:56, 2008.

Rothe CF: Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol* 74:499, 1993.

Rothe CF: Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 63:1281, 1983.

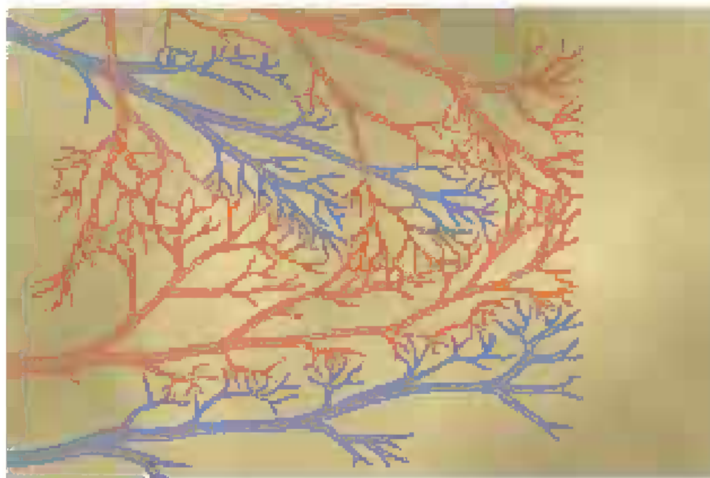
Sarnoff SJ, Berglund E: Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 9:706-718, 1953.

Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H2376, 2004.

Vatner SF, Braunwald E: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 293:970, 1975.

CAPÍTULO 21

# Fluxo Sanguíneo pelos Músculos e o Débito Cardíaco durante o Exercício; a Circulação Coronariana e a Cardiopatia Isquêmica



Neste capítulo, discutiremos (1) o fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos e (2) o fluxo sanguíneo das artérias coronárias para o coração. A regulação de cada um deles é feita, em sua maior parte, pelo controle local da resistência vascular em resposta às necessidades metabólicas do tecido muscular.

Também discutiremos a fisiologia de temas relacionados, como (1) o controle do débito cardíaco durante o exercício, (2) as características dos ataques cardíacos e (3) a dor da angina do peito.

## Regulação do Fluxo Sanguíneo no Músculo Esquelético e durante Exercício

O exercício muito intenso é uma das condições mais estressantes que o sistema circulatório normal enfrenta. Isso é verdade, pois existe grande massa de músculo esquelético no corpo que necessita de grandes quantidades de fluxo sanguíneo. Também o débito cardíaco muitas vezes aumenta no não atleta, por até quatro a cinco vezes o normal ou, no atleta bem treinado, por até seis a sete vezes o normal.

### Intensidade do Fluxo Sanguíneo pelos Músculos

Durante o repouso, o fluxo sanguíneo pelo músculo esquelético é, em média, de 3 a 4 mL/min/100 g de músculo. Durante o exercício extremo no atleta bem condicionado esse fluxo pode aumentar 25 a 50 vezes, chegando a 100 a 200 mL/min/100 g de músculo. Valores máximos (no pico) do fluxo de sangue, de até 400 mL/min/100 g de músculo, já foram registrados nos músculos da coxa em atletas de resistência (*endurance*) treinados.

**Fluxo de Sangue durante as Contrações Musculares.** A Figura 21-1 mostra registro das variações no fluxo sanguíneo em músculo da panturrilha da perna humana durante forte exercício muscular rítmico. Observe que o fluxo aumenta e diminui a cada contração muscular. No final das contrações, o fluxo sanguíneo permanece muito alto por poucos segundos, mas a seguir decresce até o normal durante os próximos poucos minutos seguintes.

A causa do fluxo diminuído, durante a fase da contração muscular do exercício, é a compressão dos vasos sanguíneos pelo músculo contraído. Durante forte contração tetânica que causa compressão sustentada dos vasos sanguíneos, o fluxo sanguíneo pode ser quase totalmente interrompido, mas isso também causaria rápido enfraquecimento da contração.

**Fluxo Sanguíneo Aumentado nos Capilares dos Músculos durante o Exercício.** Durante o repouso, alguns capilares dos músculos têm pouco ou nenhum fluxo sanguíneo. Porém, durante o exercício intenso, todos os capilares se abrem. Essa abertura dos capilares, até então inativos, diminui a distância pela qual o oxigênio e outros nutrientes devem se difundir dos capilares para as fibras musculares contráteis e contribui algumas vezes com aumento de duas a três vezes da área da superfície capilar, através do qual o oxigênio e os nutrientes podem se difundir a partir do sangue para os tecidos.

### Controle do Fluxo Sanguíneo nos Músculos Esqueléticos

**Regulação Local — O Oxigênio Diminuído no Músculo Aumenta de Forma Considerável o Fluxo.** O grande aumento do fluxo sanguíneo pelos músculos que ocorre durante a atividade muscular esquelética é causado principalmente por efeitos químicos que agem diretamente nas arteríolas dos músculos para causar a dilatação. Um dos efeitos químicos mais importantes é a redução do oxigênio nos tecidos musculares. Quando os músculos estão ativos, utilizam rapidamente o oxigênio, diminuindo assim a concentração de oxigênio nos líquidos teciduais. Isso provoca sucessivamente vasodilatação arteriolar local porque as paredes arteriolares não podem manter a contração na ausência de oxigênio e porque a deficiência de oxigênio causa a liberação de substâncias vasodilatadoras. A adenosina pode ser importante substância vasodilatadora, mas experimentos mostraram que mesmo grandes quantidades de adenosina, infundidas diretamente na artéria muscular, não

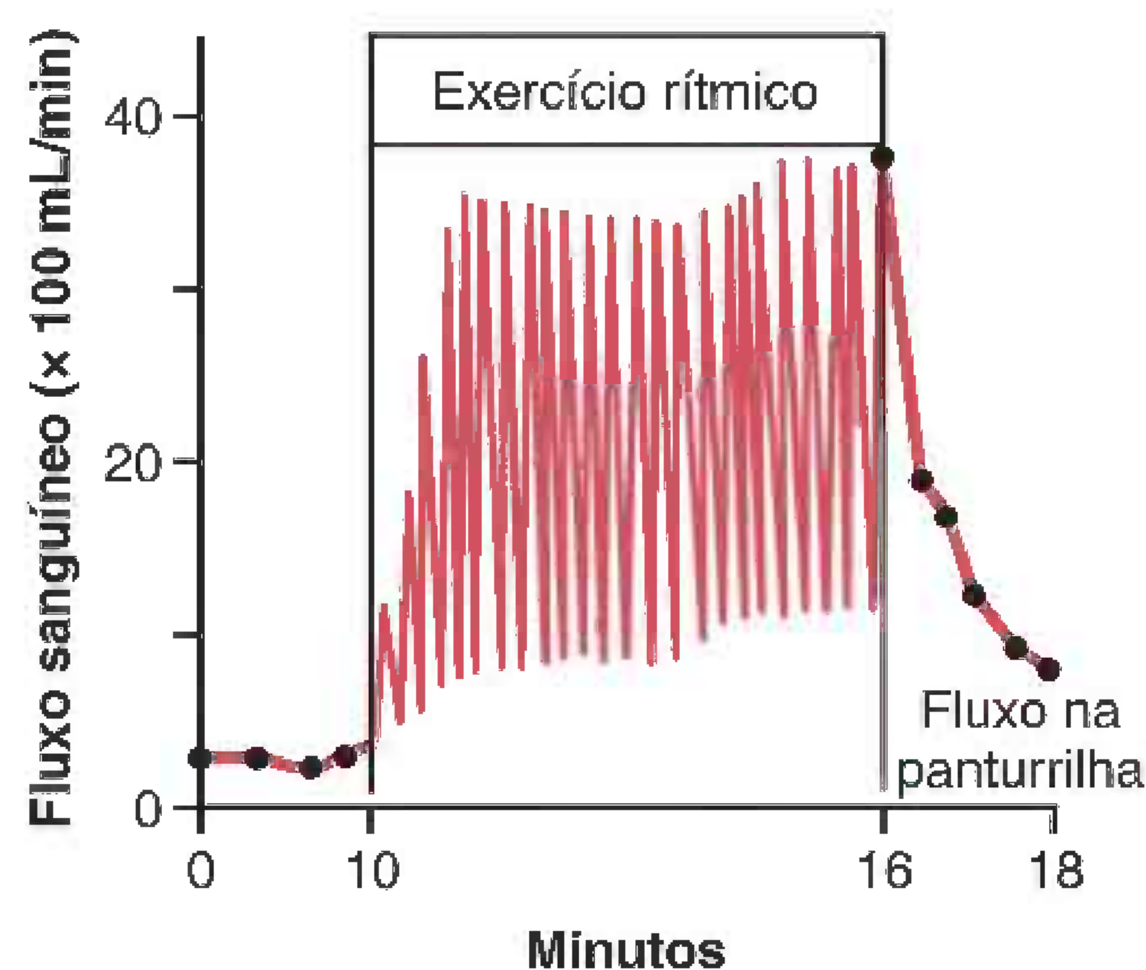



**Figura 21-1** Efeitos do exercício muscular sobre o fluxo sanguíneo na panturrilha da perna durante fortes contrações rítmicas. O fluxo sanguíneo foi muito menor durante as contrações do que entre as contrações. (Adaptado de Barcroft and Dornhorst: J Physiol 109:402, 1949.)

podem aumentar o fluxo sanguíneo na mesma medida que durante o exercício intenso e não podem manter a vasodilatação no músculo esquelético por mais de, aproximadamente 2 horas.

Por sorte, mesmo após os vasos sanguíneos musculares terem ficado insensíveis aos efeitos vasodilatadores da adenosina, outros fatores vasodilatadores ainda continuam a manter o fluxo sanguíneo capilar aumentado enquanto continuar o exercício. Esses fatores incluem (1) íons potássio, (2) trifosfato de adenosina (ATP), (3) ácido lático e (4) dióxido de carbono. Ainda não sabemos quantitativamente quão grande é o papel que esses outros fatores desempenham no aumento do fluxo sanguíneo durante a atividade muscular; esse tema é discutido em detalhes no Capítulo 17.

**Controle Nervoso do Fluxo Sanguíneo pelos Músculos.** Além dos mecanismos vasodilatadores teciduais locais, os músculos esqueléticos são providos por nervos vasoconstritores simpáticos e (em algumas espécies de animais) também nervos vasodilatadores simpáticos.

**Nervos Vasoconstritores Simpáticos.** As fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas secretam norepinefrina em suas terminações nervosas. Quando ativadas maximamente, podem diminuir o fluxo sanguíneo pelos músculos em repouso por até metade a um terço do normal. Essa vasoconstrição tem importância fisiológica no choque circulatório e durante outros períodos de estresse, quando é necessário manter a pressão arterial normal ou até mesmo alta.

Além da norepinefrina, secretada pelas terminações nervosas vasoconstritoras simpáticas, as medulas das duas glândulas adrenais também secretam grandes quantidades de norepinefrina, bem como quantidades várias vezes maiores de epinefrina na circulação sanguínea durante exercício intenso. A norepinefrina circulante age nos vasos musculares para causar efeito vasoconstritor similar ao causado pela estimulação nervosa simpática direta. Entretanto, a epinefrina muitas vezes tem um efeito ligeiramente vasodilatador por excitar mais os receptores betadrenérgicos dos vasos, que são receptores vasodilatadores, em contraste com os receptores alfa vasoconstritores, excitados de modo especial pela norepinefrina. Esses receptores são discutidos no Capítulo 60.

## Reajustes Circulatórios Corporais Totais durante o Exercício

Ocorrem três efeitos principais durante o exercício, essenciais para o sistema circulatório suprir o enorme fluxo sanguíneo necessário pelos músculos. Eles são (1) descarga maciça do sistema nervoso simpático por todo o corpo, com consequentes efeitos estimulantes sobre toda a circulação, (2) aumento da pressão arterial, e (3) aumento do débito cardíaco.

### Efeitos da Descarga Simpática Maciça

No início do exercício, os sinais são transmitidos não apenas do encéfalo para os músculos para promover a contração muscular, mas também para o centro vasomotor para iniciar descarga simpática maciça pelo corpo. Simultaneamente, os sinais parassimpáticos para o coração são atenuados. Por conseguinte, são produzidos três efeitos circulatórios principais.

Primeiro, o coração é estimulado a aumentar de forma considerável a frequência cardíaca e a força de bombeamento, como resultado do estímulo simpático para o coração, mais a liberação cardíaca da inibição parassimpática normal.

Segundo, a maioria das arteríolas da circulação periférica é intensamente contraída, exceto pelas arteríolas dos músculos ativos que estão fortemente vasodilatadas pelos efeitos vasodilatadores locais nos músculos, como notado antes. Dessa forma, o coração é estimulado a suprir o fluxo sanguíneo aumentado, necessitado pelos músculos, enquanto ao mesmo tempo o fluxo sanguíneo, pela maioria das áreas não musculares do corpo, fica temporariamente reduzido, por conseguinte "emprestando" por certo tempo seu suprimento de sangue aos músculos em atividade. Isso é responsável por até 2 L/min de fluxo sanguíneo adicional para os músculos, o que é extremamente importante quando se pensa em pessoa correndo para salvar sua vida — mesmo aumento fracional da velocidade da corrida pode fazer a diferença entre a vida e a morte. Dois dos sistemas circulatórios periféricos, os sistemas coronariano e cerebral, são poupados desse efeito vasoconstritor, pois essas duas áreas circulatórias têm pouca inervação vasoconstritora — por sorte também pois o coração e o cérebro são tão essenciais ao exercício quanto os músculos esqueléticos.

Terceiro, as paredes musculares das veias e de outras áreas de capacitância da circulação são contraídas de forma muito potente, o que aumenta consideravelmente a pressão média de enchimento sistêmico. Como aprendemos no Capítulo 20, esse é um dos fatores mais importantes na promoção do aumento do retorno venoso do sangue ao coração e portanto do aumento do débito cardíaco.

## Aumento da Pressão Arterial durante o Exercício Devido à Estimulação Simpática Aumentada

Um dos efeitos mais importantes da estimulação simpática aumentada no exercício é o de aumentar a pressão arterial. Isso resulta de efeitos estimulatórios múltiplos, incluindo (1) vasoconstrição das arteríolas e das pequenas artérias na maioria dos tecidos do corpo, exceto nos músculos ativos, (2) atividade aumentada de bombeamento pelo coração e (3) grande aumento da pressão de enchimento sistêmico, causado em sua maior parte pela contração venosa. Esses efeitos atuando em conjunto quase sempre aumentam a pressão arterial durante o exercício. Esse aumento pode ser tão pequeno quanto 20 mmHg ou tão grande quanto 80 mmHg, dependendo das condições em que é realizado o exercício. Quando uma pessoa realiza exercício sob condições de tensão, mas utiliza apenas poucos músculos, a resposta nervosa simpática ocorre em qualquer parte do corpo. Em poucos músculos ativos ocorre vasodilatação, mas em qualquer outro local do corpo o efeito é principalmente vasoconstritor, muitas vezes aumentando a pressão arterial média para o máximo de 170 mmHg. Tal condição poderia ocorrer em pessoa que sobe em escada e martela prego no teto. A tensão da situação é óbvia.

Pelo contrário, quando a pessoa realiza exercícios maciços com todo o corpo, como correr ou nadar, o aumento da pressão arterial é muitas vezes de apenas 20 a 40 mmHg. Essa falta de grande aumento da pressão resulta da vasodilatação extrema que ocorre simultaneamente em grandes massas de músculos ativos.

**Por Que É Importante que a Pressão Arterial Aumente durante o Exercício?** Quando os músculos são estimulados maximamente em laboratório experimental, mas sem permitir a elevação da pressão arterial, o fluxo sanguíneo pelos músculos raramente aumenta por mais de aproximadamente oito vezes. Todavia, sabemos pelos estudos de maratonistas que o fluxo sanguíneo pelos músculos pode aumentar por apenas 1 L/min para todo o corpo, durante o repouso, para mais de 20 L/min, durante a atividade máxima. Por conseguinte, fica claro que o fluxo sanguíneo pelo músculo pode aumentar muito mais do que ocorre em experimentos laboratoriais simples, como os mencionados antes. Qual é a diferença? Em grande parte, a pressão arterial se eleva durante o exercício normal. Vamos assumir, por exemplo, que a pressão arterial se eleve por 30%, aumento comum durante exercício intenso. Esse aumento de 30% produz força 30% maior para impulsionar o sangue pelos vasos teciduais musculares. Porém, esse não é o único efeito importante; a pressão adicional também distende muito as paredes dos vasos, e este efeito, juntamente com os vasodilatadores locais liberados e a pressão arterial mais elevada, pode aumentar o fluxo muscular total por mais de 20 vezes o normal.

## Importância do Aumento do Débito Cardíaco durante o Exercício

Muitos efeitos fisiológicos distintos ocorrem ao mesmo tempo durante o exercício, para aumentar o débito cardíaco aproximadamente em proporção à intensidade do exercício. Na realidade, a capacidade do sistema circulatório de produzir débito cardíaco aumentado para a distribuição de oxigênio e outros nutrientes aos músculos durante o exercício, é igualmente tão importante quanto a força dos próprios músculos para estabelecer o limite ao trabalho muscular continuado. Por exemplo, os maratonistas que podem aumentar seus débitos cardíacos são em geral as mesmas pessoas que conseguem quebrar recordes de tempo.

**Análise Gráfica das Alterações no Débito Cardíaco durante o Exercício Intenso.** A Figura 21-2 mostra a análise gráfica do grande aumento do débito cardíaco que ocorre durante exercícios intensos. As curvas do débito cardíaco e do retorno venoso, que se cruzam no ponto A, permitem a análise para a circulação normal; e as curvas que se cruzam no ponto B analisam o efeito do exercício intenso. Observe que o grande aumento do débito cardíaco requer alterações significantes na curva do débito cardíaco e na curva do retorno venoso, como se segue.

O nível aumentado da curva do débito cardíaco é fácil de compreender. Resulta quase totalmente da estimulação simpática do coração que causa (1) aumento da frequência cardíaca, muitas vezes até frequências tão altas quanto 170 a 190 batimentos/min e (2) aumento da força de contração do coração, muitas vezes por até duas vezes o normal. Sem esse nível aumentado da função cardíaca, o aumento do débito cardíaco estaria limitado ao nível de platô do coração normal, que seria aumento máximo do débito cardíaco de apenas 2,5 vezes, em vez de quatro vezes, que pode comumente ser atingido por corredor não treinado, e de sete vezes, que pode ser atingido por alguns maratonistas.

Analise agora as curvas do retorno venoso. Se não ocorresse alguma alteração da curva do retorno venoso normal, o débito cardíaco só poderia aumentar muito pouco com dificuldade durante o exercício, pois o nível superior do platô da curva do retorno venoso normal é de apenas 6 L/min. Todavia, duas alterações importantes ocorrem:

1. A pressão média de enchimento sistêmico se eleva de modo muito acentuado no início do exercício intenso.

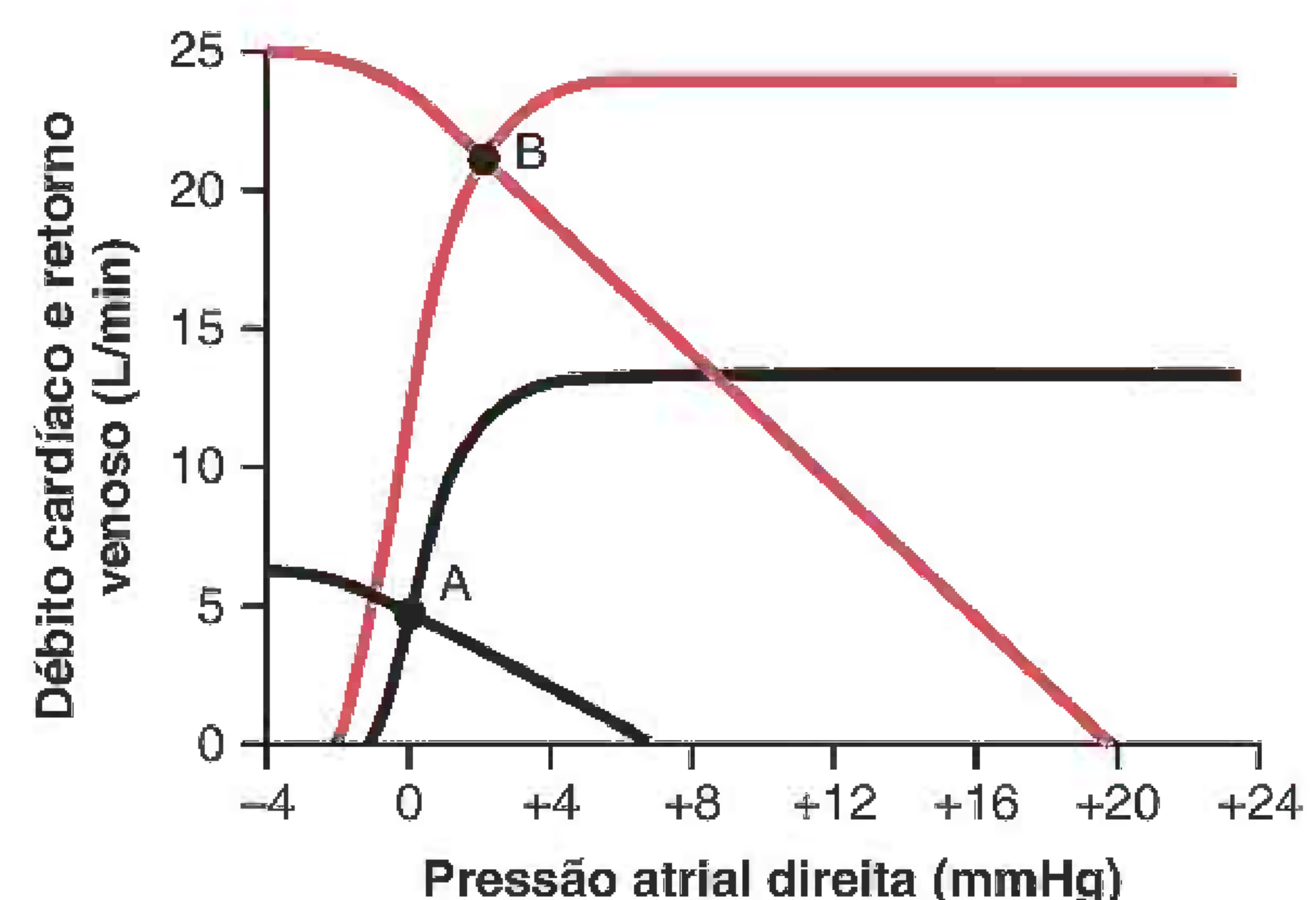



**Figura 21-2** Análise gráfica da variação do débito cardíaco e da pressão atrial direita com o início de exercício intenso. *Curvas pretas*, circulação normal. *Curvas vermelhas*, exercício intenso.

Isso resulta, em parte, da estimulação simpática que contrai as veias e outras partes de capacitância da circulação. Além disso, a tensão da musculatura abdominal e de outros músculos esqueléticos do corpo comprime muitos dos vasos internos, produzindo assim mais compressão de todo o sistema vascular de capacitância, causando ainda aumento maior da pressão média de enchimento sistêmico. Durante o exercício máximo, esses dois efeitos em conjunto podem aumentar a pressão média de enchimento sistêmico, do nível normal, de 7 mmHg, para o máximo, de 30 mmHg.

2. A inclinação da curva de retorno venoso gira para cima. Isso é causado pela resistência diminuída em praticamente todos os vasos sanguíneos do tecido muscular ativo, que também causa a diminuição da resistência ao retorno venoso, aumentando desse modo a inclinação para cima da curva do retorno venoso.

Por conseguinte, a combinação da pressão média de enchimento sistêmico e da resistência diminuída ao retorno venoso aumenta todo o nível da curva do retorno venoso.

Em resposta às alterações nas curvas do retorno venoso e do débito cardíaco, o novo ponto de equilíbrio, na Figura 21-2 para o débito cardíaco e para a pressão atrial direita fica agora no ponto B, em contraste com o nível normal, no ponto A. Observe que especialmente a pressão atrial direita pouco se alterou, aumentando apenas 1,5 mmHg. Aliás, em pessoa com coração forte, a pressão atrial direita cai muitas vezes para abaixo do normal nos exercícios muito intensos, em virtude do aumento considerável da estimulação simpática do coração durante esses exercícios.

## Circulação Coronariana

Cerca de um terço de todas as mortes nos países industrializados do mundo ocidental resulta de doença das artérias coronárias (coronariopatias), e quase todas as pessoas idosas têm pelo menos algum distúrbio da circulação arterial coronariana. Por essa razão, a compreensão da fisiologia normal e patológica da circulação coronariana é um dos temas mais importantes na medicina.

### Anatomia Fisiológica do Aporte Sanguíneo Coronariano

A Figura 21-3 mostra o coração e seu suprimento sanguíneo coronariano. Observe que as artérias coronárias principais se situam na superfície do coração, e então pequenas artérias penetram da superfície à massa muscular cardíaca. É quase totalmente por essas artérias que o coração recebe seu suprimento sanguíneo nutritivo. Apenas 1/10 de milímetro mais interno da superfície endocárdica pode obter nutrição significativa do sangue nas câmaras cardíacas, de modo que essa fonte de nutrição muscular é minúscula.

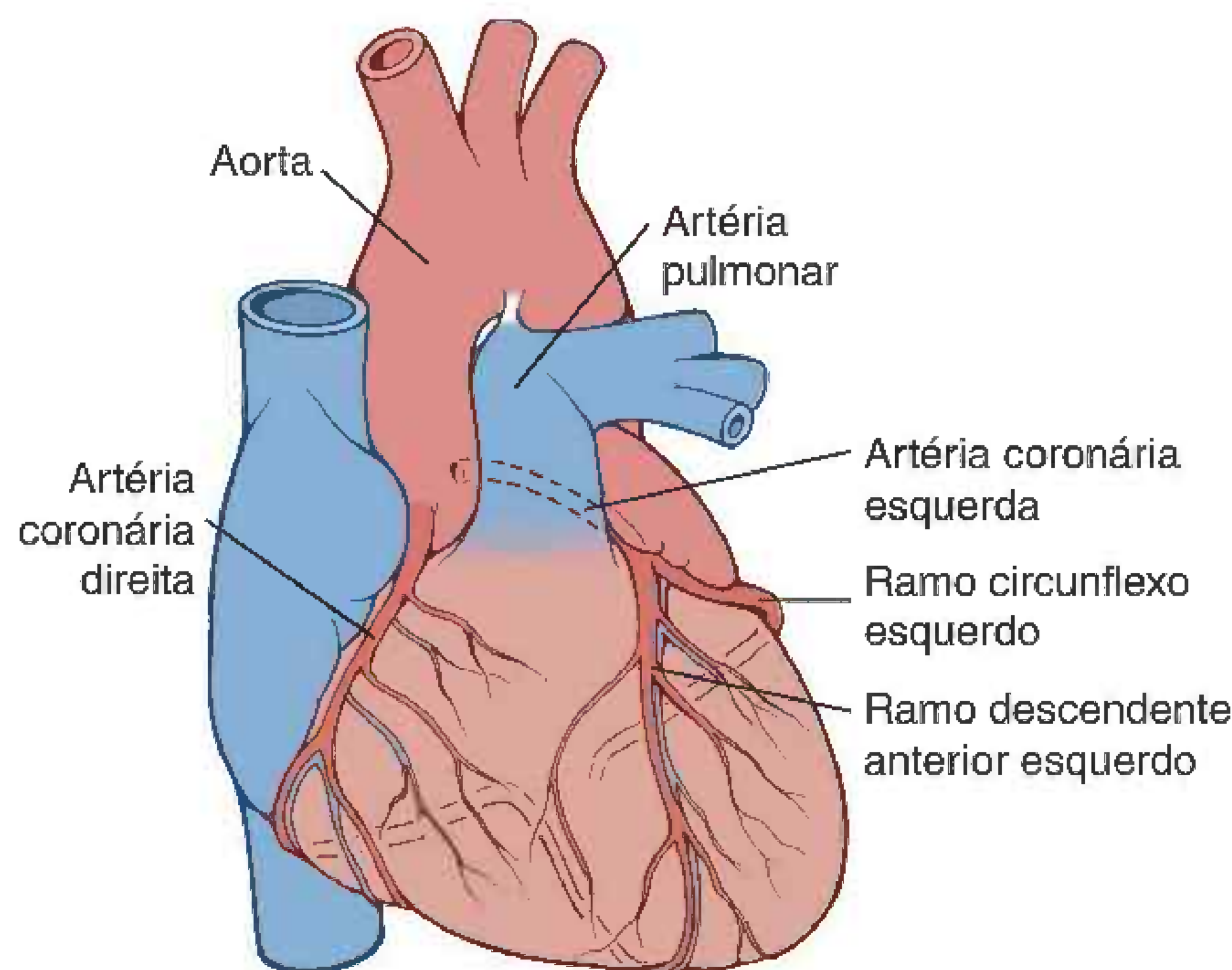



**Figura 21-3** As artérias coronárias.

A *artéria coronária esquerda* supre principalmente as porções anterior e lateral esquerda do ventrículo esquerdo, enquanto a *artéria coronária direita* supre a maioria do ventrículo direito como também a parte posterior do ventrículo esquerdo, em 80% a 90% das pessoas.

A maior parte do fluxo sanguíneo venoso coronariano do músculo ventricular esquerdo retorna ao átrio direito do coração por meio do *seio coronariano* — representando cerca de 75% do fluxo sanguíneo coronariano total. E a maior parte do sangue venoso coronariano do músculo ventricular direito retorna pelas pequenas veias cardíacas anteriores que fluem diretamente para o átrio direito, e não por meio do seio coronariano. Pequena quantidade de sangue venoso coronariano também reflui para o coração pelas diminutas *veias tebesianas*, que escoam diretamente nas câmaras cardíacas.

### Fluxo Sanguíneo Coronariano Normal — Aproximadamente 5% do Débito Cardíaco

O fluxo sanguíneo coronariano em repouso nos seres humanos é, em média, de cerca de 70 mL/min/100 g do peso do coração ou cerca de 225 mL/min, o que representa, em valores aproximados, 4% a 5% do débito cardíaco total.

Durante o exercício intenso, o coração no adulto jovem aumenta seu débito cardíaco por quatro a sete vezes, e ele bombeia esse sangue contra pressão arterial maior que a normal. Consequentemente, a produção (débito) de trabalho pelo coração sob condições intensas pode aumentar por seis a nove vezes. Ao mesmo tempo, o fluxo sanguíneo coronariano aumenta por três a quatro vezes para levar os nutrientes adicionais necessitados pelo coração. Esse aumento não é tão maior quanto o aumento da carga de trabalho, o que significa que a proporção entre o gasto energético pelo coração e o fluxo sanguíneo coronariano aumenta. Dessa maneira, a "eficiência" da utilização cardíaca de energia aumenta para compensar a relativa deficiência do suprimento sanguíneo coronariano.

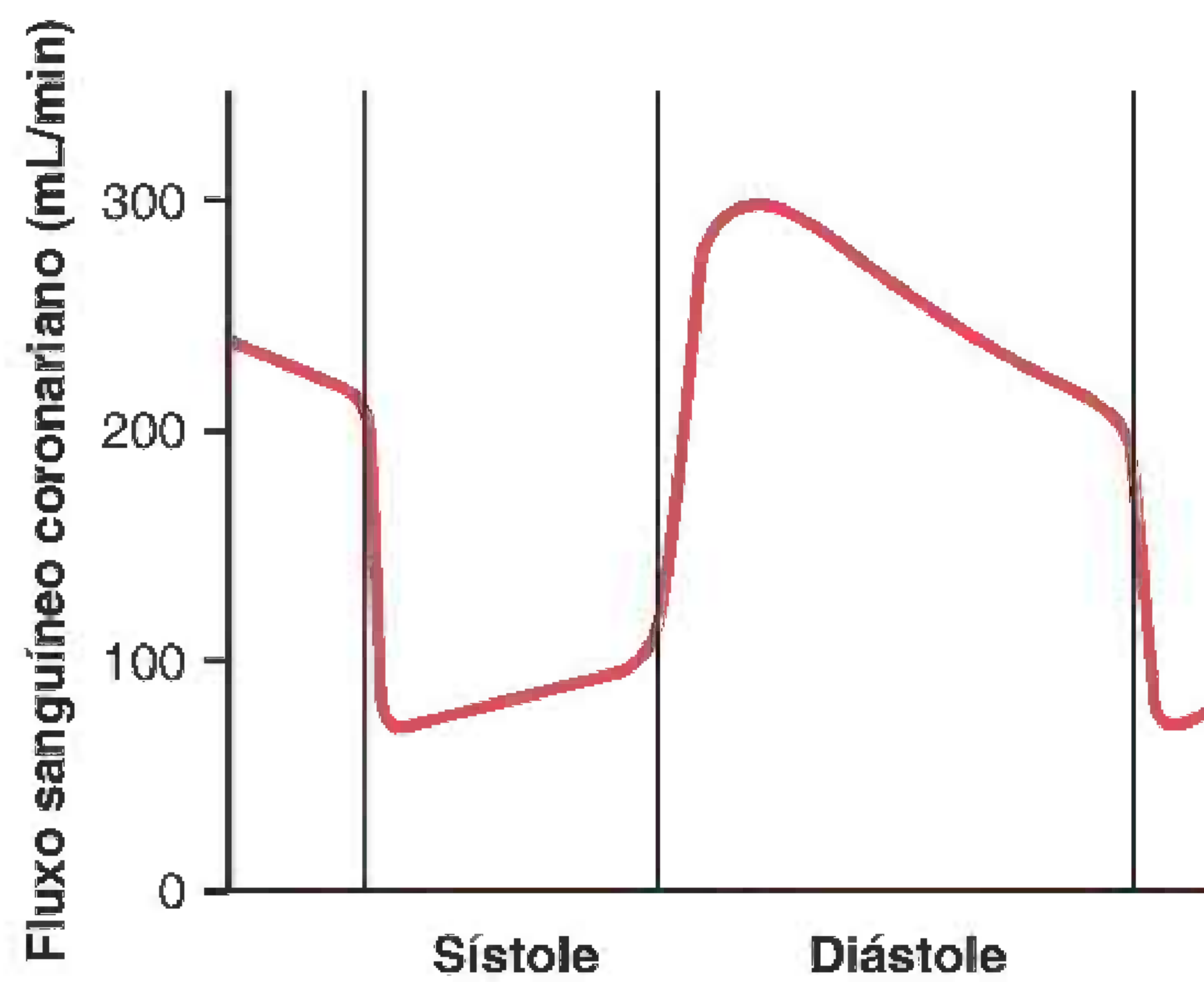



**Figura 21-4** Fluxo fásico do sangue pelos capilares coronários do ventrículo humano esquerdo, durante a sístole e a diástole cardíacas (como extrapolado dos fluxos medidos em cães).

**Alterações Fásicas no Fluxo Sanguíneo Coronariano durante a Sístole e a Diástole — Efeito da Compressão Muscular Cardíaca.** A Figura 21-4 mostra as variações do fluxo sanguíneo pelos capilares nutrientes do sistema coronariano ventricular esquerdo em mililitros por minuto no coração humano durante a sístole e a diástole, como extrapolado a partir de estudos em animais experimentais. Observe nesse esquema que o fluxo sanguíneo capilar coronariano no músculo ventricular esquerdo cai para um valor baixo durante a sístole, que é o oposto ao fluxo por outros leitos vasculares do corpo. A razão para isso é a forte compressão do músculo ventricular esquerdo em torno dos vasos intramusculares durante a contração sistólica.

Durante a diástole, o músculo cardíaco relaxa e não mais obstrui o fluxo sanguíneo pelos capilares do músculo ventricular esquerdo, de modo que o sangue flui rapidamente durante toda a diástole.

O fluxo sanguíneo pelos capilares coronarianos do ventrículo direito também é sujeito às variações fásicas durante o ciclo cardíaco, mas, como a força da contração do músculo ventricular direito é muito menor que a do músculo ventricular esquerdo, as alterações fásicas inversas são apenas parciais, ao contrário daquelas no músculo ventricular esquerdo.

**Fluxo Sanguíneo Coronariano Epicárdico *versus* Subendocárdico — Efeito da Pressão Intramiocárdica.** A Figura 21-5 demonstra a disposição especial dos vasos coronarianos em diferentes profundidades do músculo cardíaco, mostrando na superfície externa as *artérias coronárias epicárdicas* que suprem a maior parte do músculo. Menores, as artérias intramusculares derivam das artérias epicárdicas que penetram o músculo, suprindo os nutrientes necessários. Situado imediatamente sob o endocárdio, existe plexo de *artérias subendocárdicas*. Durante a sístole, o fluxo sanguíneo pelo plexo subendocárdico do ventrículo esquerdo, onde os vasos coronarianos intramusculares são consideravelmente comprimidos pela contração muscular ventricular, tende a ser reduzido. Porém, os vasos adicionais do plexo subendocárdico normalmente compensam isso. Adiante, neste capítulo, explicaremos como essa diferença peculiar entre o fluxo sanguíneo nas artérias epicárdicas e subendocárdicas desempenha papel importante em certos tipos de isquemia coronariana.

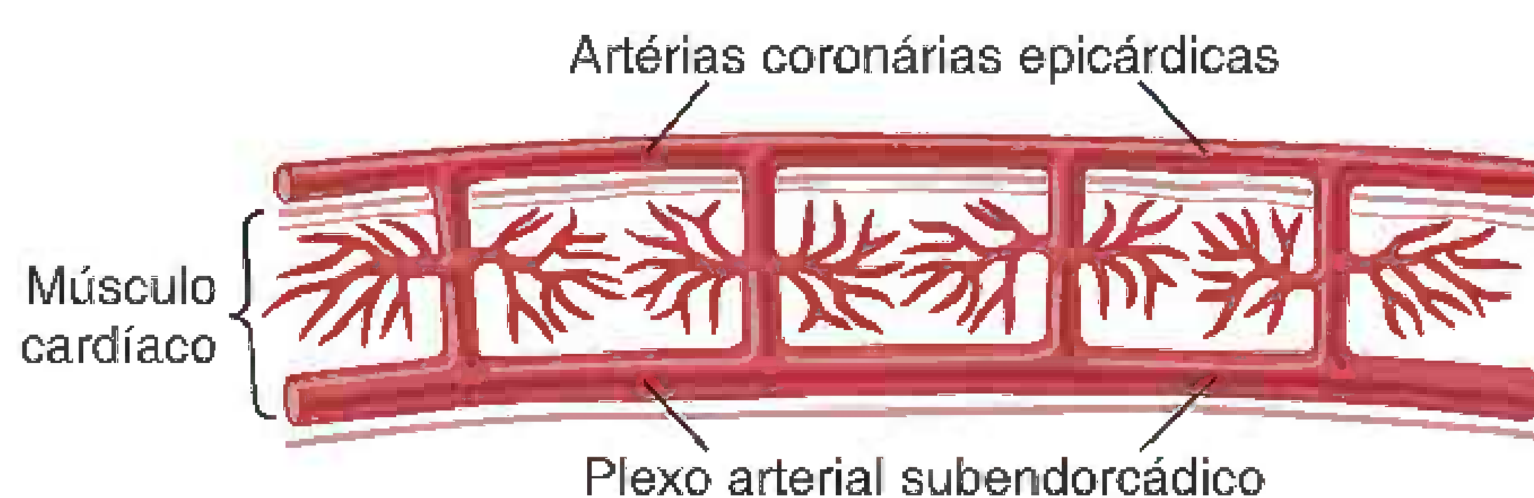



**Figura 21-5** Diagrama da vasculatura coronariana epicárdica, intramuscular e subendorcádica.

## Controle do Fluxo Sanguíneo Coronariano

### O Metabolismo Muscular Local É o Controlador Principal do Fluxo Coronariano

O fluxo sanguíneo pelo sistema coronariano é regulado na sua maior parte pela vasodilatação arteriolar local, em resposta às necessidades nutricionais do músculo cardíaco. Isto é, sempre que a força da contração cardíaca estiver aumentada, independentemente da causa, a intensidade do fluxo sanguíneo coronariano também aumenta. Ao contrário, a atividade cardíaca diminuída é acompanhada pelo fluxo coronariano diminuído. Essa regulação local do fluxo sanguíneo coronariano é quase idêntica à que ocorre em muitos outros tecidos do corpo, especialmente nos músculos esqueléticos de todo o corpo.

**Demanda de Oxigênio como Fator Principal na Regulação do Fluxo Sanguíneo Coronariano Local.** O fluxo sanguíneo pelas artérias coronárias é em geral regulado, quase precisamente de acordo com as necessidades de oxigênio da musculatura cardíaca. Nas condições normais, cerca de 70% do oxigênio do sangue arterial coronariano são removidos enquanto o sangue flui através do músculo cardíaco. Como não resta muito oxigênio, a musculatura cardíaca só pode ser suprida com muito pouco oxigênio adicional, a menos que aumente o fluxo sanguíneo coronariano. Por sorte, o fluxo sanguíneo coronariano aumenta quase que em proporção direta para qualquer consumo metabólico adicional de oxigênio pelo coração.

Todavia, ainda não foi determinado o modo exato pelo qual o consumo aumentado de oxigênio produz dilatação coronariana. Muitos pesquisadores especulam que a diminuição da concentração de oxigênio no coração faz com que substâncias vasodilatadoras sejam liberadas pelas células musculares, dilatando as arteríolas. Uma substância com grande propensão vasodilatadora é a adenosina. Na presença de concentrações muito baixas de oxigênio nas células musculares, grande proporção do ATP celular é degradada em monofosfato de adenosina; e a seguir pequenas porções desse monofosfato de adenosina são ainda mais degradadas, liberando adenosina nos líquidos teciduais do músculo cardíaco, com aumento resultante

no fluxo sanguíneo coronariano local. Após a adenosina causar vasodilatação, grande parte dela é reabsorvida pelas células cardíacas para ser novamente utilizada.

A adenosina não é o único produto vasodilatador que já fora identificado. Outros incluem os componentes do fosfato de adenosina, os íons potássio, os íons hidrogênio, o dióxido de carbono, as prostaglandinas e óxido nítrico. Contudo, os mecanismos da dilatação coronariana durante aumentos da atividade cardíaca não foram esclarecidos de modo completo pela adenosina. Os agentes farmacológicos que bloqueiam, integral ou parcialmente, o efeito vasodilatador da adenosina não impedem a vasodilatação coronariana causada pelo aumento da atividade do músculo cardíaco. Estudos em músculos esqueléticos mostraram também que a infusão continuada de adenosina mantém a vasodilatação vascular por apenas 1 a 3 horas e ainda assim a atividade muscular dilata os vasos sanguíneos locais, mesmo quando a adenosina não pode mais dilatá-los. Por conseguinte, os outros mecanismos vasodilatadores relacionados antes devem ser lembrados.

## Controle Nervoso do Fluxo Sanguíneo Coronariano

A estimulação dos nervos autonômicos para o coração pode afetar o fluxo sanguíneo coronariano de modo direto e indireto. Os efeitos diretos resultam da ação das substâncias transmissoras nervosas, a acetilcolina, dos nervos vagos, e a norepinefrina e epinefrina, dos nervos simpáticos, nos próprios vasos coronarianos. Os efeitos indiretos resultam de alterações secundárias no fluxo sanguíneo coronariano, causadas pelo aumento ou diminuição da atividade do coração.

Os efeitos indiretos, que são em grande parte contrários aos efeitos diretos, desempenham papel mais importante no controle normal do fluxo sanguíneo coronariano. Desse modo, a estimulação simpática que libera norepinefrina e epinefrina aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade cardíaca, como também aumenta a intensidade do metabolismo cardíaco. Por sua vez, o metabolismo aumentado do coração desencadeia mecanismos reguladores do fluxo sanguíneo local, para a dilatação dos vasos coronarianos, e o fluxo sanguíneo aumenta, de modo aproximado, proporcionalmente às necessidades metabólicas do músculo cardíaco. Ao contrário, a estimulação vagal, com sua liberação de acetilcolina, diminui a frequência cardíaca e tem leve efeito depressor sobre a contratilidade cardíaca. Esses efeitos diminuem por sua vez o consumo de oxigênio cardíaco e, portanto, contraem de modo indireto as artérias coronárias.

**Efeitos Diretos dos Estímulos Nervosos sobre a Vasculatura Coronariana.** A distribuição das fibras nervosas parassimpáticas (vagais) para o sistema coronariano ventricular não é muito grande. Todavia, a acetilcolina, liberada pela estimulação parassimpática, exerce efeito direto, dilatando as artérias coronárias.

Existe inervação simpática muito mais extensa dos vasos coronarianos. No Capítulo 60, veremos que as substâncias transmissoras simpáticas, norepinefrina e epinefrina, podem ter efeitos vasculares tanto vasoconstritores quanto dilatadores, dependendo da presença ou ausência dos receptores constritores ou dilatadores nas paredes dos vasos sanguíneos. Os receptores constritores são designados como *receptores alfa*, e os receptores dilatadores, como *receptores beta*. Esses receptores, alfa e beta, existem nos vasos coronarianos. Em geral, os vasos coronarianos epicárdicos têm preponderância de receptores alfa, enquanto as artérias intramusculares podem ter preponderância de receptores beta. Assim, a estimulação simpática pode pelo menos teoricamente causar ligeira constrição ou dilatação coronariana geral, mas, em geral, predomina a constrição. Em algumas pessoas, os efeitos vasoconstritores alfa parecem ser desproporcionalmente intensos, e essas pessoas podem apresentar isquemia miocárdica vasoespástica durante períodos de estimulação simpática excessiva, muitas vezes com dor anginosa resultante.

Fatores metabólicos, especialmente o consumo de oxigênio miocárdico, são os principais controladores do fluxo sanguíneo miocárdico. Sempre que os efeitos diretos da estimulação nervosa alterarem o fluxo sanguíneo coronariano na direção errada, o controle metabólico do fluxo coronariano superará os efeitos nervosos coronarianos diretos em segundos.

## Aspectos Especiais do Metabolismo do Músculo Cardíaco

Os princípios básicos do metabolismo celular, discutidos nos Capítulos 67 a 72, se aplicam ao músculo cardíaco da mesma forma que a outros tecidos, porém existem algumas diferenças quantitativas. Mais importante, sob condições de repouso, o músculo cardíaco consome normalmente ácidos graxos para suprir grande parte da sua energia, em vez de carboidratos (aproximadamente 70% da energia derivam dos ácidos graxos). Todavia, como ocorre em outros tecidos, em condições anaeróbicas ou isquêmicas, o metabolismo cardíaco deve recorrer aos mecanismos da glicólise anaeróbica para a obtenção de energia. Infelizmente, a glicólise consome enorme quantidade de glicose sanguínea e forma ao mesmo tempo grandes quantidades de ácido lático no tecido cardíaco, que é provavelmente uma das causas da dor cardíaca em condições de isquemia cardíaca, como discutido adiante, neste capítulo.

A exemplo de outros tecidos, mais de 95% da energia metabólica liberada dos alimentos são utilizados para formar ATP nas mitocôndrias. Esse ATP, por sua vez, atua como transportador ou carreador de energia para a contração muscular cardíaca e para outras funções celulares. Na isquemia coronariana grave, o ATP é degradado primeiro, em adenosina difosfato e, em seguida, em monofosfato de adenosina e adenosina. Como a membrana celular do músculo cardíaco é ligeiramente permeável à adenosina, boa parte dela pode se difundir das células musculares para o sangue circulante.

Acredita-se que a adenosina liberada seja uma das substâncias que cause a dilatação das arteríolas corona-

rianas durante a hipóxia coronariana, como discutido antes. Todavia, perda da adenosina também tem séria consequência celular. Com apenas 30 minutos de isquemia coronariana grave, como a que ocorre após infarto do miocárdio, cerca da metade da base adenina pode ser perdida pelas células musculares cardíacas afetadas. Ainda mais, essa perda só pode ser reposta pela nova síntese de adenina com intensidade/velocidade na intensidade de apenas 2% por hora. Por conseguinte, sempre que episódio sério de isquemia coronariana tenha persistido por 30 minutos ou mais, o alívio da isquemia pode ser muito tardio para evitar lesão e morte das células cardíacas. Essa é quase certamente uma das causas principais de morte celular cardíaca, durante a isquemia miocárdica.

## Cardiopatia Isquêmica

A causa mais comum de morte na cultura ocidental é a cardiopatia isquêmica, que resulta do fluxo sanguíneo coronariano insuficiente. Aproximadamente 35% das pessoas, nos Estados Unidos, morrem dessa causa. Algumas mortes ocorrem subitamente, como consequência da oclusão coronariana aguda ou da fibrilação do coração, enquanto outras mortes ocorrem lentamente, por período de semanas a anos, em virtude do enfraquecimento progressivo do processo de bombeamento do coração. Neste capítulo, discutiremos a isquemia coronariana aguda, causada pela oclusão coronariana aguda e o infarto do miocárdio. No Capítulo 22, discutiremos a insuficiência cardíaca congestiva, cuja causa mais frequente consiste na isquemia coronariana progressiva e no enfraquecimento do músculo cardíaco.

**Aterosclerose como Causa da Cardiopatia Isquêmica.** A causa mais frequente da diminuição do fluxo sanguíneo coronariano é a aterosclerose. O processo aterosclerótico é discutido em relação ao metabolismo lipídico no Capítulo 68. Resumidamente, esse processo é o seguinte.

Nas pessoas com predisposição genética à aterosclerose, ou em pessoas com sobrepeso e obesas que tenham um estilo de vida sedentário, ou que tenham pressão arterial elevada e lesão das células endoteliais dos vasos sanguíneos coronarianos, grande quantidade de colesterol é gradualmente depositada sob o endotélio, em muitos pontos nas artérias de todo o organismo. De modo gradual, essas áreas de depósito são invadidas por tecido fibroso e são com frequência calcificadas. O resultado final é o desenvolvimento de placas ateroscleróticas que de fato proeminam-se para o lúmen vascular e bloqueiam, tanto total quanto parcialmente, o fluxo sanguíneo. Local comum para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas é o segmento dos primeiros poucos centímetros das artérias coronárias principais.

## Oclusão Coronariana Aguda

A oclusão aguda de artéria coronária ocorre com mais frequência em pessoa que já tinha coronariopatia aterosclerótica de base, mas quase nunca em pessoa com circulação coronariana normal. A oclusão aguda pode resultar de qualquer um dos vários efeitos, dois dos quais são os seguintes:

1. A placa aterosclerótica pode produzir coágulo sanguíneo local, referido como *trombo*, que oclui a artéria. O trombo ocorre em geral onde a placa aterosclerótica irrompeu através do endotélio, entrando assim em contato direto com o sangue circulante. Como a placa apresenta a superfície irregular, as plaquetas se aderem a ela, a fibrina é depositada e os eritrócitos são captados, formando coágulo sanguíneo que cresce até ocluir o vaso. Ou ocasionalmente o coágulo se desprende de sua ligação na placa aterosclerótica, indo para ramo mais periférico da árvore arterial coronariana, onde bloqueia a artéria em um ponto. Trombo que flui ao longo da artéria e produz oclusão de vaso mais distal é referido como *êmbolo coronariano*.
2. Muitos clínicos acreditam que também possa ocorrer o espasmo muscular local de uma artéria coronária. O espasmo poderia resultar da irritação direta do músculo liso da parede arterial, pelas margens de placa aterosclerótica, ou poderia resultar de reflexos nervosos arterioscleróticos que causem contração excessiva da parede vascular coronariana. O espasmo poderia levar então à *trombose secundária* do vaso.

**Importância da Circulação Colateral do Coração para Salvar Vidas.** O grau da lesão do músculo cardíaco, causada tanto pelo desenvolvimento lento da constrição aterosclerótica das artérias coronárias quanto pela oclusão coronariana súbita, é determinado em grande parte pelo grau da circulação colateral que já se desenvolveu ou que pode se desenvolver dentro de curto intervalo de tempo após a oclusão.

No coração normal, quase não existe grande comunicação calibrosa entre as artérias coronárias maiores. Porém, existem muitas anastomoses entre as artérias menores, com diâmetros de 20 a 250 micrômetros, como mostrado na Figura 21-6.

Quando ocorre a oclusão súbita de uma das artérias coronárias maiores, as pequenas anastomoses começam a se dilatar dentro de poucos segundos. Porém, o fluxo sanguíneo por esses diminutos vasos colaterais é, em geral, menos da metade do necessário para manter viva grande parte do músculo cardíaco que nutrem; os diâmetros dos vasos colaterais não aumentam muito mais nas próximas 8 a 24 horas. No entanto, o fluxo colateral começa a aumentar, duplicando no segundo ou terceiro dia e muitas vezes atinge o fluxo coronariano normal ou quase normal em cerca de 1 mês. Graças ao desenvolvimento desses canais colaterais, muitos pacientes se recuperam de forma quase que completa dos vários graus de oclusão coronariana, quando a área afetada do músculo envolvido não é muito grande.

Quando a aterosclerose constringe as artérias coronárias lentamente por um período de muitos anos, em vez

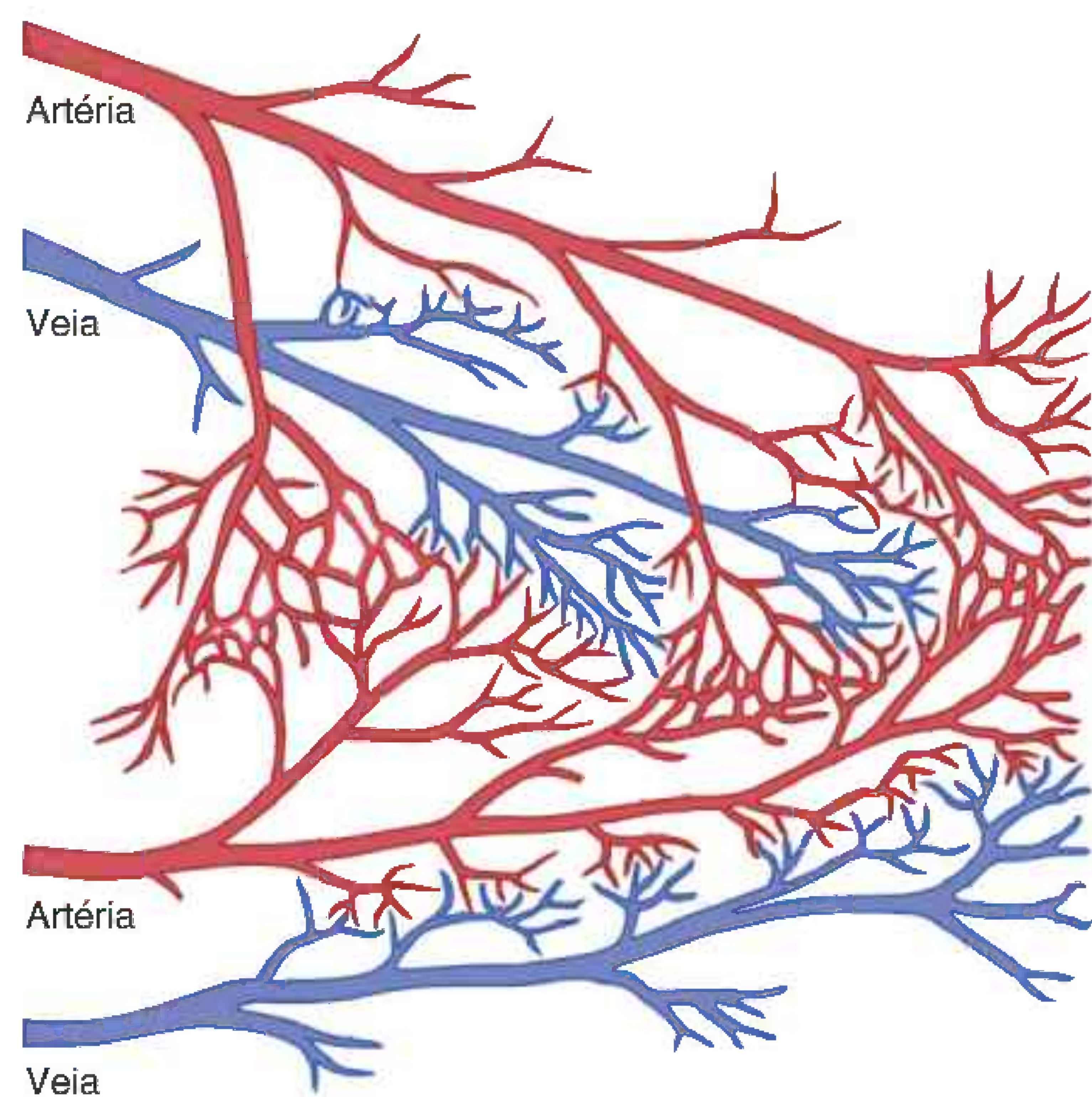



**Figura 21-6** Anastomoses diminutas no sistema arterial coronariano normal.

de subitamente, os vasos colaterais podem se desenvolver durante esse mesmo tempo, enquanto a aterosclerose se agrava mais e mais. Por conseguinte, a pessoa pode nunca ter tido a qualquer tempo episódio agudo de disfunção cardíaca. Mas eventualmente o processo esclerótico se desenvolve além dos limites, até mesmo do suprimento sanguíneo colateral, para fornecer o fluxo sanguíneo necessário, e algumas vezes os próprios vasos sanguíneos colaterais desenvolvem aterosclerose. Quando isso ocorre, o músculo cardíaco fica gravemente limitado em sua produção de trabalho, de modo que muitas vezes o coração não pode bombear as quantidades normalmente necessárias do fluxo sanguíneo. Essa é uma das causas mais comuns da insuficiência cardíaca que ocorre em muitas pessoas idosas.

## Infarto do Miocárdio

Imediatamente após oclusão coronariana aguda, o fluxo sanguíneo cessa nos vasos coronarianos distais além da oclusão, exceto por pequenas quantidades de fluxo colateral dos vasos circunjacentes. A área do músculo com fluxo nulo ou tão pequeno que não pode sustentar a função muscular cardíaca é dita estar *infartada*. O processo total é denominado *infarto do miocárdio*.

Logo após o início do infarto, pequenas quantidades de sangue colateral começam a se infiltrar pela área infartada, e isso, combinado com a dilatação progressiva dos vasos sanguíneos locais, faz com que a área fique de forma excessiva cheia com sangue estagnado. Simultaneamente, as fibras musculares utilizam os últimos resíduos de oxigênio no sangue, fazendo com que a hemoglobina fique totalmente desoxigenada. Por conseguinte, a área infartada adquire tonalidade marrom-azulada, e os vasos sanguíneos da área parecem estar ingurgitados, apesar da falta de fluxo sanguíneo. Nos estágios seguintes, as paredes dos vasos ficam muito permeáveis, e com o extravasamento de líquido o tecido muscular local fica edemaciado, e as células musculares cardíacas começam a inchar em virtude da diminuição do metabolismo celular. Em poucas horas de ausência quase total do suprimento sanguíneo, as células musculares cardíacas morrem.

O músculo cardíaco necessita de cerca de 1,3 mL de oxigênio por 100 gramas de tecido muscular por minuto para permanecer vivo. Pode-se comparar essa quantidade com cerca de 8 mL de oxigênio por 100 gramas distribuídos para o ventrículo esquerdo normal em repouso, a cada minuto. Portanto, se existir até mesmo 15% a 30% de fluxo sanguíneo coronariano normal em repouso, o músculo não morrerá. Na região central de infarto grande, entretanto, onde quase não há fluxo sanguíneo colateral, o músculo morre.

**Infarto Subendocárdico.** O músculo subendocárdico é com muita frequência infartado mesmo quando não existe evidência de infarto nas regiões da superfície externa do coração. A razão para isso é que o músculo subendocárdico apresenta dificuldade adicional para obter fluxo sanguíneo adequado, pois os vasos sanguíneos no subendocárdio são extremamente comprimidos pela contração sistólica do coração, como explicado antes. Por conseguinte, qualquer condição que comprometa o fluxo sanguíneo em qualquer área do coração, causa em geral lesão nas regiões subendocárdicas, com disseminação posterior da lesão para o lado externo em direção ao epicárdio.

### Causas de Morte após a Oclusão Coronariana Aguda

As causas mais comuns de morte após infarto miocárdico agudo são (1) débito cardíaco diminuído; (2) acúmulo de sangue nos vasos sanguíneos pulmonares e, portanto, morte em consequência de edema pulmonar; (3) fibrilação do coração; e ocasionalmente (4) ruptura do coração.

**Débito Cardíaco Diminuído — Distensão Sistólica e Choque Cardíaco.** Quando algumas das fibras cardíacas não estão funcionando, enquanto outras estão muito fracas para se contraírem com grande força, a capacidade total de bombeamento do ventrículo afetado é proporcionalmente reduzida. De fato, a força total do bombeamento do coração infartado está muitas vezes diminuída mais do que se poderia esperar, em virtude do fenômeno referido como *distensão sistólica* (*systolic stretch*), mostrado na Figura 21-7. Isto é, quando as porções normais do músculo ventricular se contraem, a região isquêmica do músculo, se estiver morta ou simplesmente não funcional, em vez de se contrair é forçada para fora pela pressão que se desenvolve no ventrículo. Por conseguinte, muito da força de bombeamento do ventrículo é dissipada pela protrusão da área de músculo cardíaco não funcional.

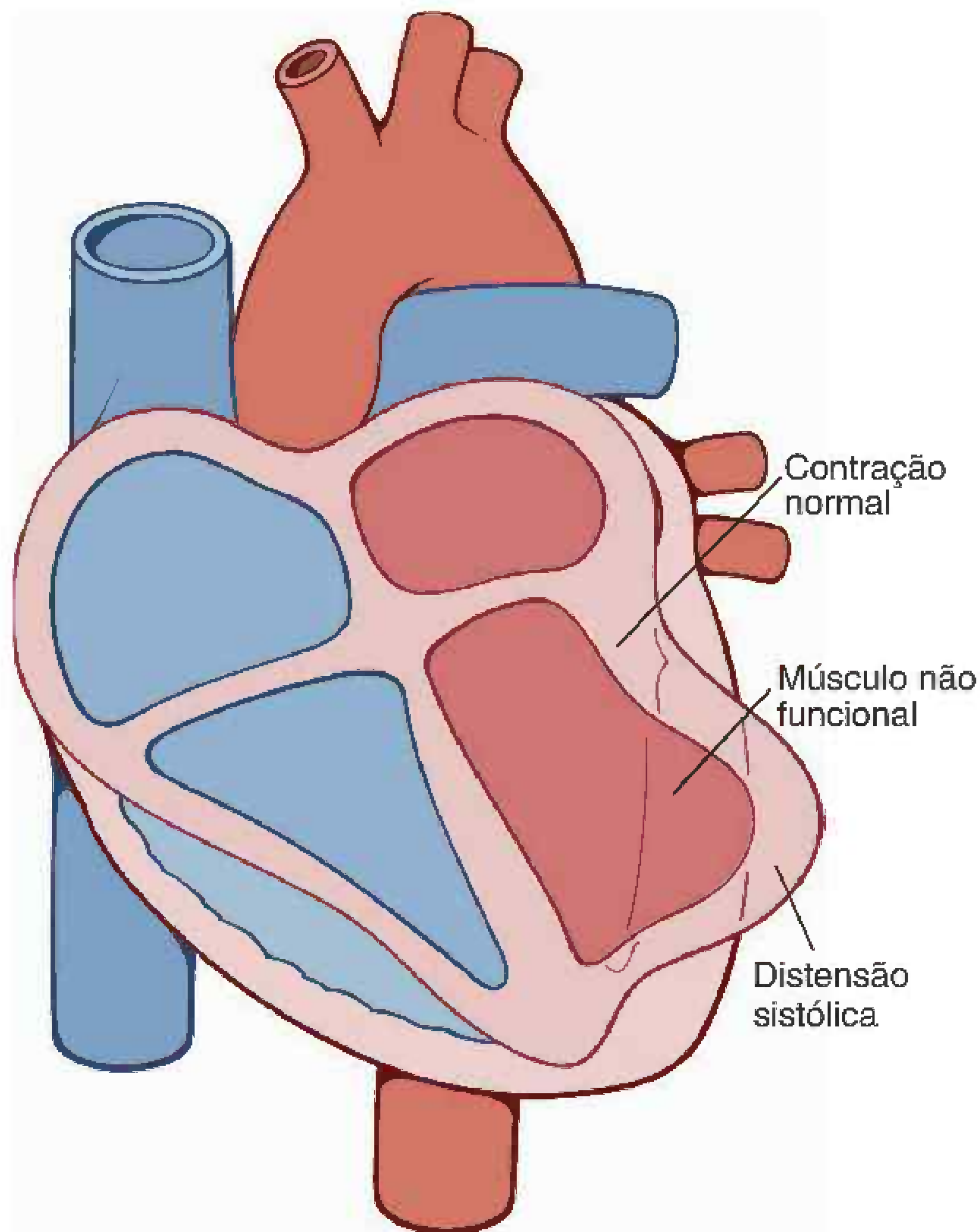



**Figura 21-7** Distensão sistólica em área de isquemia do músculo cardíaco.

Quando o coração fica incapaz de se contrair, com força suficiente para bombear quantidade adequada de sangue para a árvore arterial periférica, ocorre o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e morte dos tecidos periféricos como resultado da isquemia periférica. Essa condição é referida como *choque coronariano*, *choque cardiogênico* ou *insuficiência cardíaca de baixo débito*. É discutida de modo mais completo no próximo capítulo. O choque cardiogênico ocorre quase sempre quando mais de 40% do ventrículo esquerdo são infartados. E a morte ocorre em mais de 70% dos pacientes, por desenvolverem choque cardiogênico.

**Retenção de Sangue no Sistema Venoso do Corpo.** Quando o coração não está bombeando sangue para diante, esse sangue deve ficar acumulado nos átrios e nos vasos sanguíneos dos pulmões, ou na circulação sistêmica. Isso causa aumento das pressões nos capilares, principalmente nos pulmões.

Esse acúmulo de sangue nas veias causa muitas vezes pouca dificuldade durante as primeiras poucas horas após o infarto do miocárdio. Em vez disso, os sintomas se desenvolvem poucos dias depois pela seguinte razão: o débito cardíaco agudamente diminuído leva à diminuição do fluxo sanguíneo para os rins. Assim, pelas razões que são discutidas no Capítulo 22, os rins falham com a resultante incapacidade de excretar quantidade suficiente de urina. Essa situação aumenta progressivamente o volume sanguíneo total e por isso causa os sintomas congestivos. Consequentemente, muitos pacientes que aparentemente estão se recuperando bem durante os primeiros dias após o início da insuficiência cardíaca desenvolverão de repente edema pulmonar agudo e, muitas vezes, morrerão em poucas horas após o aparecimento dos sintomas pulmonares iniciais.

**Fibrilação Ventricular após Infarto do Miocárdio.** A morte de muitas pessoas em consequência de oclusão coronariana ocorre por causa da fibrilação ventricular súbita. A tendência a desenvolver fibrilação é de forma muito especial maior após infarto grande, porém ela pode algumas vezes também ocorrer após pequenas oclusões. De fato, alguns pacientes com insuficiência coronariana crônica morrem repentinamente de fibrilação, sem qualquer infarto agudo.

Existem dois períodos especialmente perigosos após o infarto coronariano, durante os quais a fibrilação tem ocorrência mais provável. O primeiro é durante os primeiros 10 minutos, após a ocorrência do infarto. Em seguida, ocorre breve período de relativa segurança, acompanhado por segundo período de irritabilidade cardíaca, com início 1 hora ou pouco mais e durando por poucas horas. A fibrilação também pode ocorrer dias após o infarto, porém com menor probabilidade.

Pelo menos quatro fatores compõem a tendência para a fibrilação cardíaca:

1. A perda aguda do suprimento sanguíneo ao músculo cardíaco causa depleção rápida de potássio pela musculatura isquêmica. Isso também aumenta a concentração de potássio nos líquidos extracelulares em torno das fibras musculares cardíacas. Experimentos nos quais o potássio foi injetado no sistema coronariano demonstraram que a elevada concentração de íon potássio aumenta a irritabilidade da musculatura cardíaca e portanto sua probabilidade de fibrilação.
2. A isquemia do músculo causa uma "corrente da lesão", descrita no Capítulo 12, em relação aos eletrocardiogramas de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Isto é, a musculatura isquêmica não pode muitas vezes repolarizar completamente suas membranas após um batimento cardíaco, de modo que a superfície externa desse músculo permanece negativa em relação ao potencial de membrana normal do músculo cardíaco, em outros pontos do coração. Por conseguinte, a corrente elétrica flui da área isquêmica do coração para a área normal, podendo produzir impulsos anormais capazes de desencadear a fibrilação.
3. Potentes reflexos simpáticos muitas vezes se desenvolvem após infarto maciço, provocado principalmente pelo não bombeamento pelo coração de volume de sangue adequado na árvore arterial, que leva à diminuição da pressão sanguínea. A estimulação simpática também aumenta a irritabilidade do músculo cardíaco e o predispõe assim à fibrilação.
4. A fraqueza do músculo cardíaco, causada pelo infarto do miocárdio, faz com que muitas vezes o ventrículo se dilate excessivamente. Isso aumenta a extensão da

via de condução do impulso no coração e com frequência produz vias anormais de condução em torno de toda a área infartada do músculo cardíaco. Esses dois efeitos predispõem ao desenvolvimento de movimentos circulares, pois, como discutido no Capítulo 13, o prolongamento excessivo das vias de condução nos ventrículos permite que os impulsos cheguem de novo ao músculo que já está se recuperando da refratariedade, iniciando assim um ciclo de "movimento circular" da nova excitação e fazendo com que o processo continue indefinidamente.

**Ruptura da Área Infartada.** Durante o primeiro dia ou nos seguintes após o infarto agudo, existe pouco perigo de ruptura da porção isquêmica do coração, mas após poucos dias as fibras musculares mortas começam a degenerar, e a parede cardíaca na área afetada do coração fica distendida e muito delgada. Quando isso ocorre, o músculo cardíaco é abaulado, com protrusão severa para fora a cada contração do coração, e essa distensão sistólica aumenta progressivamente até que por fim o coração se rompe. Na verdade, um dos meios utilizados para a avaliação do progresso do infarto grave do miocárdio é o registro da imagem cardíaca (isto é, raios X) se o grau da distensão sistólica estiver aumentando.

Quando o ventrículo se rompe, a perda de sangue para o espaço pericárdico causa rápido desenvolvimento do *tamponamento cardíaco* — que é a compressão externa do coração pelo sangue coletado na cavidade pericárdica. Por causa dessa compressão do coração, o sangue não pode fluir para o átrio direito, e o paciente morre por diminuição súbita do débito cardíaco.

## Estágios da Recuperação do Infarto Agudo do Miocárdio

A parte superior esquerda da Figura 21-8 mostra os efeitos da oclusão coronariana aguda em paciente com pequena área de isquemia muscular; à direita, é mostrado coração com grande área de isquemia. Quando a área de isquemia é pequena, pode ocorrer pouca ou nenhuma morte das células musculares, porém parte do músculo muitas vezes passa a ser temporariamente não funcional, em virtude da nutrição insuficiente para sustentar a contração muscular.

Quando a área de isquemia é extensa, algumas das fibras musculares no centro da área morrem em pouco tempo, dentro de 1 a 3 horas se ocorre a interrupção total do suprimento sanguíneo coronariano. Imediatamente em torno da área morta, encontra-se área não funcional, com comprometimento da contração e, em geral, com falência da condução do impulso. A seguir, estendendo-se circunferencialmente em torno da área não funcional, existe área que ainda está se contraindo, mas com menor força por causa da isquemia moderada.

**Substituição do Músculo Morto por Tecido Cicatricial.** Na parte inferior da Figura 21-8, são mostrados os vários estágios da recuperação após grande infarto do miocárdio. Logo após a oclusão, as fibras musculares no centro da área isquêmica morrem. A seguir, durante os dias seguintes, essa área de fibras mortas fica maior, pois muitas das fibras marginais finalmente sucumbem à isquemia prolongada. Ao mesmo tempo, por causa do aumento dos canais arteriais colaterais que suprem a margem externa da área infartada, muito do músculo não funcional se recupera. Após poucos dias a 3 semanas, grande parte do músculo não funcional volta a ser funcional ou morre — um ou outro. Nesse ínterim, tecido fibroso começa a se desenvolver entre as fibras mortas, pois a isquemia pode estimular o crescimento de fibroblastos e promover o desenvolvimento de maior quantidade que o normal de tecido fibroso. Por conseguinte, o tecido muscular morto é substituído gradualmente por tecido fibroso. A seguir, como é propriedade geral do tecido fibroso passar por retração e dissolução progressivas, a cicatriz fibrosa pode diminuir de tamanho por período de vários meses a 1 ano.

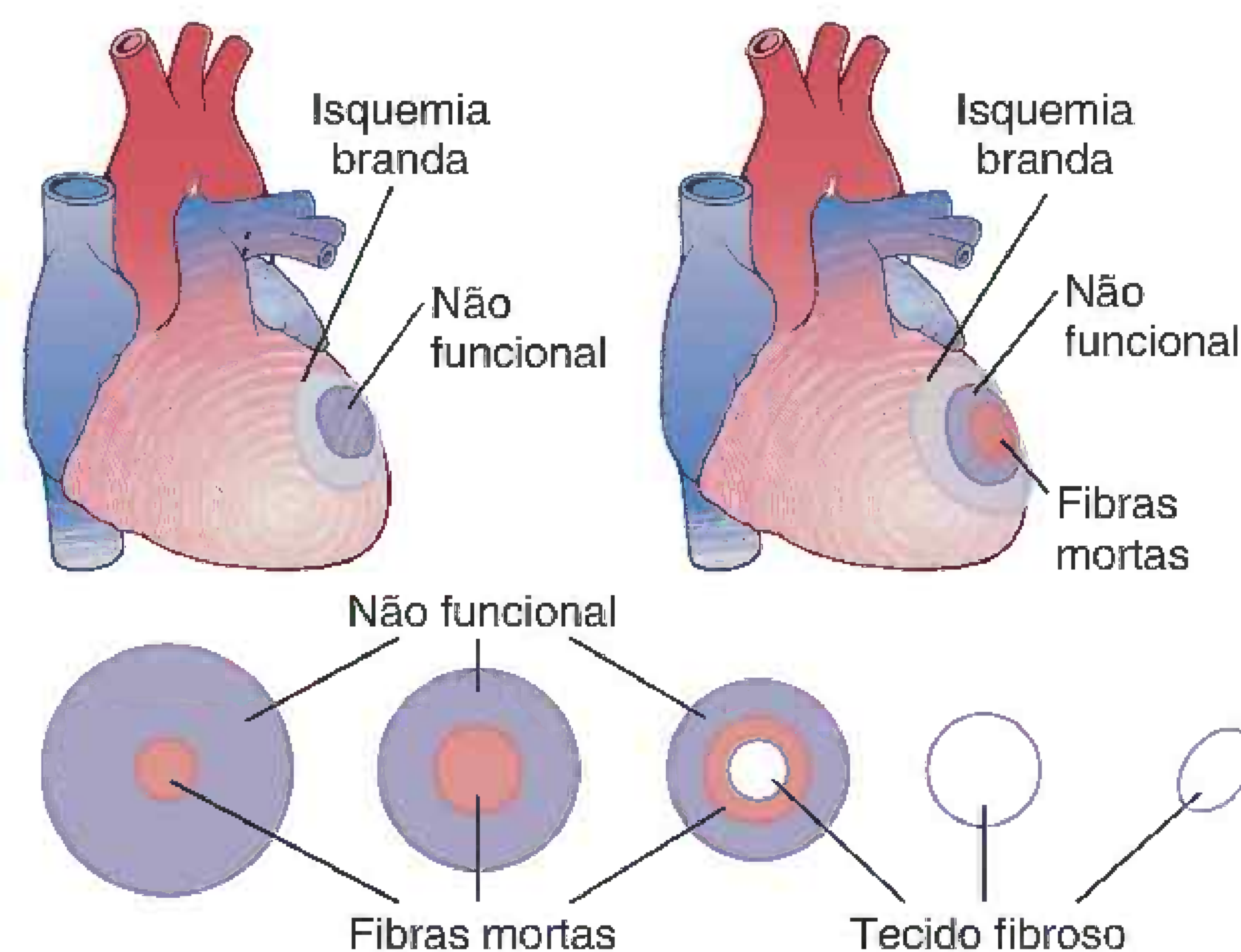



**Figura 21-8** *Na parte superior,* áreas pequenas e grandes de isquemia coronariana. *Na parte inferior,* estágios de recuperação do infarto do miocárdio.

Por fim, as áreas normais do coração se hipertrofiam gradualmente para compensar pelo menos em parte a perda da musculatura cardíaca morta. Por esses meios, o coração pode se recuperar, parcial ou quase totalmente, em poucos meses.

**Valor do Repouso no Tratamento do Infarto do Miocárdio.** O grau da morte celular cardíaca é determinado pelo grau de isquemia e da carga de trabalho sobre o músculo cardíaco. Quando a carga de trabalho é muito aumentada, como durante os exercícios sob tensão emocional intensa, ou como resultado da fadiga, o coração necessita de quantidades maiores de oxigênio e de outros nutrientes para sustentar sua vida. Além disso, os vasos sanguíneos anastomóticos que suprem com sangue as áreas isquêmicas do coração devem também suprir as áreas do coração que normalmente suprem. Quando o coração fica excessivamente ativo, os vasos da musculatura normal ficam muito dilatados. Isso permite que

mais sangue circule pelos vasos coronarianos, flua pelo tecido muscular normal, deixando assim pouco sangue para fluir pelos pequenos canais anastomóticos, na área isquêmica, de modo a piorar a condição isquêmica. Essa condição é referida como *síndrome de "sequestro coronariano"*. Consequentemente, um dos fatores mais importantes no tratamento de paciente com infarto do miocárdio é a observância do repouso absoluto do corpo, durante o processo de recuperação.

### Função do Coração após Recuperação de Infarto do Miocárdio

Ocasionalmente, o coração que tenha se recuperado de grande infarto extenso do miocárdio retorna quase à capacidade funcional completa; porém com maior frequência sua capacidade de bombeamento fica permanentemente diminuída, menor que a de coração saudável. Isso não significa que a pessoa seja necessariamente inválida cardíaca ou que o débito cardíaco em repouso esteja diminuído até abaixo do normal, pois o coração normal é capaz de bombear 300% a 400% mais sangue, por minuto, que o corpo necessita durante o repouso — isto é, pessoa normal tem uma "reserva cardíaca" de 300% a 400%. Mesmo quando a reserva cardíaca é reduzida para menos de 100%, a pessoa ainda pode realizar atividades normais, mas não exercício intenso passível de sobrecarregar o coração.

### Dor na Coronariopatia

Normalmente, a pessoa não pode "sentir" seu coração, mas o músculo cardíaco isquêmico muitas vezes causa sensação de dor, algumas vezes dor intensa. A causa precisa dessa dor não é conhecida; porém, acredita-se que a isquemia faz com que o músculo libere substâncias ácidas, como o ácido lático, ou outros produtos que promovem a dor, como histamina, cininas ou enzimas celulares proteolíticas, que não são removidas com rapidez suficiente pelo lento fluxo sanguíneo coronariano. As altas concentrações desses produtos anormais estimulam então as terminações nervosas para a dor no músculo cardíaco, enviando impulsos dolorosos pelas fibras nervosas aferentes sensoriais até o sistema nervoso central.

### Angina do Peito

Na maioria das pessoas que desenvolvem constrição progressiva de suas artérias coronárias, dor cardíaca, denominada *angina do peito*, começa a surgir sempre que a carga sobre o coração fica excessiva em relação ao fluxo sanguíneo coronariano disponível. Essa dor é sentida, em geral, por trás da parte superior do esterno, sobre o coração (retroesternal) e, além disso, é muitas vezes direcionada às áreas superficiais distantes do corpo, mais comumente ao braço e ao ombro esquerdos, mas, também com certa frequência ao pescoço e até mesmo ao lado da face. A razão para essa distribuição da dor é que o coração se origina no pescoço durante a vida embrionária da mesma forma que os braços. Portanto, o coração e essas áreas superficiais do corpo recebem fibras nervosas para a dor dos mesmos segmentos da medula espinhal.

Muitas pessoas com angina de peito crônica sentem dor quando fazem exercícios ou quando experienciam emoções que aumentem o metabolismo do coração ou que contraem transitoriamente os vasos coronários, em virtude dos sinais nervosos simpáticos vasoconstritores. A dor anginosa também é exacerbada pela temperatura fria ou por ter repleção gástrica, ambas aumentam a carga de trabalho do coração. A dor dura, em geral, apenas poucos minutos. Todavia, alguns pacientes têm isquemia tão grave e tão intensa que a dor está presente o tempo todo. A dor é descrita frequentemente como quente, que pressiona e causa sensação de aperto; é de tal natureza que faz geralmente o paciente cessar toda a atividade corporal e entrar em estado de repouso total.

**Tratamento com Fármacos.** Vários fármacos vasodilatadores, quando administrados durante o ataque agudo de angina, podem muitas vezes dar alívio imediato da dor. Os vasodilatadores de curta ação comumente utilizados são a *nitroglicerina* e outros *compostos à base de nitrato*. Outros vasodilatadores, como os inibidores dos receptores da enzima conversora da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio e ranolazina, podem ser úteis no tratamento da dor anginosa crônica estável.

Outra classe de fármacos utilizados no tratamento prolongado da angina de peito são os *betabloqueadores*, como o propranolol. Essas substâncias bloqueiam os receptores simpáticos betadrenérgicos, o que impede a estimulação simpática da frequência cardíaca e do metabolismo cardíaco durante o exercício ou os episódios emocionais. Assim, a terapia com betabloqueador diminui a necessidade pelo coração de oxigênio metabólico adicional durante condições estressantes. Por razões óbvias, isso também pode reduzir o número de ataques de angina, bem como sua gravidade.

### Tratamento Cirúrgico da Doença Coronariana

**Cirurgia de Derivação Aortocoronariana.** Em muitos pacientes com isquemia coronariana, as áreas contraídas das artérias coronárias ficam situadas em apenas alguns pontos separados, bloqueados pela doença aterosclerótica, e os vasos coronarianos em outros pontos estão normais ou quase normais. Desenvolveu-se procedimento cirúrgico na década de 1960, denominado *derivação aortocoronariana* (popularmente chamada ponte de safena), que consiste na remoção de segmento de veia subcutânea do braço ou da perna, e a seguir em seu enxerto, desde a raiz da aorta até o lado da artéria coronária periférica, além do ponto de bloqueio aterosclerótico. São feitos de um a cinco enxertos, cada um suprindo uma artéria coronária periférica além do bloqueio.

A angina do peito é aliviada na maioria dos pacientes. Também em pacientes cujo coração não estava gravemente lesionado antes da cirurgia, o procedimento de derivação coronariana pode dar expectativa normal de vida. Ao contrário, se o coração já estiver muito lesio-

nado, provavelmente o procedimento de derivação seja de pouca valia.

**Angioplastia Coronariana.** Desde a década de 1980, um procedimento tem sido utilizado para abrir, pelo menos em parte, os vasos coronarianos bloqueados antes de serem totalmente ocluídos. Esse procedimento, denominado *angioplastia da artéria coronária*, é o seguinte: pequeno cateter com balão na extremidade, de cerca de 1 milímetro de diâmetro, é introduzido sob orientação radiográfica no sistema coronariano e impulsionado pela artéria parcialmente ocluída até que a porção do cateter com o balão atinja o ponto que está em parte ocluído. A seguir, o balão é inflado com alta pressão que distende acentuadamente a artéria lesionada. Após esse procedimento, o fluxo sanguíneo pelo vaso muitas vezes aumenta por três a quatro vezes, e mais de 75% dos pacientes que são submetidos a esse procedimento têm alívio dos sintomas isquêmicos coronarianos por pelo menos vários anos, embora muitos dos pacientes ainda necessitem eventualmente de cirurgia de derivação coronariana.

Pequenos tubos de malha de fios de aço inoxidável chamados "*stents*" são algumas vezes colocados no interior da artéria coronária dilatada por angioplastia para manter a artéria aberta, impedindo, desse modo, sua reestenose. Algumas semanas após a colocação do *stent*, o endotélio cresce sobre a superfície metálica desse *stent*, permitindo que o sangue flua normalmente pelo *stent*. Entretanto, o refechamento (reestenose) da artéria bloqueada ocorre em cerca de 25% a 40% dos pacientes submetidos à arterioplastia muitas vezes dentro de 6 meses após o procedimento inicial. Usualmente, isso é devido ao crescimento excessivo de tecido cicatricial que se desenvolve por baixo no novo endotélio sadio, que cresceu sobre o *stent*. Os *stents* que lentamente liberam fármacos (*stents* liberadores de fármacos, *drug-eluting stents*) podem ajudar a diminuir o crescimento excessivo do tecido cicatricial.

Novos procedimentos para a abertura das artérias ateroscleróticas ainda estão em constante desenvolvimento experimental. Um deles utiliza feixe a *laser* na extremidade do cateter na artéria coronária direcionado para a lesão aterosclerótica. O *laser* dissolve literalmente a lesão, sem lesionar de forma substancial o restante da parede arterial.

## Referências


Cohn PF, Fox KM, Daly C: Silent myocardial ischemia, *Circulation* 108:1263, 2003.

Dalal H, Evans PH, Campbell JL: Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction, *BMJ* 328:693, 2004.

Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise, *Physiol Rev* 88:1009, 2008.

Freedman SB, Isner JM: Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease, *Ann Intern Med* 136:54, 2002.

Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure, *Chest* 125:669, 2004.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory pathology: Cardiac output and its regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.

Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow, *Am J Physiol* 282:R1280, 2002.

Joyner MJ, Wilkins BW: Exercise hyperaemia: is anything obligatory but the hyperaemia? *J Physiol* 583:855, 2007.

Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, et al: Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease, *Circulation* 107:2507, 2003.

Levine BD: VO2max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol* 586:25, 2008.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes, *Circulation* 117:686, 2008.

Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems, *Adv Physiol Educ* 27:183, 2003.

Renault MA, Losordo DW: Therapeutic myocardial angiogenesis, *Microvasc Res* 74:159, 2007.

Saltin B: Exercise hyperaemia: magnitude and aspects on regulation in humans, *J Physiol* 583:819, 2007.

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation, *Physiol Rev* 83:933, 2003.

Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology, *Physiol Rev* 83:1113, 2003.

CAPÍTULO 22

# Insuficiência Cardíaca



Uma das mais importantes afecções que devem ser tratadas pelo médico é a insuficiência cardíaca ("falência do coração"). Ela pode resultar de qualquer condição cardíaca que reduza a capacidade de bombeamento do sangue pelo coração. A causa é geralmente a contratilidade diminuída do miocárdio, resultante do fluxo sanguíneo coronariano diminuído. Todavia, a insuficiência também pode ser causada por lesão das valvas cardíacas, pela pressão externa em torno do coração, pela deficiência de vitamina B, por doença muscular cardíaca primária, ou por qualquer anormalidade que faça do coração uma bomba hipoeficaz.

Neste capítulo, discutiremos primariamente a insuficiência cardíaca causada por cardiopatia isquêmica, resultante do bloqueio parcial dos vasos sanguíneos coronarianos, a causa mais comum de insuficiência cardíaca. No Capítulo 23, discutiremos as valvulopatias e as cardiopatias congênitas.

**Definição de Insuficiência Cardíaca.** O termo "insuficiência cardíaca" significa simplesmente falência (ou incapacidade) do coração para bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo.

## Dinâmica Circulatória na Insuficiência Cardíaca

### Efeitos Agudos da Insuficiência Cardíaca Moderada

Se o coração for de modo súbito gravemente lesado como por infarto do miocárdio, a capacidade de bombeamento do coração é diminuída de imediato. Como resultado, ocorrem dois efeitos principais: (1) débito cardíaco reduzido e (2) acúmulo de sangue nas veias, resultando em aumento da pressão venosa.

As alterações progressivas da eficácia do bombeamento cardíaco em momentos diferentes após infarto agudo do miocárdio são mostradas no gráfico da Figura 22-1. A curva superior dessa figura mostra a curva do débito cardíaco normal. O ponto A dessa curva é o ponto de operação normal, mostrando débito cardíaco normal sob condições de repouso de 5 L/min e pressão atrial direita de 0 mmHg.

Imediatamente após o coração ser lesado, a curva do débito cardíaco fica muito diminuída, caindo até a curva mais baixa na parte inferior do gráfico. Em poucos segundos, novo estado circulatório é estabelecido no ponto B, em vez do ponto A, mostrando que o débito cardíaco caiu para 2 L/min, cerca de dois quintos do normal, enquanto a pressão atrial direita aumentou para +4 mmHg, pois o sangue venoso, que retorna ao coração vindo do organismo, é represado pelo átrio direito. Esse baixo débito cardíaco ainda é suficiente para manter a vida por talvez poucas horas, mas provavelmente está associado à ocorrência de desmaios. Por sorte, esse estágio agudo dura em geral apenas poucos segundos, pois os reflexos nervosos simpáticos ocorrem quase imediatamente e compensam em grande parte o coração lesionado, como se segue.

**Compensação da Insuficiência Cardíaca pelos Reflexos Nervosos Simpáticos.** Quando o débito cardíaco cai para nível precariamente baixo, muitos dos reflexos circulatórios discutidos no Capítulo 18 são rapidamente ativados. O mais conhecido é o *reflexo barorreceptor*, ativado pela baixa da pressão arterial. É provável que o *reflexo quimiorreceptor*, a *resposta isquêmica do sistema nervoso central* e até mesmo os *reflexos que se originam no coração lesionado* também contribuam para ativar o sistema nervoso simpático. Entretanto, quaisquer que sejam esses reflexos, o sistema nervoso simpático fica muito estimulado em poucos segundos, e os sinais nervosos parassimpáticos para o coração são inibidos de forma recíproca ao mesmo tempo.

A forte estimulação simpática exerce dois efeitos principais sobre a circulação: primeiro, sobre o próprio coração, e segundo, sobre a vasculatura periférica. Se toda a musculatura ventricular for difusamente lesionada, mas ainda estiver funcional, a estimulação simpática fortalecerá a musculatura danificada. Se parte do músculo estiver não funcional e outra parte ainda for normal, a musculatura normal será estimulada de forma muita intensa pela resposta simpática, compensando desse modo, pelo menos

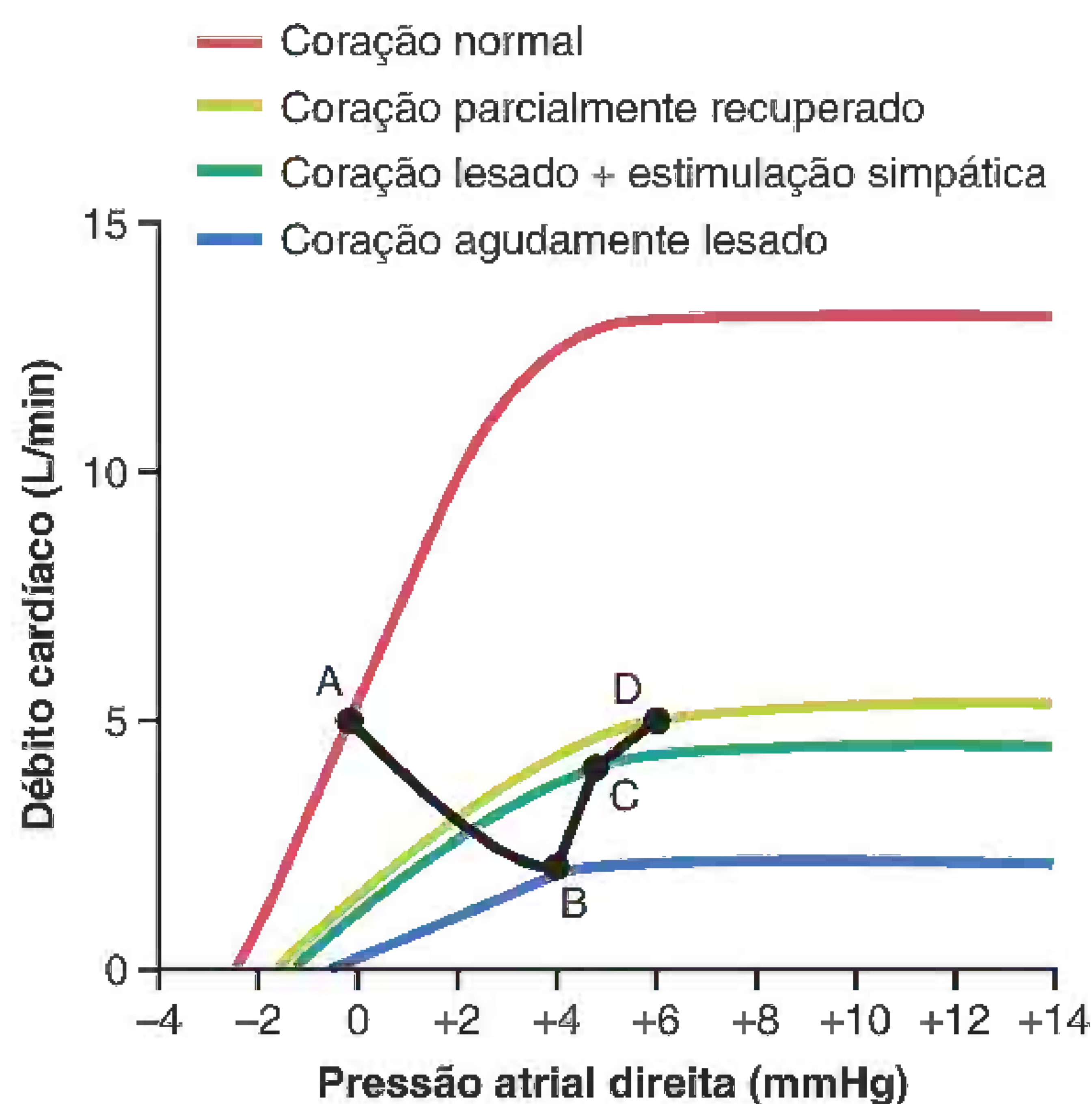



**Figura 22-1** Alterações progressivas da curva do débito cardíaco após infarto agudo do miocárdio. O débito cardíaco e a pressão atrial direita passam progressivamente do ponto A para o ponto D (ilustrado pela linha preta) dentro de um período de segundos, minutos, dias e semanas.

em parte, a musculatura não funcional. Desse modo, *o coração de um modo ou de outro torna-se uma bomba mais forte* como resultado da estimulação simpática. Esse efeito é também ilustrado na Figura 22-1, mostrando, após compensação simpática, aumento por cerca de duas vezes da curva do débito cardíaco muito reduzido.

A estimulação simpática também aumenta o retorno venoso por aumentar o tônus da maior parte dos vasos sanguíneos da circulação, especialmente das veias, *elevando a pressão média de enchimento sistêmico* de 12 para 14 mmHg, quase 100% acima do normal. Como discutido no Capítulo 20, esse aumento da pressão de enchimento aumenta de modo muito intenso a tendência do sangue de fluir das veias de volta para o coração. Por conseguinte, o coração lesionado passa a receber maior quantidade de sangue que a usual, e a pressão atrial direita continua a aumentar, ajudando o coração a bombear quantidades ainda maiores de sangue. Desse modo, na Figura 22-1, o novo estado circulatório é representado pelo ponto C, mostrando débito cardíaco de 4,2 L/min e pressão atrial direita de 5 mmHg.

Os reflexos simpáticos ficam maximalmente desenvolvidos dentro de cerca de 30 segundos. Assim, a pessoa que tem ataque cardíaco moderado súbito pode experienciar nada mais que dor cardíaca e poucos segundos de desmaio. Logo após, com a ajuda das compensações dos reflexos simpáticos, o débito cardíaco pode retornar a nível adequado para manter a pessoa caso ela permaneça quieta, ainda que a dor possa persistir.

## Estágio Crônico da Insuficiência — Retenção de Líquidos e Débito Cardíaco Compensado

Após os primeiros minutos do ataque cardíaco agudo, começa estado semicrônico prolongado, caracterizado em grande parte por dois eventos: (1) retenção de líquido pelos rins e (2) variados graus de recuperação do próprio coração por período de semanas a meses, como mostrado pela curva verde-clara, na Figura 22-1; isso também foi discutido no Capítulo 21.

### A Retenção Renal de Líquido e o Aumento do Volume Sanguíneo Ocorrem em Horas a Dias

O baixo débito cardíaco exerce profundo efeito sobre a função renal, causando algumas vezes anúria, quando o débito cardíaco cai para 50% a 60% do normal. Em geral, o débito urinário permanece reduzido abaixo do normal, enquanto o débito cardíaco e a pressão arterial permanecerem significativamente abaixo do normal, e o débito urinário em geral não retorna de todo ao normal após ataque cardíaco agudo até que o débito cardíaco e a pressão arterial aumentem de volta a níveis normais ou quase normais.

**A Retenção Moderada de Líquido na Insuficiência Cardíaca Pode Ser Benéfica.** Muitos cardiologistas consideraram a retenção de líquido sempre ter efeito prejudicial na insuficiência cardíaca. Porém, sabe-se atualmente que aumento moderado dos líquidos corporais e do volume sanguíneo é fator importante na ajuda para compensar a diminuição da capacidade de bombeamento do coração pelo aumento do retorno venoso. O aumento do volume de sangue aumenta o retorno venoso por meio de dois modos: primeiro, aumenta a pressão média de enchimento sistêmico, que *aumenta o gradiente de pressão, responsável pelo fluxo venoso de sangue para o coração*. Segundo, distende as veias, o que *reduz a resistência venosa*, permitindo até mesmo o fluxo sanguíneo mais fácil para o coração.

Se o coração não for muito lesado, esse aumento do retorno venoso pode muitas vezes compensar, de forma completa, a diminuição da sua capacidade de bombeamento — de modo que até mesmo se a capacidade de bombeamento do coração estiver reduzida a 40% a 50% do normal, o aumento do retorno venoso pode produzir muitas vezes débito cardíaco próximo do normal, enquanto a pessoa permanece no estado de repouso.

Quando a capacidade de bombeamento do coração for ainda mais reduzida, o fluxo sanguíneo para os rins finalmente passa a ser muito baixo para que a excreção renal de sal e de água seja equivalente à ingestão. Por conseguinte, começa a ocorrer retenção de líquido que continua indefinidamente, a menos que procedimentos terapêuticos importantes sejam utilizados para evitar esse processo. Além disso, como o coração já está bombeando com sua capacidade máxima, *esse excesso de líquido não terá mais efeito benéfico* sobre a circulação. Em vez disso, a retenção de líquido aumenta a carga de trabalho sobre o coração já danificado e ocorre o desenvolvimento de edema intenso por todo o corpo, que pode ser bastante prejudicial por si só podendo levar à morte.

**Efeitos Prejudiciais do Excesso de Retenção de Líquido na Insuficiência Cardíaca Grave.** Ao contrário dos efeitos

benéficos da retenção moderada de líquido na insuficiência cardíaca, na insuficiência grave os excessos extremos da retenção de líquido podem ter consequências fisiológicas sérias. Elas incluem (1) aumento da carga sobre o coração danificado, (2) distensão excessiva do coração, enfraquecendo desse modo o coração ainda mais; (3) filtração do líquido pelos pulmões, causando edema pulmonar e a consequente desoxigenação do sangue; e (4) desenvolvimento de edema extenso na maior parte do corpo. Esses efeitos prejudiciais do líquido em excesso são discutidos nas seções posteriores deste capítulo.

## Recuperação do Miocárdio após Infarto do Miocárdio

Após o coração ter sido subitamente lesado, como resultado de infarto do miocárdio, os processos reparadores naturais do corpo começam imediatamente a ajudar a restaurar a função cardíaca normal. Por exemplo, novo suprimento sanguíneo colateral começa a penetrar nas porções periféricas da área infartada do coração, fazendo com que muitas vezes grande parte do músculo cardíaco nas áreas marginais volte a ser funcional. Além disso, a porção não lesada da musculatura cardíaca se hipertrofia, compensando desse modo muito da lesão cardíaca.

O grau de recuperação depende do tipo de lesão cardíaca, variando desde a falta de recuperação à recuperação quase completa. Após infarto agudo do miocárdio, o coração se recupera, normal e rapidamente, durante os primeiros dias e semanas e atinge grande parte de seu estado final de recuperação em 5 a 7 semanas, embora graus moderados de recuperação adicional possam continuar por meses.

**A Curva de Débito Cardíaco após Recuperação Parcial.** A Figura 22-1 mostra a função do coração parcialmente recuperada dentro de uma semana ou mais após infarto agudo do miocárdio. Durante esse tempo, considerável quantidade de líquido ainda esteve retida no corpo, e a tendência para o retorno venoso também aumentou acentuadamente; por conseguinte, a pressão atrial direita aumentou ainda mais. Como resultado, o estado da circulação é agora alterado do ponto C para o ponto D, que mostra débito cardíaco normal de 5 L/min, porém com a pressão atrial direita aumentada para 6 mmHg.

Como o débito cardíaco retornou ao normal, a excreção renal de líquido também retorna à normal sem ocorrer retenção adicional de líquido, exceto que *a retenção de líquido que já ocorreu continue a manter excessos moderados de líquido*. Por conseguinte, exceto pela pressão atrial direita elevada, representada pelo ponto D dessa figura, o paciente tem agora dinâmica cardiovascular essencialmente normal *enquanto permanecer em repouso*.

Se o coração se recuperar em grau significativo e se houver retenção adequada do volume de líquido, a estimulação simpática diminuirá gradualmente até a normal pelas seguintes razões: a recuperação parcial do coração pode elevar a curva de débito cardíaco pelo mesmo valor que a estimulação simpática. Por conseguinte, enquanto o coração se recupera, ainda que ligeiramente, a rápida frequência do pulso, a pele fria e a palidez, decorrentes da estimulação simpática no estágio agudo da insuficiência cardíaca desaparecem de modo gradual.

## Resumo das Alterações que Ocorrem após Insuficiência Cardíaca Aguda — "Insuficiência Cardíaca Compensada"

Para resumir os eventos discutidos nas últimas seções, que descrevem a dinâmica das alterações circulatórias após ataque cardíaco agudo moderado, podemos dividi-los nos estágios seguintes de (1) efeito instantâneo da lesão cardíaca; (2) compensação pelo sistema nervoso simpático que ocorre principalmente nos primeiros 30 segundos a 1 minuto; e (3) compensações crônicas resultantes da recuperação parcial do coração e da retenção renal de líquido. Todas essas alterações são mostradas graficamente pela linha preta na Figura 22-1. A progressão dessa linha mostra o estado normal da circulação (ponto A), o estado poucos segundos após o ataque cardíaco, mas antes que ocorram os reflexos simpáticos (ponto B), o aumento do débito cardíaco até quase o normal causado pela estimulação simpática (ponto C), e o retorno final do débito cardíaco quase exatamente ao normal, após vários dias a várias semanas da recuperação cardíaca parcial e da retenção de líquido (ponto D). Esse estado final é referido como *insuficiência cardíaca compensada*.

**Insuficiência Cardíaca Compensada.** Observe especialmente na Figura 22-1 que a capacidade máxima de bombeamento do coração parcialmente recuperado, como descrito pelo nível do platô da curva verde-clara, ainda está diminuída para menos da metade do normal. Isso demonstra que o aumento da pressão atrial direita pode manter o débito cardíaco em nível normal, apesar da fraqueza continuada do coração. Desse modo, muitas pessoas, particularmente as pessoas idosas, têm débitos cardíacos de repouso normais, porém pressões atriais direitas pouco a moderadamente elevadas, devido aos vários graus de "insuficiência cardíaca compensada". Essas pessoas podem não saber que tiveram lesão cardíaca, pois essa lesão ocorreu muitas vezes pouco a pouco, e a compensação ocorreu simultaneamente aos estágios progressivos da lesão.

Quando a pessoa está em insuficiência cardíaca compensada, qualquer tentativa de realizar exercícios intensos causa em geral retorno imediato dos sintomas da insuficiência aguda, pois o coração não é capaz de aumentar sua capacidade de bombeamento até os níveis necessários para o exercício. Por conseguinte, diz-se que a *reserva cardíaca* está reduzida na insuficiência cardíaca compensada. Esse conceito de reserva cardíaca é discutido em maior detalhe ao final deste capítulo.

## Dinâmica da Insuficiência Cardíaca Grave — Insuficiência Cardíaca Descompensada

Se o coração for gravemente lesado nenhum tipo de compensação pelos reflexos nervosos simpáticos ou pela

retenção de líquido pode fazer com que o coração excessivamente enfraquecido bombeie débito cardíaco normal. Como consequência, o débito cardíaco não pode aumentar o suficiente para fazer com que os rins excretem quantidades normais de líquido. Por conseguinte, o líquido continua a ser retido, a pessoa desenvolve mais e mais edema, e esse estado de eventos leva eventualmente à morte. Essa situação é referida como *insuficiência cardíaca descompensada*. Desse modo, a causa principal da insuficiência cardíaca descompensada é a incapacidade do coração de bombear sangue suficiente para fazer com que os rins excretem diariamente as quantidades necessárias de líquido.

**Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca Descompensada.** A Figura 22-2 mostra a curva de débito cardíaco diminuída de modo acentuado em momentos diferentes (pontos A a F), após o coração ficar gravemente enfraquecido. O ponto A dessa curva representa o estado aproximado da circulação antes que qualquer compensação tenha ocorrido, e o ponto B, o estado poucos minutos após a estimulação simpática ter compensado o máximo que pôde, porém antes do início da retenção de líquido. Nesse momento, o débito cardíaco se elevou para 4 L/min e a pressão atrial direita para 5 mmHg. A pessoa parece estar em condição razoavelmente boa, porém esse estado não permanecerá estável porque o débito cardíaco não se elevou o suficiente para promover a excreção renal adequada de líquido; assim, a retenção de líquido continua, e pode ser eventualmente a causa da morte. Esses eventos podem ser explicados quantitativamente da seguinte maneira.

Observe a linha reta, na Figura 22-2, no nível do débito cardíaco de 5 L/min. Esse é aproximadamente o nível crítico do débito cardíaco necessário na pessoa adulta normal para fazer com que os rins restabeleçam o balanço hídrico normal — ou seja, para que o débito de sal e de água seja tão grande quanto sua ingestão. Em qualquer débito cardíaco abaixo desse nível, todos os mecanismos de retenção de líquido discutidos nas seções anteriores permanecem em ação, e o volume do líquido corporal aumenta progressivamente. Devido a esse aumento progressivo do volume

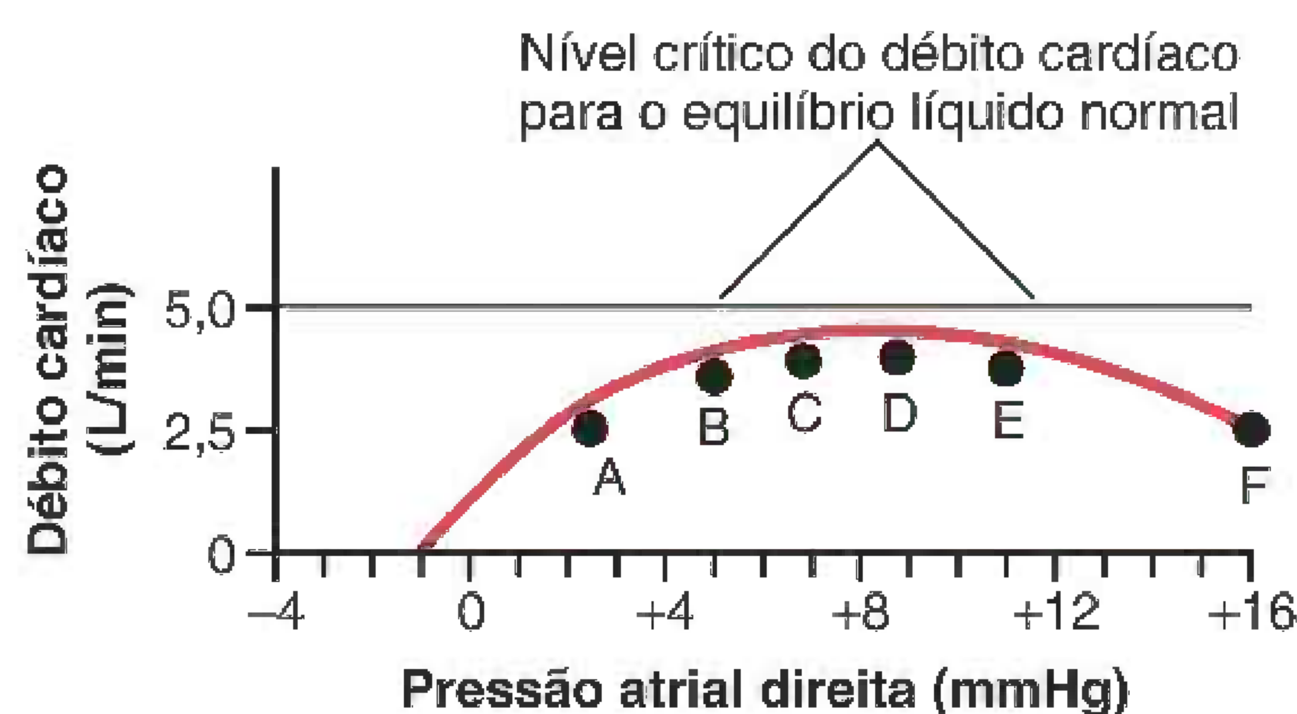



**Figura 22-2** Débito cardíaco acentuadamente diminuído indicando cardiopatia descompensada. A retenção progressiva de líquido eleva a pressão atrial direita por um período de dias, e o débito cardíaco avança do ponto A ao ponto F até que ocorra a morte.

de líquido, a pressão média de enchimento sistêmico da circulação continua a aumentar, o que força de modo progressivo quantidades cada vez maiores de sangue das veias periféricas para o átrio direito, aumentando desse modo a pressão atrial direita. Após 1 dia ou pouco mais, o estado da circulação se altera, na Figura 22-2, do ponto B para o ponto C — a pressão atrial direita se eleva para 7 mmHg, e o débito cardíaco, para 4,2 L/min. Note de novo que o débito cardíaco ainda não é suficientemente alto para promover a excreção renal normal de líquido; por isso o líquido continua a ser retido. Após cerca de mais 1 dia, a pressão atrial direita se eleva para 9 mmHg, e o estado circulatório passa a ser representado pelo ponto D. Mesmo assim, o débito cardíaco não é suficiente para restabelecer o balanço hídrico normal.

Após poucos dias de retenção líquida, a pressão atrial direita aumentou ainda mais, mas agora a função cardíaca está começando a declinar para nível mais baixo. Esse declínio é causado pela distensão excessiva do coração, edema do músculo cardíaco e outros fatores que diminuem o desempenho do bombeamento do coração. Nesse ponto, fica claro que a retenção adicional de líquido será mais prejudicial que benéfica para a circulação. O débito cardíaco ainda não está alto o suficiente para promover o funcionamento renal normal, de modo que a retenção de líquido não só continua como também se acelera devido à redução do débito cardíaco (e a queda da pressão arterial que também ocorre). Consequentemente, em poucos dias o estado da circulação terá atingido o ponto F da curva, com o débito cardíaco agora abaixo de 2,5 L/min e a pressão atrial direita de 16 mmHg. Esse estado se aproximou ou alcançou o da incompatibilidade com a vida, e o paciente morre, a menos que essa cadeia de eventos seja revertida. Esse estado de insuficiência cardíaca, no qual a falência cardíaca continua a piorar, é referido como *insuficiência cardíaca descompensada*.

Desse modo, pode-se ver por essa análise que a incapacidade do débito cardíaco (e da pressão arterial) de aumentar a função renal normal até o nível crítico necessário resulta em (1) retenção progressiva de quantidades cada vez maiores de líquido, que causa (2) elevação progressiva da pressão média de enchimento sistêmico, e (3) elevação progressiva da pressão atrial direita até o coração ser finalmente excessivamente distendido ou tão edemaciado que não pode bombear nem mesmo quantidades moderadas de sangue, resultando assim em falência completa. Clinicamente, detecta-se essa séria condição de descompensação principalmente pelo edema progressivo, em especial pelo edema pulmonar que causa *estertores* bolhosos nos pulmões e *dispneia* (fome de ar). Todos os clínicos sabem que a falta de terapia apropriada, quando surge esse estado, leva rapidamente à morte.

**Tratamento da Descompensação.** O processo de descompensação pode ser muitas vezes interrompido por (1) *fortalecimento do coração* por qualquer meio, em especial pela administração de fármaco cardiotônico, como *digitálico*, de modo que o coração fique suficientemente

forte para bombear quantidades adequadas de sangue necessárias para fazer com que os rins funcionem de novo e de modo normal, ou (2) *administração de fármacos diuréticos para aumentar a excreção renal*, enquanto se reduz ao mesmo tempo a ingestão de água e de sal, o que produz balanço normal entre a ingestão e a excreção de líquido apesar do baixo débito cardíaco.

Ambos os métodos interrompem o processo de descompensação pelo restabelecimento do balanço hídrico normal, de modo que a quantidade de líquido que entra no corpo seja igual à que é eliminada.

**Mecanismo de Ação dos Fármacos Cardiotônicos como Digitálicos.** As substâncias cardiotônicas, como os digitálicos quando administradas em pessoa com coração saudável, têm pouco efeito sobre o aumento da força contrátil do músculo cardíaco. Todavia, quando administradas a pessoa com coração em falência crônica, as mesmas substâncias podem por vezes aumentar a força do miocárdio com falência por até 50% a 100%. Por isso, elas são a base da terapia da insuficiência cardíaca crônica.

Acredita-se que os digitálicos e outros glicosídeos cardiotônicos possam fortalecer as contrações cardíacas, por aumentarem a quantidade de cálcio nas fibras cardíacas. Esse efeito é provavelmente decorrente da inibição da sódio-potássio ATPase nas membranas das células cardíacas. A inibição da bomba de sódio-potássio aumenta a concentração de sódio e lentifica a bomba trocadora de sódio-cálcio, que remove o cálcio das células em troca com o sódio. Como a bomba trocadora de sódio-cálcio depende do alto gradiente de sódio através da membrana celular, o acúmulo de sódio no interior da célula reduz sua atividade.

No músculo cardíaco em falência, o retículo sarcoplasmático é incapaz de acumular quantidades normais de cálcio e assim não pode liberar íons cálcio suficientes no compartimento de líquido livre das fibras musculares para causar contração total do músculo. O efeito dos digitálicos de deprimir a bomba trocadora de sódio-cálcio, aumentando a concentração do íon cálcio no músculo cardíaco, provê o cálcio adicional necessário para aumentar a força contrátil do músculo. Todavia, no caso do coração em falência, cálcio adicional é necessário para aumentar a força contrátil do músculo. Por conseguinte, em geral é benéfico deprimir o mecanismo de bombeamento do cálcio em quantidade moderada utilizando digitálicos, permitindo que o nível de cálcio intracelular da fibra muscular aumente ligeiramente.

## Insuficiência Cardíaca Unilateral

Nas discussões até este ponto, neste capítulo, consideramos a insuficiência do coração como um todo. Apesar disso, em grande número de pacientes, em especial nos que se encontram com insuficiência aguda precoce, a insuficiência do lado esquerdo predomina sobre a insuficiência do lado direito, e em raros exemplos o lado direito entra em falência sem insuficiência significativa do lado esquerdo. Por conseguinte, precisamos discutir os aspectos específicos da insuficiência cardíaca unilateral.

Quando o lado esquerdo do coração entra em falência sem insuficiência concomitante do lado direito, o sangue continua a ser bombeado para os pulmões com o usual vigor cardíaco direito, enquanto não é bombeado com intensidade adequada para fora dos pulmões pelo coração esquerdo na circulação sistêmica. Como resultado, a *pressão média de enchimento pulmonar* aumenta devido ao deslocamento de grandes volumes de sangue da circulação sistêmica para a circulação pulmonar.

Como o volume de sangue nos pulmões aumenta, a pressão pulmonar capilar aumenta, e, se ela aumentar acima do valor aproximado da pressão coloidosmótica do plasma de cerca de 28 mmHg o líquido começa a ser filtrado para fora dos capilares para os espaços intersticiais pulmonares e alvéolos, levando ao edema pulmonar.

Dessa forma, dentre os problemas mais importantes da insuficiência cardíaca esquerda, estão a *congestão vascular pulmonar* e o *edema pulmonar*. Na insuficiência cardíaca esquerda aguda grave, o edema pulmonar ocorre ocasionalmente de forma tão rápida que pode causar morte por sufocamento em 20 a 30 minutos, como discutido mais detalhadamente ao final deste capítulo.

## Insuficiência Cardíaca de Baixo Débito — Choque Cardiogênico

Em muitos casos, após ataque cardíaco agudo e muitas vezes após períodos prolongados de deterioração cardíaca progressiva, o coração fica incapaz de bombear até mesmo a quantidade mínima de fluxo sanguíneo necessária para manter o corpo vivo. Consequentemente, todos os tecidos corporais começam a padecer e até mesmo a se deteriorar, levando muitas vezes à morte dentro de poucas horas a poucos dias. O quadro é então de choque circulatório, como explicado no Capítulo 24. O próprio sistema cardiovascular padece pela falta de nutrição e também (junto com o resto do corpo) se deteriora, acelerando a morte. Essa síndrome do choque circulatório, causada por bombeamento cardíaco inadequado, é referida como *choque cardiogênico* ou simplesmente *choque cardíaco*. Uma vez que a pessoa tenha desenvolvido choque cardiogênico, o índice de sobrevida é muitas vezes menor que 30%, mesmo com tratamento médico adequado.

**Círculo Vicioso da Deterioração Cardíaca no Choque Cardiogênico.** A discussão do choque circulatório no Capítulo 24, enfatiza a tendência do coração de ser progressivamente mais lesado quando seu suprimento sanguíneo coronariano é reduzido durante o curso do choque. Isto é, a diminuição da pressão arterial que ocorre durante o choque reduz ainda mais o suprimento de sangue coronariano. Isso faz com que o coração fique mais fraco, o que por sua vez faz a pressão arterial cair cada vez mais, tornando o choque progressivamente pior,

transformando com o passar do tempo esse processo em círculo vicioso de deterioração cardíaca. No choque cardiogênico, causado por infarto do miocárdio, esse problema é bastante complicado pelo bloqueio já existente de vaso coronariano. Por exemplo, no coração saudável, a pressão arterial deve ser em geral reduzida abaixo de cerca de 45 mmHg, antes que a deterioração cardíaca se estabeleça. Todavia, em coração que já tenha bloqueio de vaso coronariano principal, a deterioração começa quando a pressão arterial cai abaixo de 80 a 90 mmHg. Em outras palavras, mesmo pequena diminuição da pressão arterial pode agora deflagrar o círculo vicioso de deterioração cardíaca. Por essa razão, no tratamento do infarto do miocárdio, é extremamente importante impedir até mesmo curtos períodos de hipotensão.

**Fisiologia do Tratamento.** Frequentemente, o paciente morre de choque cardiogênico, antes que os diversos processos compensatórios possam devolver o débito cardíaco (e a pressão arterial) para o nível de manutenção da vida. Por isso, o tratamento dessa condição é um dos problemas mais importantes no controle dos ataques cardíacos agudos.

A administração imediata de digitálicos é muitas vezes usada para o fortalecimento do coração se o músculo ventricular mostrar sinais de deterioração. Também a infusão de sangue total, de plasma ou de fármaco que eleve a pressão arterial é utilizada para manter a pressão arterial. Se a pressão arterial puder ser elevada o suficiente, o fluxo sanguíneo coronariano muitas vezes aumentará o bastante para impedir o círculo vicioso da deterioração. E isso dá tempo suficiente para que os mecanismos compensatórios apropriados do sistema circulatório corrijam o choque.

Obteve-se certo sucesso em salvar vidas de pacientes em choque cardiogênico pela utilização de um dos seguintes procedimentos: (1) remoção cirúrgica do coágulo na artéria coronária, muitas vezes em combinação com a revascularização do miocárdio, ou (2) cateterização da artéria coronária bloqueada e infusão de *estreptocinase* ou de enzimas *ativadoras do plasminogênio tecidual* que promovem a dissolução do coágulo. Os resultados são ocasionalmente impressionantes quando um desses procedimentos é instituído dentro da primeira hora do choque cardiogênico, porém ocorre pouco ou nenhum benefício após 3 horas.

## Edema em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

**Incapacidade da Insuficiência Cardíaca Aguda de Causar Edema *Periférico*.** A insuficiência cardíaca *esquerda* aguda pode causar congestão rápida dos pulmões, com desenvolvimento de *edema pulmonar* e até mesmo morte em minutos a horas.

Todavia, a insuficiência cardíaca esquerda ou direita é bastante lenta para causar *edema periférico*. Esse impedimento pode ser mais bem explicado por referência à Figura 22-3. Quando um coração previamente saudável falha como bomba, a pressão aórtica cai e a pressão atrial direita se eleva. Enquanto o débito cardíaco se aproxima de zero, essas duas pressões convergem para o valor de equilíbrio de cerca de 13 mmHg. A pressão capilar também cai de seu valor normal de 17 mmHg para a nova pressão de equilíbrio de 13 mmHg. Dessa forma, *a insuficiência cardíaca aguda grave causa muitas vezes queda na pressão capilar periférica, em vez de aumento.* Por isso, experimentos animais, como também a experiência clínica em seres humanos, mostram que a insuficiência cardíaca aguda quase nunca causa desenvolvimento imediato de edema periférico.

### Retenção de Líquido pelos Rins a Longo Prazo — A Causa do Edema Periférico na Insuficiência Cardíaca Persistente

Após o primeiro dia ou mais de insuficiência cardíaca ou de insuficiência cardíaca ventricular direita, o edema periférico começa a ocorrer principalmente *devido à retenção de líquido pelos rins.* A retenção de líquido aumenta a pressão média de enchimento sistêmico, resultando em tendência aumentada do sangue para retornar ao coração. Essa tendência aumentada eleva a pressão atrial direita para valor ainda maior e faz com que a pressão arterial retorne ao normal. Por conseguinte, a *pressão capilar também aumenta de forma acentuada,* causando dessa forma a saída de líquido para os tecidos e o desenvolvimento de grave edema.

Existem várias causas conhecidas de produção renal reduzida de urina durante a insuficiência cardíaca.

1. **Intensidade diminuída da filtração glomerular.** A diminuição do débito cardíaco tende a reduzir a pressão glomerular nos rins em função da (1) *pressão arterial reduzida* e (2) *constrição simpática intensa das arteríolas aferentes do rim.* Como consequência, exceto nos graus mais brandos de insuficiência cardí-

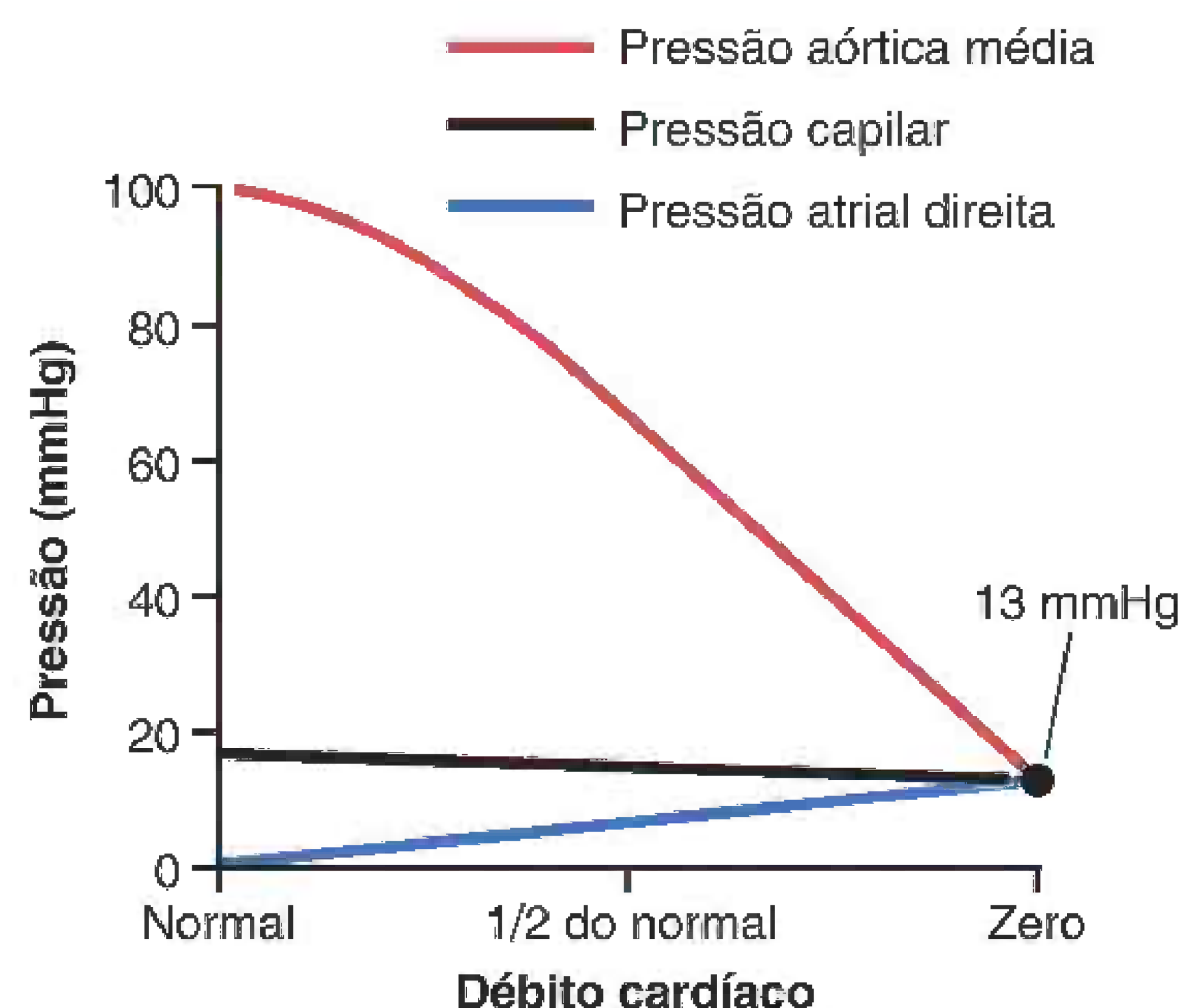



**Figura 22-3** Alterações progressivas da pressão aórtica média, da pressão capilar periférica tecidual e da pressão atrial direita, enquanto o débito cardíaco cai do normal para zero.

aca, a filtração glomerular fica menor que a normal. É evidente, pela discussão da função renal nos Capítulos 26 a 29, que *mesmo diminuição muito branda da filtração glomerular muitas vezes diminui acentuadamente o débito urinário*. Quando o débito cardíaco cai para cerca da metade do normal, isso pode resultar em anúria quase total.

2. **Ativação do sistema renina-angiotensina e aumento da reabsorção de água e de sal pelos túbulos renais.** O fluxo sanguíneo reduzido para os rins causa aumento acentuado da *secreção de renina* pelos rins, e isso por sua vez aumenta a *formação de angiotensina II*, como descrito no Capítulo 19. A angiotensina, por seu turno, tem efeito direto sobre as arteríolas dos rins, diminuindo ainda mais o fluxo de sangue para os rins, o que reduz especialmente a pressão nos capilares peritubulares em torno dos túbulos renais, promovendo grande aumento da reabsorção de água e de sal pelos túbulos. A angiotensina também age diretamente sobre as células epiteliais tubulares, para estimular a reabsorção de sal e água. Por conseguinte, a perda de água e de sal na urina fica muito diminuída, com acúmulo de grandes quantidades de sal e de água no sangue e nos líquidos intersticiais em todo o corpo.
3. **Aumento da secreção de aldosterona.** Grandes quantidades de aldosterona são secretadas pelo córtex adrenal no estágio crônico da insuficiência cardíaca. Isso resulta em grande parte do efeito da angiotensina de estimular a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. Porém, parte do aumento da secreção de aldosterona resulta muitas vezes do aumento do potássio plasmático. O excesso de potássio é um dos estímulos mais potentes conhecidos da secreção de aldosterona, e a concentração do potássio se eleva em resposta à redução da função renal na insuficiência cardíaca.

   O aumento adicional do nível de aldosterona aumenta a reabsorção do sódio pelos túbulos renais. Isso por sua vez leva a aumento secundário da reabsorção de água por duas razões: primeira, à medida que o sódio é reabsorvido, a pressão osmótica nos túbulos diminui, porém aumenta a pressão osmótica nos líquidos intersticiais renais; essas alterações promovem a passagem por osmose da água para o sangue. Segunda, o sódio absorvido e os ânions que o acompanham, principalmente os íons cloreto, aumentam a concentração osmótica do líquido extracelular em todo o corpo. Isso provoca a secreção de *hormônio antidiurético* pelo sistema hipotálamo-glândula hipófise posterior (discutido no Capítulo 29). O hormônio antidiurético promove por seu turno aumento cada vez maior da reabsorção tubular de água.
4. **Ativação do sistema nervoso simpático.** Como discutido previamente, a falência cardíaca causa ativação acentuada do sistema nervoso simpático que por sua vez exerce vários efeitos que levam à retenção de sal e água pelos rins: (1) constrição das arteríolas aferentes renais, o que reduz a filtração glomerular; (2) estimulação da reabsorção tubular renal de sal e água pela ativação de receptores alfa-adrenérgicos nas células epiteliais tubulares; (3) estimulação da liberação de renina e da formação de angiotensina II, que eleva a reabsorção tubular renal; (4) estimulação da liberação de hormônios antidiuréticos da hipófise posterior que então eleva a reabsorção de água pelos túbulos renais. Esses efeitos da estimulação simpática são discutidos mais detalhadamente nos Capítulos 26 e 27.

**O Papel do Peptídeo Natriurético Atrial de Retardar o Início da Descompensação Cardíaca.** O *peptídeo natriurético atrial (PNA)* é hormônio liberado pelas paredes atriais do coração quando são distendidas. Como a insuficiência cardíaca quase sempre aumenta as pressões atriais direita e esquerda que distendem as paredes atriais, os níveis circulantes de PNA no sangue aumentam por cinco a 10 vezes na insuficiência cardíaca grave. O PNA exerce por sua vez efeito direto sobre os rins para aumentar muito intensamente sua excreção de sal e de água. Assim, o PNA desempenha papel natural ao participar da prevenção dos sintomas congestivos extremos durante a insuficiência cardíaca. Os efeitos renais do PNA são discutidos no Capítulo 29.

## Edema Pulmonar Agudo no Estágio Tardio da Insuficiência Cardíaca — Outro Círculo Vicioso Letal

Causa frequente de morte na insuficiência cardíaca é o *edema pulmonar agudo* que ocorre em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica por longo período. Quando isso ocorre em pessoa sem nova lesão cardíaca, ele em geral é provocado por alguma sobrecarga temporária do coração, como poderia resultar de episódio muito intenso de exercício, alguma experiência emocional, ou até mesmo resfriado grave. Acredita-se que o edema pulmonar agudo seja resultado do seguinte círculo vicioso:

1. Aumento temporário da carga sobre o ventrículo esquerdo já enfraquecido inicia o círculo vicioso. Devido à capacidade limitada de bombeamento do coração esquerdo, o sangue começa a se acumular nos pulmões.
2. O aumento de sangue nos pulmões eleva a pressão capilar pulmonar, e pequena quantidade de líquido começa a transudar para os tecidos pulmonares e para os alvéolos.
3. O aumento de líquido nos pulmões diminui o grau de oxigenação do sangue.
4. A diminuição do oxigênio no sangue enfraquece ainda mais o coração e também as arteríolas em todo o corpo, causando dessa forma vasodilatação periférica.
5. A vasodilatação periférica aumenta ainda mais o retorno venoso do sangue da circulação periférica.
6. O aumento do retorno venoso aumenta ainda mais o acúmulo de sangue nos pulmões, resultando em tran-

sudação de maior quantidade de líquido, mais dessaturação do sangue arterial, maior retorno venoso, e assim por diante. Dessa maneira, estabelece-se um círculo vicioso.

Desde que esse círculo vicioso ultrapasse certo ponto crítico, ele progredirá até a morte do paciente, a menos que medidas terapêuticas heroicas sejam utilizadas rapidamente. Os tipos de medidas terapêuticas heroicas capazes de reverter o processo e salvar a vida do paciente incluem os seguintes:

1. Colocar torniquetes nos dois braços e nas duas pernas para sequestrar o máximo de sangue nas veias e por conseguinte diminuir a carga de trabalho sobre o lado esquerdo do coração
2. Administrar diurético de ação rápida, como a furosemida, para induzir a perda rápida de líquido pelo organismo
3. Administrar ao paciente oxigênio puro, a fim de reverter a dessaturação do oxigênio do sangue, a deterioração cardíaca e a vasodilatação periférica
4. Administrar ao paciente fármaco cardiotônico de ação rápida, como um digitálico para fortalecer o coração.

Esse círculo vicioso do edema pulmonar agudo pode evoluir tão rapidamente que a morte pode ocorrer de 20 minutos a 1 hora. Por conseguinte, qualquer procedimento que seja bem-sucedido deve ser instituído imediatamente.

## Reserva Cardíaca

A porcentagem máxima que o débito cardíaco pode aumentar acima do normal é referida como *reserva cardíaca*. Assim, no adulto jovem saudável, a reserva cardíaca é de 300% a 400%. Nos atletas treinados, é ocasionalmente de 500% a 600% ou mais. Porém, na insuficiência cardíaca não existe reserva cardíaca. Como exemplo de reserva normal durante o exercício intenso, o débito cardíaco de adulto jovem saudável pode aumentar por cerca de cinco vezes o normal; este é aumento acima do normal de 400% — ou seja, *uma reserva cardíaca de 400%*.

Qualquer fator que impeça o coração de bombear sangue em quantidade satisfatória diminuirá a reserva cardíaca. Essa redução pode resultar da cardiopatia isquêmica, de cardiomiopatia primária, de deficiência vitamínica que afete o músculo cardíaco, de lesão física do miocárdio, de valvulopatia, além de muitos outros fatores, alguns deles mostrados na Figura 22-4.

**Diagnóstico de Baixa Reserva Cardíaca — Teste do Exercício.** Enquanto as pessoas com baixa reserva cardíaca permanecem no estado de repouso, elas geralmente não apresentam sintomas de cardiopatia. Todavia, o diagnóstico de baixa reserva cardíaca pode ser feito com facilidade desde que a pessoa realize marcha em esteira ou que suba e desça os degraus de escada, o que requer aumento considerável do débito cardíaco. A carga aumentada sobre o coração consome rapidamente a pequena quantidade da reserva que está disponível, e o débito cardíaco logo para de aumentar o suficiente para sustentar o novo nível de atividade do corpo. Os efeitos agudos são os seguintes:

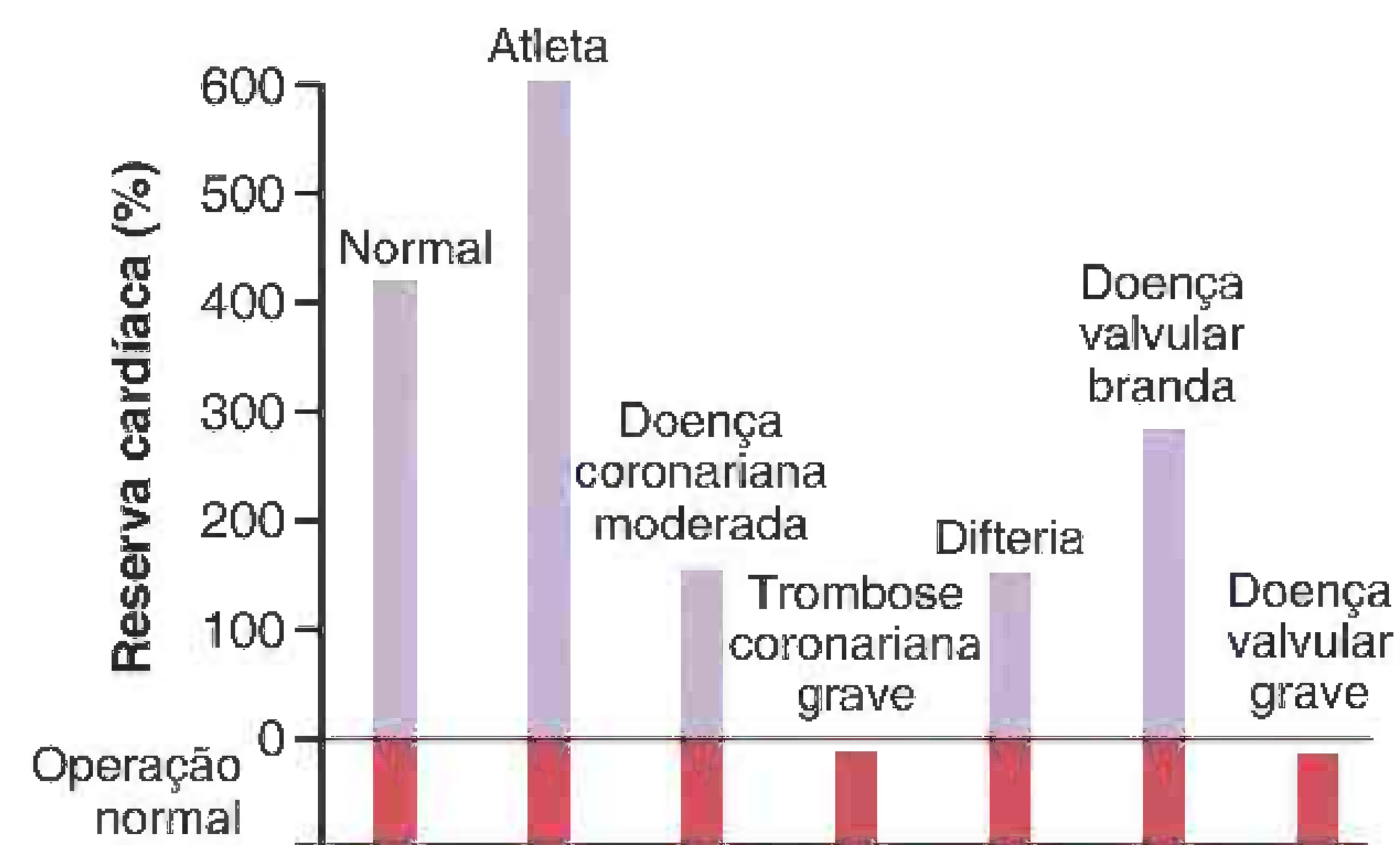



**Figura 22-4** Reserva cardíaca em diferentes condições, mostrando reserva menor que zero para duas condições.

1. Falta de ar (dispneia) imediata e por vezes extrema, resultante da falência do coração em bombear sangue suficiente para os tecidos, causando por conseguinte isquemia tecidual e criando a sensação de falta de ar
2. Fadiga muscular intensa resultante da isquemia muscular, limitando dessa forma a capacidade da pessoa de continuar com o exercício
3. Aumento excessivo da frequência cardíaca devido à reação excessiva dos reflexos nervosos do coração, na tentativa de superar o débito cardíaco inadequado

Os testes de exercício (ergométricos) fazem parte do arsenal do cardiologista. Esses testes substituem as medidas do débito cardíaco que não podem ser realizadas com facilidade na maioria das situações clínicas.

## Método Gráfico Quantitativo de Análise da Insuficiência Cardíaca

Ainda que seja possível compreender a maior parte dos princípios gerais da insuficiência cardíaca utilizando principalmente a lógica qualitativa como temos feito até agora neste capítulo, pode-se entender a importância dos diferentes fatores da insuficiência cardíaca em maior profundidade utilizando-se abordagens mais quantitativas. Essa abordagem é o método gráfico de análise da regulação do débito cardíaco, apresentado no Capítulo 20. Nas seções restantes deste capítulo, analisaremos os vários aspectos da insuficiência cardíaca utilizando essa técnica gráfica.

### Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca Aguda e Compensação Crônica

A Figura 22-5 mostra as *curvas do débito cardíaco* e do *retorno venoso* em diferentes estados do coração e da circulação periférica. As duas curvas que se cruzam no ponto A são (1) a *curva do débito cardíaco normal* e (2) a *curva*

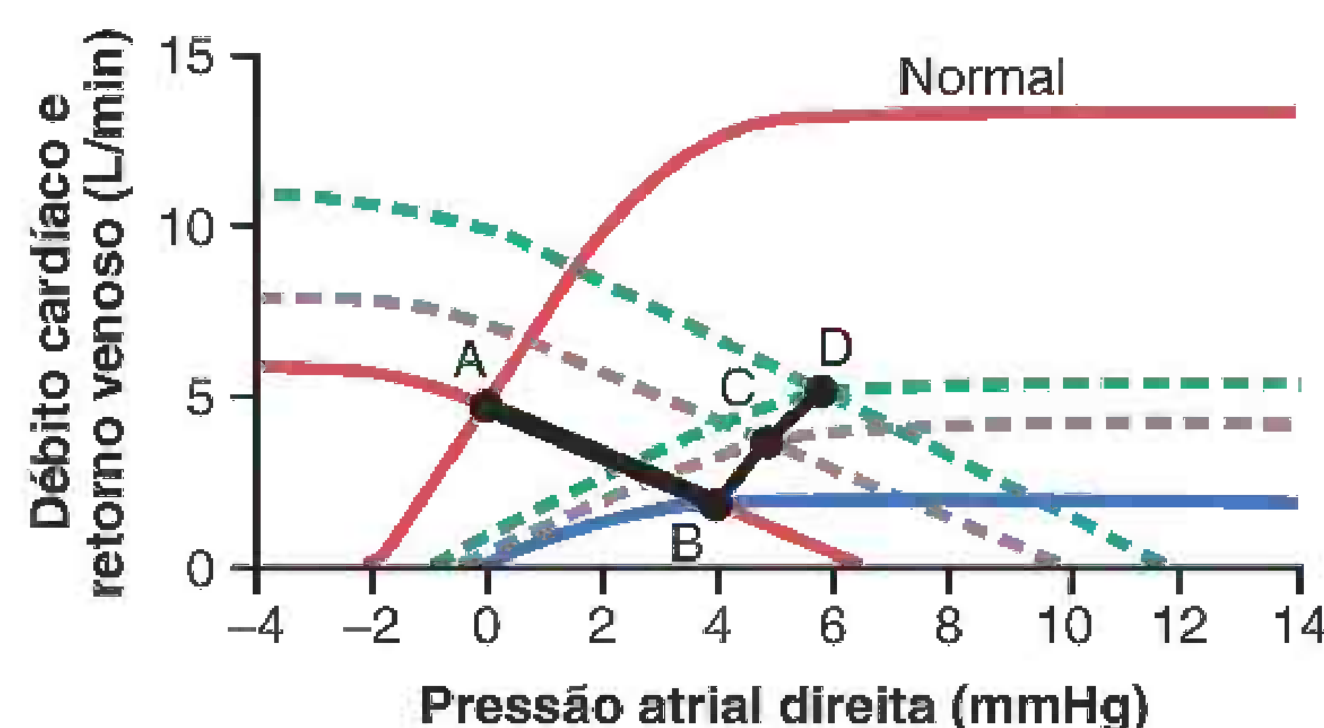



**Figura 22-5** Alterações progressivas do débito e da pressão atrial direita durante estágios diferentes da insuficiência cardíaca.

*do retorno venoso normal*. Como discutido no Capítulo 20, só existe um ponto em cada uma dessas duas curvas em que o sistema circulatório pode atuar — o ponto A, onde as duas curvas se cruzam. Por conseguinte, o estado normal da circulação é com débito cardíaco e retorno venoso de 5 L/min e pressão atrial direita de 0 mmHg.

**Efeito do Ataque Cardíaco Agudo.** Durante os primeiros segundos após ataque cardíaco moderadamente grave, a curva do débito cardíaco se desloca para a *curva mais inferior*. Nesses poucos segundos, a curva de retorno venoso não se altera, pois o sistema circulatório periférico ainda está operando normalmente. Portanto, o novo estado da circulação é caracterizado pelo ponto B, no qual a nova curva do débito cardíaco cruza a curva do retorno venoso normal. Como resultado, a pressão atrial direita se eleva imediatamente para 4 mmHg, enquanto o débito cardíaco cai para 2 L/min.

**Efeito dos Reflexos Simpáticos.** Nos próximos 30 segundos, os reflexos simpáticos ficam muito ativos. Eles elevam tanto o débito cardíaco quanto as curvas do retorno venoso. A estimulação simpática pode aumentar o nível de platô da curva do débito cardíaco para até 30% a 100%. Essa atividade simpática pode também aumentar a pressão média de enchimento sistêmico (caracterizada pelo ponto onde a curva do retorno venoso cruza o eixo zero do retorno venoso) em vários milímetros de mercúrio — nessa figura, do valor normal de 7 mmHg para até 10 mmHg. Esse aumento da pressão média de enchimento sistêmico desloca toda a curva do retorno venoso para a direita e para cima. As novas curvas do débito cardíaco e do retorno venoso agora se equilibram no ponto C, ou seja, em pressão atrial direita de +5 mmHg e a débito cardíaco de 4 L/min.

**Compensação nos Dias Seguintes.** Durante a semana seguinte, as curvas do débito cardíaco e do retorno venoso ficam ainda mais aumentadas, devido (1) a alguma recuperação do coração e (2) à retenção renal de sal e de água, o que aumenta cada vez mais a pressão média de enchimento sistêmico — dessa vez para +12 mmHg. As duas novas curvas agora se equilibram no ponto D. Dessa forma, o débito cardíaco retornou nesse ponto ao normal. A pressão atrial direita, entretanto, se elevou ainda mais para +6 mmHg. Como o débito cardíaco agora está normalizado, o débito renal também é normal, de modo que novo estado de balanço hídrico foi atingido. O sistema circulatório continuará a atuar no ponto D e permanecerá estável com débito cardíaco normal e pressão atrial direita elevada até que algum fator extrínseco adicional altere a curva do débito cardíaco ou a curva do retorno venoso.

Utilizando esse método para a análise, pode-se ver de modo especial a importância da retenção moderada de líquido e como ela leva eventualmente a novo estado estável da circulação na insuficiência cardíaca branda a moderada. E pode-se também ver a inter-relação entre a pressão média de enchimento sistêmico e o bombeamento cardíaco nos vários graus da insuficiência cardíaca.

Note que os eventos descritos na Figura 22-5 são os mesmos apresentados na Figura 22-1, porém na Figura 22-5 eles são apresentados de modo mais quantitativo.

## Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca "Descompensada"

A curva do débito cardíaco em preto na Figura 22-6 é a mesma curva mostrada na Figura 22-2, curva bastante baixa, que já atingiu grau de recuperação tão grande quanto o que pode ser produzido por esse coração. Nessa figura, adicionamos as curvas do retorno venoso que ocorreram nos dias seguintes após a queda aguda da curva do débito cardíaco para esse baixo nível. No ponto A, a curva no momento zero cruza a curva do retorno venoso para dar débito cardíaco de cerca de 3 L/min. Todavia, a estimulação do sistema nervoso simpático, causada por este débito cardíaco baixo, aumenta a pressão média de enchimento sistêmico dentro de 30 segundos de 7 a 10,5 mmHg. Isso desloca a curva do retorno venoso para cima e para a direita para produzir a curva designada como de "compensação autônoma". Dessa forma, a nova curva do retorno venoso cruza a curva do débito cardíaco no ponto B. O débito cardíaco foi melhorado para o nível de 4 L/min, porém à custa de aumento adicional da pressão atrial direita que passa para 5 mmHg.

O débito cardíaco de 4 L/min é ainda muito baixo para fazer com que os rins funcionem normalmente. Por con-

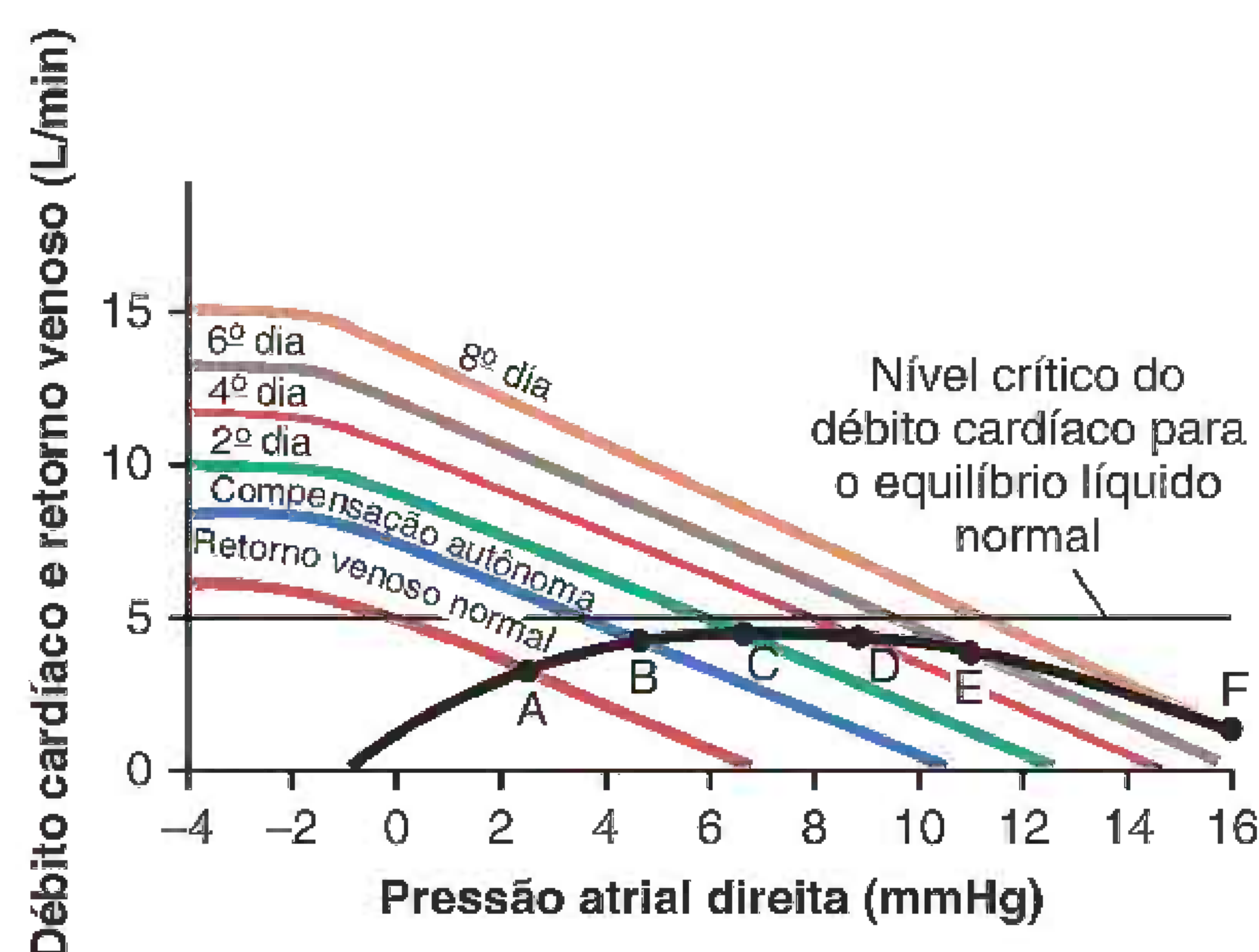



**Figura 22-6** Análise gráfica de cardiopatia descompensada mostrando o deslocamento progressivo da curva do retorno venoso para a direita, como resultado da retenção continuada de líquido.

seguinte, líquido continua a ser retido e a pressão média de enchimento sistêmico se eleva de 10,5 para quase 13 mmHg. Agora, a curva do retorno venoso passa a ser rotulada como "2º dia", cruzando a curva do débito cardíaco no ponto C. O débito cardíaco se eleva para 4,2 L/min, e a pressão atrial direita, para 7 mmHg.

Durante os dias seguintes, o débito cardíaco não aumenta o suficiente para restabelecer a função renal normal. A retenção de líquido continua, a pressão média de enchimento sistêmico continua a aumentar, a curva de retorno venoso persiste em seu deslocamento para a direita, e o ponto de equilíbrio das curvas do retorno venoso e do débito cardíaco também se desloca progressivamente para o ponto D, daí para o ponto E, e por fim para o ponto F. O processo de equilibração se situa na parte descendente da curva do débito cardíaco, de modo que a retenção adicional de líquido causa edema cardíaco mais grave e efeito mais prejudicial sobre o débito cardíaco. A condição se acelera até a ocorrência da morte.

Dessa forma, a "descompensação" resulta do fato de que a curva do débito cardíaco nunca se eleva até o nível crítico de 5 L/min necessário para o restabelecimento da excreção renal normal de líquido, que seria requerida para produzir balanço entre a ingestão e a excreção de líquido.

**Tratamento da Cardiopatia Descompensada com Digitálicos.** Vamos assumir que o estágio de descompensação já alcançou o ponto E na Figura 22-6 e vamos prosseguir até o mesmo ponto E na Figura 22-7. Nesse ponto, são ministrados digitálicos para fortalecer o coração. Isso eleva a curva do débito cardíaco até o nível mostrado na Figura 22-7, mas não ocorre alteração imediata da curva do retorno venoso. Assim, a nova curva do débito cardíaco cruza a curva do retorno venoso no ponto G. O débito cardíaco é agora de 5,7 L/min, valor maior que o nível crítico de 5 litros necessário para fazer com que os rins excretem quantidades normais de urina. Portanto, os rins passam a eliminar muito mais líquido que o normal, causando *diurese*, efeito terapêutico bem conhecido dos digitálicos.

A perda progressiva de líquido por período de vários dias reduz a pressão média de enchimento sistêmico de volta para 11,5 mmHg, e a nova curva do retorno venoso passa a ser a curva rotulada como "Vários dias depois". Essa curva cruza a curva do débito cardíaco do coração digitalizado no ponto H, com débito de 5 L/min e pressão atrial direita de 4,6 mmHg. Esse débito cardíaco é precisamente o necessário para o balanço hídrico normal. Por conseguinte, não ocorrerá perda adicional de líquido nem ganho. Consequentemente, o sistema circulatório se estabiliza ou, em outras palavras, a descompensação da insuficiência cardíaca foi "compensada". Colocando isso de outro modo, a condição final da circulação no estado estável é definida pelo ponto de cruzamento de três curvas: a curva do débito cardíaco, a curva do retorno venoso e o nível crítico de equilíbrio hídrico normal. Os mecanismos compensatórios estabilizam automaticamente a circulação quando todas as três curvas se cruzam no mesmo ponto.

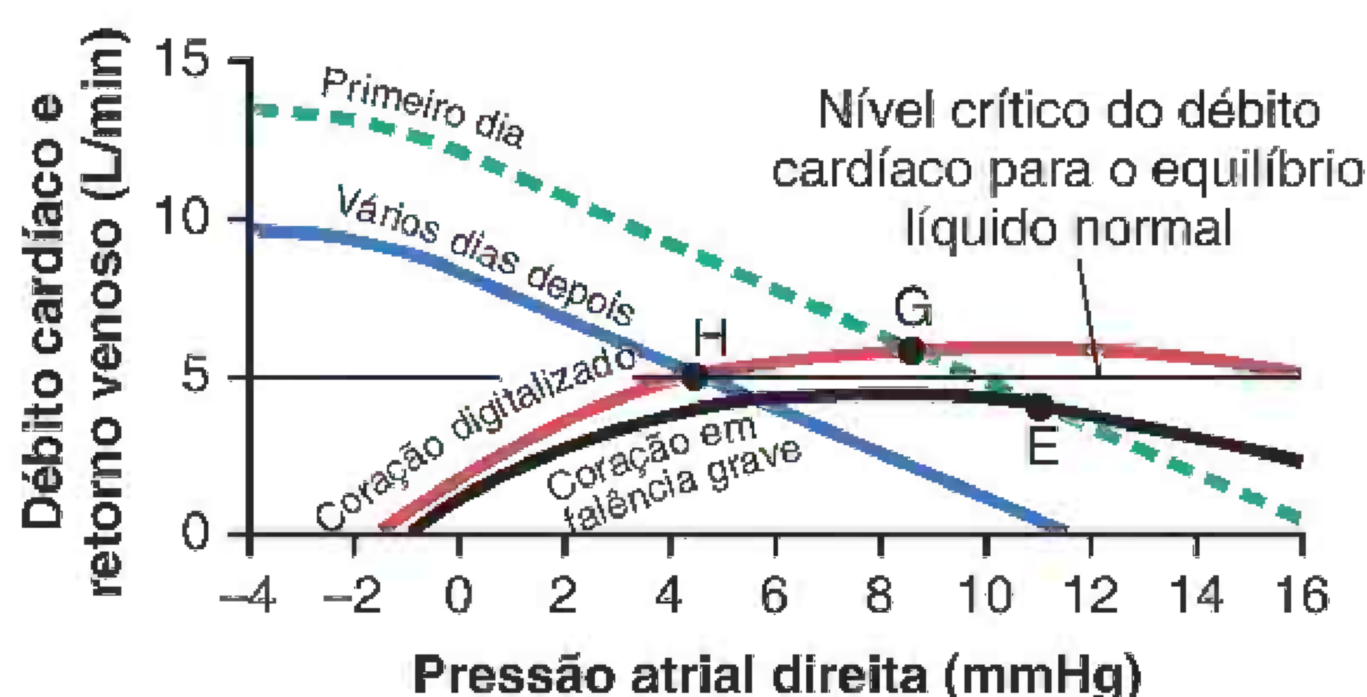



**Figura 22-7** Tratamento da cardiopatia descompensada mostrando o efeito dos digitais na elevação da curva do débito cardíaco; isso, por seu turno, causa aumento do débito urinário e deslocamento progressivo da curva de retorno venoso para a esquerda.

## Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca de Alto Débito

A Figura 22-8 permite a análise de dois tipos de insuficiência cardíaca de alto débito. Um deles é causado por *fístula arteriovenosa* que sobrecarrega o coração devido ao retorno venoso excessivo, apesar de a capacidade de bombeamento do coração não estar diminuída. O outro é causado pelo *beribéri*, no qual o retorno venoso está muito aumentado pela diminuição da resistência vascular sistêmica, porém ao mesmo tempo a capacidade de bombeamento do coração está diminuída.

**Fístula Arteriovenosa.** As curvas "normais" da Figura 22-8 caracterizam as curvas normais do débito cardíaco e do retorno venoso. Elas se cruzam no ponto A, que define o débito cardíaco normal de 5 L/min e a pressão atrial direita de 0 mmHg.

Vamos agora assumir que a resistência vascular sistêmica (a *resistência vascular periférica total*) fique muito diminuída devido à abertura de grande fístula arteriovenosa (abertura direta entre grande artéria e grande veia). A curva do retorno venoso gira para cima, resultando na curva rotulada como "fístula AV". Essa curva do retorno venoso cruza a curva do débito cardíaco normal

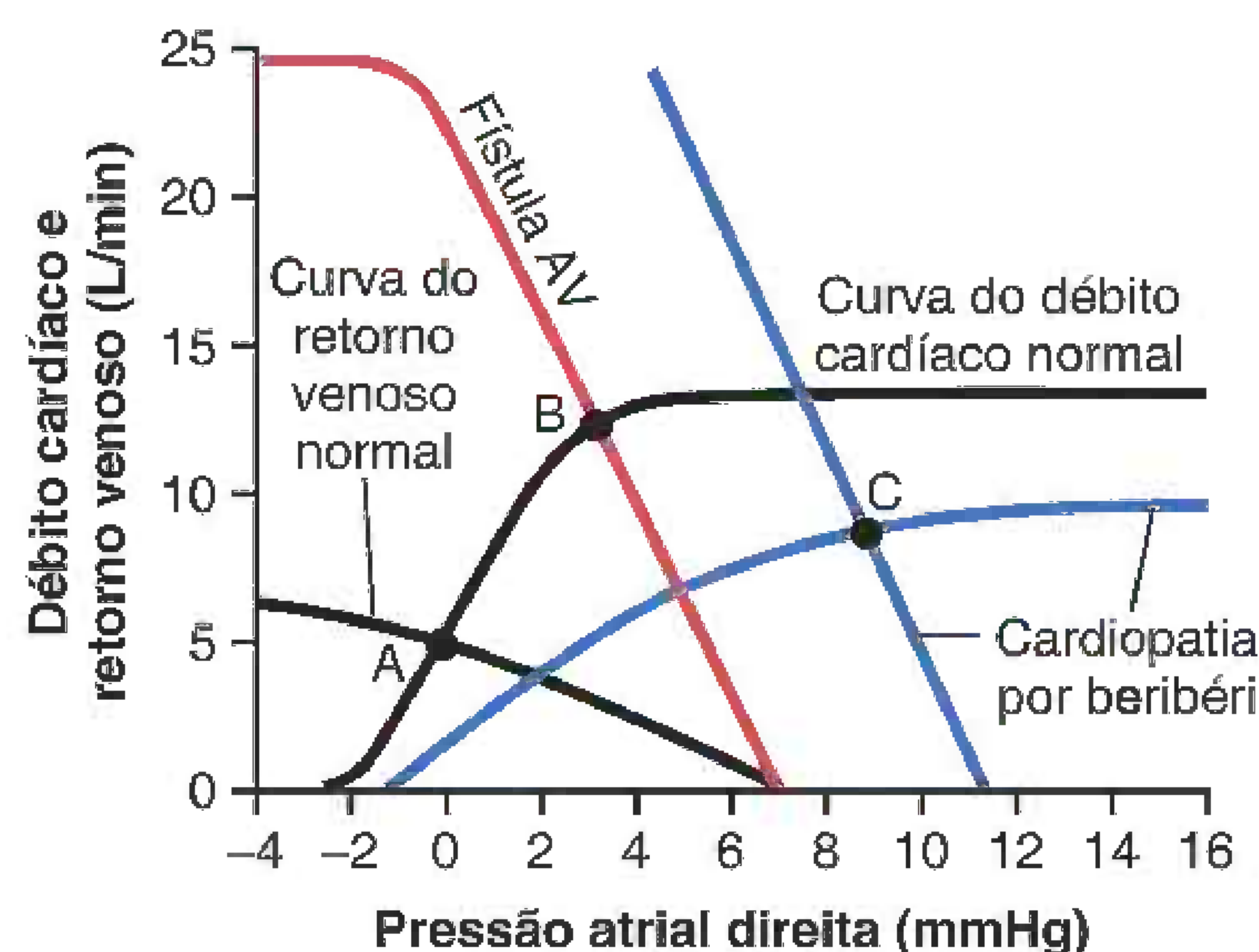



**Figura 22-8** Análise gráfica de dois tipos de condições que podem causar insuficiência cardíaca de alto débito: (1) fístula arteriovenosa (AV) e (2) cardiopatia por beribéri.

no ponto B, com débito cardíaco de 12,5 L/min e pressão atrial direita de 3 mmHg. Dessa forma, o débito cardíaco passa a ficar muito elevado, com a pressão atrial direita ligeiramente aumentada, existindo leves sinais de congestão periférica. Se a pessoa tentar se exercitar, terá pouca reserva cardíaca, pois o coração já estará sendo utilizado quase ao máximo da sua capacidade em bombear o sangue extra pela fístula arteriovenosa. Essa condição se assemelha à condição de insuficiência, sendo referida como "insuficiência de alto débito", mas na realidade o coração é sobrecarregado pelo retorno venoso excessivo.

**Beribéri.** A Figura 22-8 mostra as alterações aproximadas das curvas do débito cardíaco e do retorno venoso causadas pelo *beribéri*. O nível diminuído da curva do débito cardíaco é causado pelo enfraquecimento do coração pela avitaminose (principalmente falta de tiamina) que causa a síndrome do beribéri. O enfraquecimento do coração diminui o fluxo sanguíneo para os rins. Por conseguinte, os rins retêm grande quantidade de líquido corporal, o que aumenta por sua vez a pressão média de enchimento sistêmico (representada pelo ponto onde a curva do retorno venoso faz interseção com o nível zero do débito cardíaco) do valor normal de 7 mmHg até 11 mmHg. Isso desloca a curva do retorno venoso para a direita. Por fim, a curva do retorno venoso é deslocada para cima da curva normal, pois a avitaminose dilatou os vasos sanguíneos periféricos, como explicado no Capítulo 17.

As duas curvas azuis (curva do débito cardíaco e curva do retorno venoso) se cruzam no ponto C, que descreve a condição circulatória no beribéri com pressão atrial direita, neste exemplo de 9 mmHg, e débito cardíaco cerca de 65% acima do normal; esse alto débito cardíaco ocorre apesar do enfraquecimento do coração, como demonstrado pela diminuição do nível do platô da curva do débito cardíaco.

## Referências


Abraham WT, Greenberg BH, Yancy CW: Pharmacologic therapies across the continuum of left ventricular dysfunction, *Am J Cardiol* 102:21G–28G, 2008.

Andrew P: Diastolic heart failure demystified, *Chest* 124:744, 2003.

Bers DM: Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure, *Physiology (Bethesda)* 21:380, 2006.

Braunwald E: Biomarkers in heart failure, *N Engl J Med* 358:2148, 2008.

Dorn GW 2nd, Molkentin JD: Manipulating cardiac contractility in heart failure: data from mice and men, *Circulation* 109:150, 2004.

Floras JS: Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities, *Acta Physiol Scand* 177:391, 2003.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.

Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al: Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure, *Circulation* 117:1717, 2008.

Ikeda Y, Hoshijima M, Chien KR: Toward biologically targeted therapy of calcium cycling defects in heart failure, *Physiology (Bethesda)* 23:6, 2008.

Lohmeier TE: Neurohumoral regulation of arterial pressure in hemorrhage and heart failure, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R810, 2002.

Mehra MR, Gheorghiade M, Bonow RO: Mitral regurgitation in chronic heart failure: more questions than answers? *Curr Cardiol Rep* 6:96, 2004.

McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part I, *Circulation* 105:2099, 2002.

McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part II, *Circulation* 105:2223, 2002.

Morita H, Seidman J, Seidman CE: Genetic causes of human heart failure, *J Clin Invest* 115:518, 2005.

Pfisterer M: Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock, *Lancet* 362:392, 2003.

Pitt B: Aldosterone blockade in patients with chronic heart failure, *Cardiol Clin* 26:15, 2008.

Reynolds HR, Hochman JS: Cardiogenic shock: Current concepts and improving outcomes, *Circulation* 117:686, 2008.

Spodick DH: Acute cardiac tamponade, *N Engl J Med* 349:684, 2003.

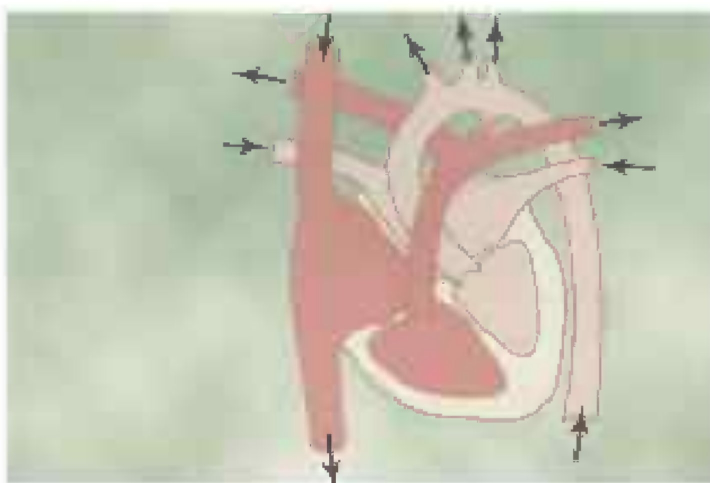
Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function, *Circulation* 105:1387, 2002.

Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure, *Hypertension* 48:1005, 2006.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 23

# Valvas e Bulhas Cardíacas; Dinâmica dos Defeitos Cardíacos Valvares e Congênitos



A função das valvas cardíacas foi discutida no Capítulo 9, onde foi assinalado que o *fechamento* das valvas causa sons audíveis (bulhas). Normalmente, não ocorre som audível quando as valvas se abrem. Neste capítulo, discutiremos primeiro os fatores que causam as bulhas cardíacas em condições normais e anormais. Discutiremos depois as alterações que ocorrem globalmente no sistema circulatório quando estão presentes defeitos cardíacos valvulares ou congênitos.

## Bulhas Cardíacas

### Bulhas Cardíacas Normais

Ao auscultar com estetoscópio o coração normal, ouve-se som descrito em geral como "lub, dub, lub, dub". O "lub" está associado ao fechamento das valvas atrioventriculares (A-V), no início da sístole, e o "dub" está associado ao fechamento das valvas semilunares (aórtica e pulmonar), no final da sístole. O som "lub" é referido como *primeira bulha cardíaca*, e o "dub" é referido como *segunda bulha cardíaca* porque se considera que o ciclo normal de bombeamento do coração comece quando as valvas A-V se fecham, no início da sístole ventricular.

**Causas da Primeira e Segunda Bulhas Cardíacas.** A primeira explicação sobre as causas das bulhas cardíacas foi a de que o "encontro" dos folhetos valvares produz vibrações. Todavia, demonstrou-se que isso causa pouco ou nenhum som, pois o sangue entre os folhetos amortece o efeito desse choque e impede a produção significativa de som. Em vez disso, a causa desses sons é *a vibração das valvas retesadas imediatamente após o fechamento, junto com a vibração das paredes adjacentes do coração e dos grandes vasos em torno do coração.* Isto é, na geração da primeira bulha cardíaca, a contração dos ventrículos causa de início o súbito refluxo do sangue contra as valvas A-V (as valvas tricúspide e mitral), fazendo com que elas se fechem e se curvem para os átrios até que as cordas tendíneas interrompam de modo abrupto essa protrusão retrógrada. O retesamento elástico das cordas tendíneas e das valvas faz com que o sangue refluído seja lançado novamente para o interior de cada respectivo ventrículo. Isso faz com que o sangue e as paredes ventriculares, bem como as valvas retesadas, vibrem provocando turbulência vibratória no sangue. As vibrações se propagam pelos tecidos adjacentes até a parede torácica, onde elas podem ser ouvidas como som por meio do estetoscópio.

A segunda bulha resulta do fechamento súbito das valvas semilunares ao final da sístole. Quando as valvas semilunares se fecham, elas se curvam para trás, em direção aos ventrículos, e seu estiramento elástico repuxa o sangue para as artérias, causando curto período de reverberação do sangue para a frente e para trás entre as paredes das artérias e das valvas semilunares, assim como também entre estas valvas e as paredes ventriculares. As vibrações ocorrem nas paredes das artérias e então são transmitidas principalmente ao longo das artérias. Quando as vibrações dos vasos ou dos ventrículos entram em contato com uma "placa ressonante", como a parede torácica, produzem sons que podem ser auscultados.

**Duração e Altura da Primeira e da Segunda Bulhas Cardíacas.** A duração de cada uma das bulhas cardíacas é pouco maior que 0,10 segundo — a primeira bulha, de cerca de 0,14 segundo, e a segunda, de cerca de 0,11 segundo. A razão da segunda bulha ser mais breve é que as valvas semilunares estão mais retesadas que as valvas A-V, de modo que vibram por período de tempo mais curto que as valvas A-V.

A frequência audível (altura) das primeira e segunda bulhas cardíacas, como mostrado na Figura 23-1, começa na menor frequência que o ouvido pode detectar, cerca de 40 ciclos/s e atinge cerca de 500 ciclos/s. Quando aparelhos eletrônicos especiais são utilizados para registrar esses sons, sem dúvida alguma a maior proporção desses registros está em frequências e níveis sonoros abaixo do limiar audível, descendo até 3 a 4 ciclos/s e atingindo picos de aproximadamente 20 ciclos/s, como ilustrado pela área sombreada inferior na Figura 23-1. Por essa razão, grandes porções das bulhas cardíacas podem ser registradas

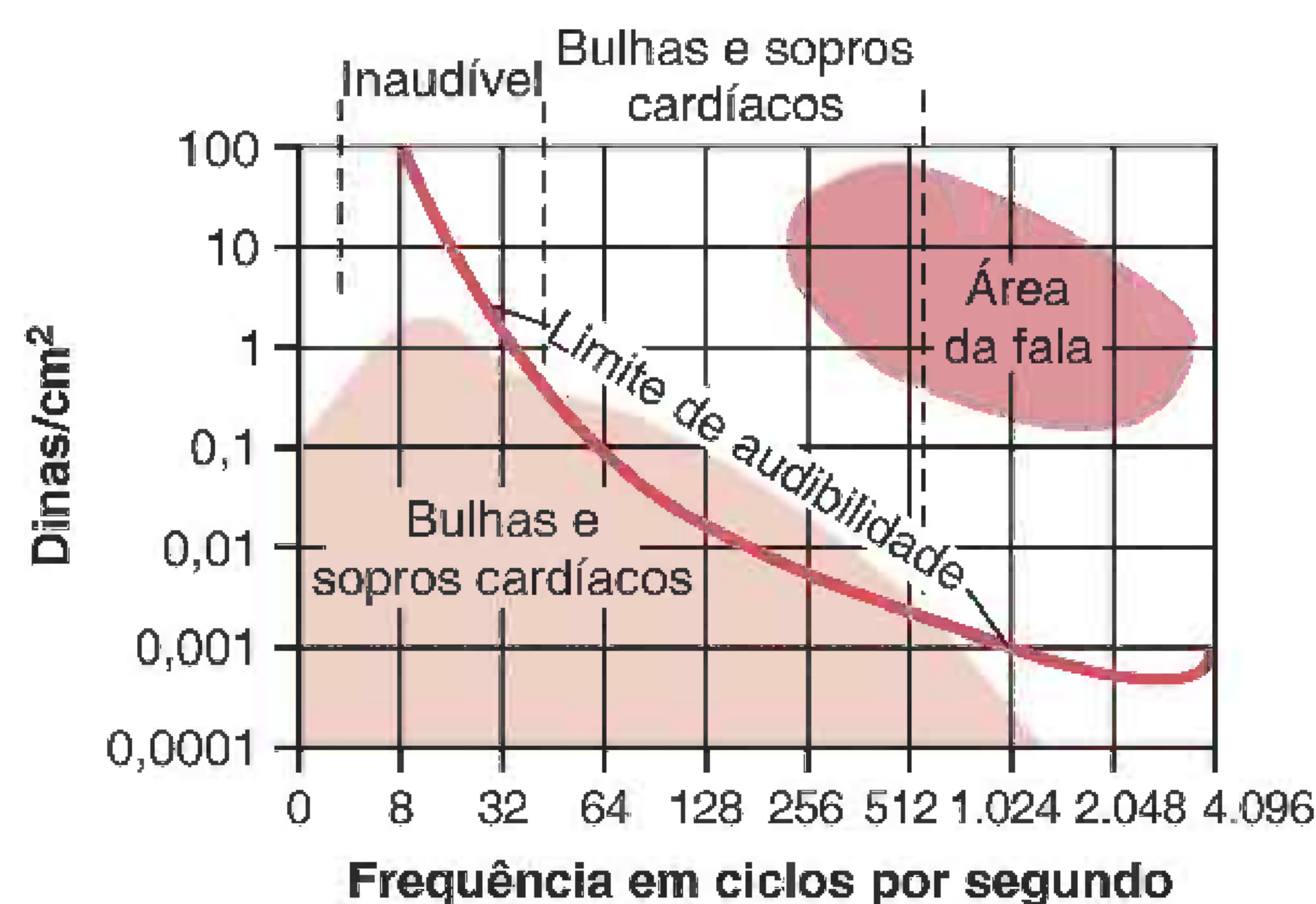



**Figura 23-1** Amplitude das vibrações de frequências diferentes nas bulhas cardíacas e nos sopros cardíacos com relação ao limite de audibilidade, mostrando que a amplitude dos sons que podem ser ouvidos se situa entre 40 e 520 ciclos/s. (Modificada de Butterworth JS, Chassin JL, McGrath JJ: Cardiac Auscultation, 2nd ed New York: Grune & Stratton, 1960.)

eletronicamente nos fonocardiogramas mesmo que não possam ser auscultadas.

A segunda bulha cardíaca tem normalmente frequência maior que a primeira por duas razões: (1) o retesamento das valvas semilunares, em comparação com o retesamento muito menor das valvas A-V, e (2) o maior coeficiente elástico das paredes arteriais retesadas que constituem as principais câmaras vibratórias para a segunda bulha, em comparação com as câmaras ventriculares menos elásticas e mais frouxas que formam o sistema vibratório para a primeira bulha cardíaca. O clínico utiliza essas diferenças para distinguir as características especiais das duas bulhas respectivas.

**Terceira Bulha Cardíaca.** Ocasionalmente, uma terceira bulha cardíaca ressonante e fraca é ouvida no início do *terço médio da diástole.* Explicação lógica, porém não comprovada, desse som é a oscilação do sangue para a frente e para trás entre as paredes dos ventrículos, iniciada pelo influxo de sangue dos átrios. Isso é análogo à água saindo da torneira para um saco de papel; a água entra reverberando para a frente e para trás entre as paredes do saco, causando sua vibração. Acredita-se que a razão da terceira bulha não ocorrer até o terço médio da diástole seja o fato de que, na parte inicial da diástole, os ventrículos não estão cheios o bastante para criar a pequena quantidade de tensão elástica necessária à reverberação. A frequência desse som é em geral tão baixa que não se pode ouvi-lo; contudo, ele pode muitas vezes ser registrado no fonocardiograma.

**Bulha Cardíaca Atrial (Quarta Bulha Cardíaca).** Uma bulha cardíaca atrial pode algumas vezes ser registrada no fonocardiograma, porém ela quase nunca pode ser auscultada devido às suas amplitudes e frequências muito baixas — em geral, 20 ciclos/s ou menos. Esse som ocorre quando os átrios se contraem, e presumivelmente é causado pelo influxo de sangue nos ventrículos que desencadeiam vibrações similares às da terceira bulha cardíaca.

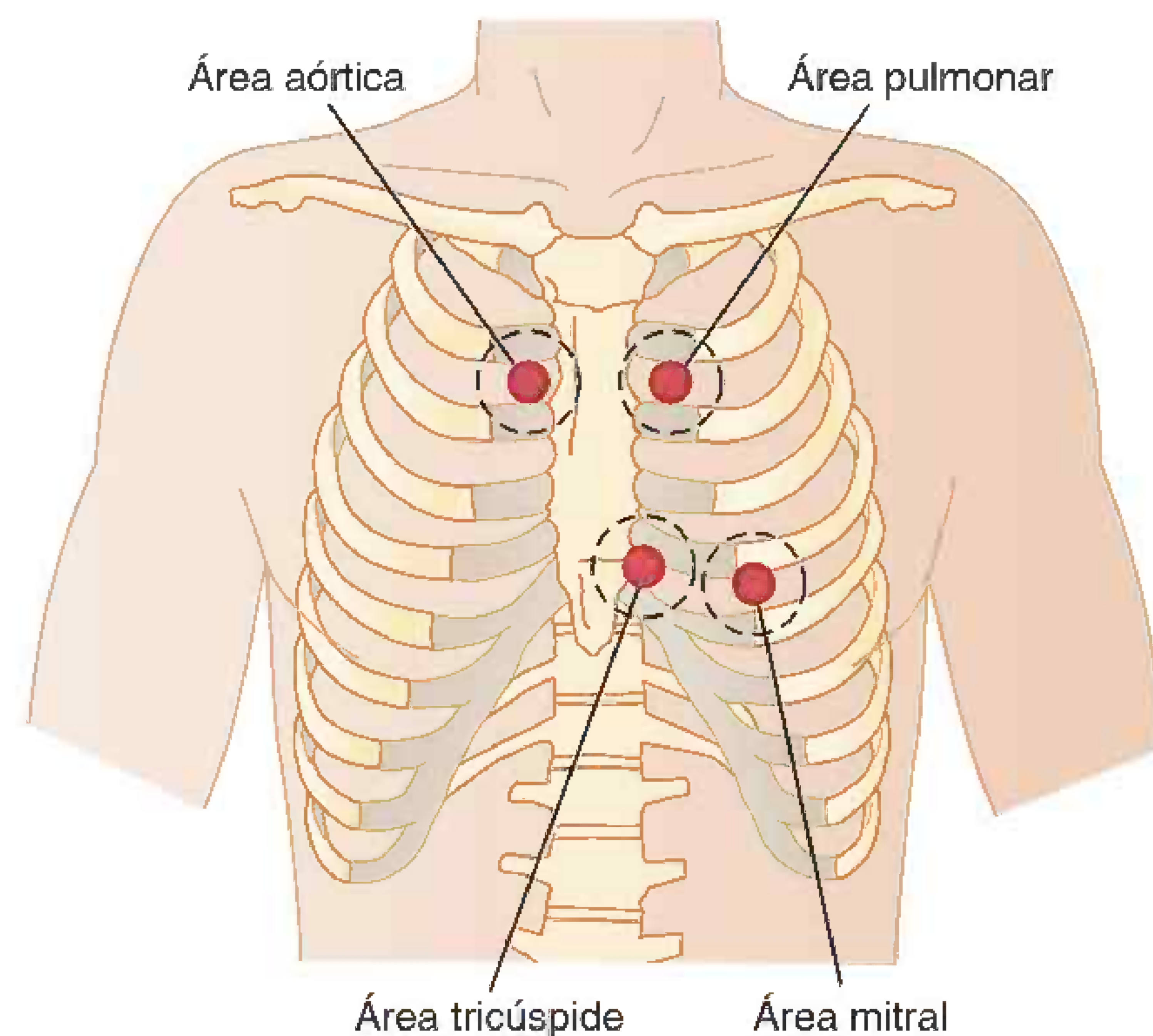



**Figura 23-2** Áreas do tórax das quais o som de cada valva é mais bem ouvido.

## Áreas da Superfície Torácica para Ausculta das Bulhas Cardíacas Normais

O ato de escutar os sons do corpo, em geral por meio de estetoscópio, é denominado *ausculta.* A Figura 23-2 mostra as áreas da parede torácica onde os diferentes sons cardíacos valvulares podem ser mais bem distinguidos. Ainda que os sons de todas as valvas possam ser ouvidos em todas essas áreas, o cardiologista distingue os sons das diferentes valvas por meio de processo de eliminação. Isto é, ele movimenta o estetoscópio de uma área para outra, observando a altura dos sons em diferentes áreas, e diferencia gradativamente os componentes sonoros de cada valva.

As áreas para ausculta das diferentes bulhas cardíacas não se situam diretamente sobre as próprias valvas. A área aórtica se situa acima, ao longo da aorta, devido à transmissão do som pela aorta, e a área pulmonar se situa também acima, ao longo da artéria pulmonar. A área tricúspide se situa sobre o ventrículo direito, e a área mitral sobre o ápice do ventrículo esquerdo, que é a porção cardíaca mais próxima da superfície do tórax; o coração está girado de modo que o restante do ventrículo esquerdo está mais posteriormente.

## Fonocardiograma

Se microfone especialmente projetado para detectar sons de baixa frequência for colocado sobre o tórax, as bulhas cardíacas podem ser amplificadas e registradas por sistema de registro com alta velocidade. Esse registro é denominado *fonocardiograma,* e as bulhas cardíacas aparecem como ondas, como mostradas esquematicamente na Figura 23-3. O registro A é um exemplo de bulhas cardíacas normais, mostrando as vibrações da primeira, segunda e terceira bulhas cardíacas e até mesmo a bulha atrial bastante fraca. Note que, de modo específico, a terceira bulha e a bulha atrial são cada uma roncos muito baixos. A ter-

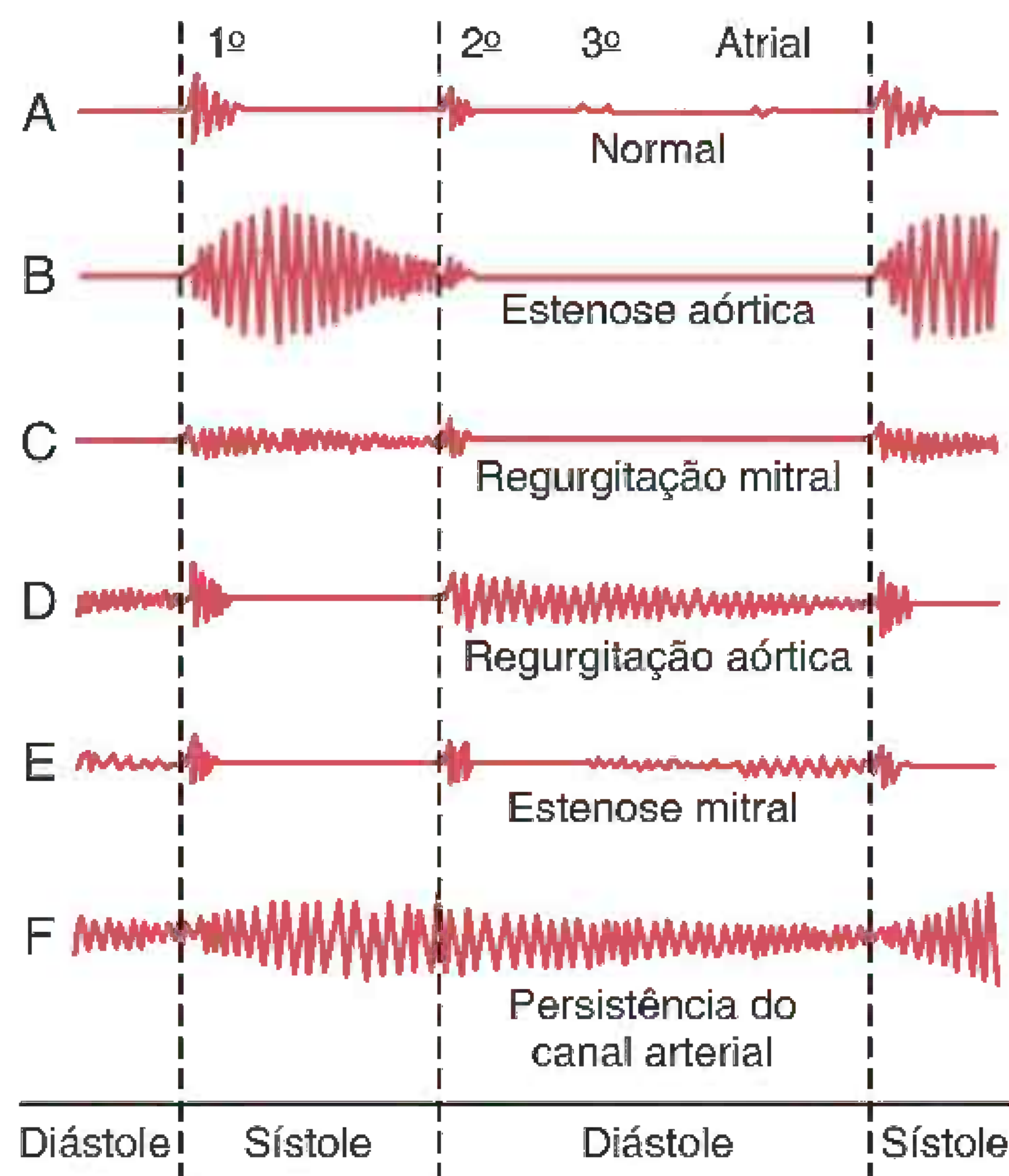



**Figura 23-3** Fonocardiogramas de corações normais e anormais.

ceira bulha cardíaca pode ser registrada somente em um terço à metade de todas as pessoas, e a bulha atrial pode ser registrada em talvez um quarto de todas as pessoas.

## Lesões Valvulares

### Lesões Valvulares Reumáticas

Sem dúvida alguma, o maior número de lesões valvulares resulta da *febre reumática*. A febre reumática é doença autoimune onde as valvas cardíacas têm probabilidade de ser lesadas ou destruídas. Ela geralmente é provocada pela toxina estreptocócica da seguinte maneira.

A sequência de eventos quase sempre começa por infecção estreptocócica preliminar, causada de forma específica por estreptococos hemolíticos do grupo A. Essas bactérias causam no início faringite (dor de garganta), escarlatina ou infecção do ouvido médio. Porém, os estreptococos também liberam várias proteínas diferentes, contra as quais o sistema reticuloendotelial das pessoas produz *anticorpos*. Os anticorpos reagem, não apenas com a proteína estreptocócica, mas também com outros tecidos proteicos do corpo, causando muitas vezes grave lesão imunológica. Essas reações continuam a ocorrer enquanto os anticorpos persistirem no sangue — por 1 ano ou mais.

A febre reumática produz lesões especialmente em certas áreas suscetíveis como as valvas cardíacas. O grau de lesão valvar cardíaca está diretamente correlacionado com a concentração e com a persistência dos anticorpos. Os princípios da imunidade, que se relacionam com esse tipo de reação, são discutidos no Capítulo 34, sendo observado no Capítulo 31 que a nefrite glomerular aguda dos rins tem base imunológica semelhante.

Na febre reumática, grandes lesões hemorrágicas, fibrinosas e bolhosas crescem ao longo das cordas inflamadas das valvas cardíacas. Como a valva mitral recebe mais trauma durante a ação valvular que qualquer outra valva, ela é a primeira a ser mais seriamente lesada, e a valva aórtica é a segunda a ser lesada com mais frequência. As valvas cardíacas direitas, as valvas tricúspide e pulmonar são afetadas em geral de forma muito menos grave, devido provavelmente aos estresses de baixa pressão que atuam sobre essas valvas serem leves, em comparação com os estresses de alta pressão que atuam sobre as valvas cardíacas esquerdas.

**Cicatrização das Valvas.** As lesões da febre reumática aguda ocorrem com frequência simultaneamente em folhetos valvares adjacentes de modo que as bordas desses folhetos ficam presas umas às outras. Dessa forma, em semanas, meses ou anos, as lesões se transformam em tecido cicatricial, fundindo permanentemente partes dos folhetos valvares adjacentes. Além disso, as bordas livres dos folhetos, que em condições normais são delgadas e livres para se mover, passam a ser muitas vezes massas sólidas e fibróticas.

A valva onde os folhetos aderem uns aos outros de forma tão extensa que o sangue não consegue fluir normalmente através dela é dita estar *estenosada*. Por outro lado, quando as margens valvares estão muito destruídas pelo tecido cicatricial, impedindo seu fechamento enquanto os ventrículos se contraem, ocorre *regurgitação* (refluxo) do sangue quando a valva deveria estar fechada. A estenose em geral não ocorre sem a coexistência de pelo menos algum grau de regurgitamento e vice-versa.

**Outras Causas das Lesões Valvulares.** A estenose ou a falta de um ou mais folhetos de uma valva também ocorre ocasionalmente como um *defeito congênito*. A ausência completa dos folhetos é rara; a *estenose congênita* é mais comum, como discutido adiante neste capítulo.

### Sopros Cardíacos Causados por Lesões Valvulares

Como mostrado nos fonocardiogramas da Figura 23-3, muitas bulhas cardíacas anormais conhecidas como "sopros cardíacos" ocorrem quando existem anormalidades das valvas, como as que se seguem.

**Sopro Sistólico da Estenose Aórtica.** Na estenose aórtica, o sangue é ejetado do ventrículo esquerdo através de apenas pequena abertura fibrosa da valva aórtica. Devido à resistência à ejeção, algumas vezes a pressão sanguínea no ventrículo esquerdo se eleva para 300 mmHg, enquanto a pressão na aorta ainda está normal. Dessa forma, surge um efeito de esguicho *durante a sístole*, com o sangue jorrando com velocidade enorme pela pequena abertura da valva. Isso provoca *grande turbulência* do sangue na raiz da aorta. O sangue turbulento, colidindo contra as paredes da aorta, provoca intensa vibração, e sopro de grande amplitude (veja registro B, Fig. 23-3) ocorre durante a sístole e é transmitido para toda a aorta torácica superior e mesmo para as grandes artérias do pescoço. Este som é áspero, e na estenose grave pode ser tão alto a ponto de ser ouvido a vários centímetros de distância do paciente. Além disso, as vibrações sonoras podem muitas vezes ser sentidas com

a mão na parte superior do tórax e na parte inferior do pescoço, fenômeno referido como "frêmito".

**Sopro Diastólico da Regurgitação Aórtica.** Na regurgitação aórtica, não é ouvido algum som anormal durante a sístole, mas *durante a diástole* o sangue reflui da aorta sob alta pressão para o ventrículo esquerdo, produzindo sopro "semelhante ao vento", com tom relativamente agudo de natureza sibilante, ouvido maximalmente sobre o ventrículo esquerdo (veja registro D, Fig. 23-3). Esse sopro resulta da *turbulência* do sangue jorrando de modo retrógrado para o sangue presente no ventrículo esquerdo diastólico sob baixa pressão.

**Sopro Sistólico da Regurgitação Mitral.** Na regurgitação mitral o sangue reflui pela valva mitral para o átrio esquerdo *durante a sístole*. Isso também produz um som sibilante "semelhante ao vento" (veja registro C, Fig. 23-3), similar ao da regurgitação aórtica, mas que ocorre durante a sístole em vez de na diástole. Ele é transmitido com mais intensidade para o átrio esquerdo. Todavia, o átrio esquerdo fica situado tão profundamente no tórax que é difícil escutar esse som de modo direto sobre o átrio. Consequentemente, o som da regurgitação mitral é transmitido para a parede torácica principalmente pelo ventrículo esquerdo até o ápice do coração.

**Sopro Diastólico da Estenose Mitral.** Na estenose mitral, o sangue passa com dificuldade do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo através da valva mitral estenosada, e como a pressão no átrio esquerdo raramente se eleva acima de 30 mmHg, não se desenvolve grande diferencial de pressão que force o sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo. Consequentemente, os sons anormais, ouvidos na estenose mitral (veja registro E, Fig. 23-3), são em geral fracos e de frequência muito baixa, de modo que a maioria do espectro sonoro está abaixo da extremidade de baixa frequência da audição humana.

Durante a parte inicial da diástole, o ventrículo esquerdo com valva mitral estenosada contém muito pouco sangue em seu interior e suas paredes estão tão frouxas que o sangue não reverbera de um lado para outro entre as paredes do ventrículo. Por essa razão, mesmo na estenose mitral grave nenhum sopro pode ser ouvido durante o primeiro terço da diástole. Dessa maneira, após seu enchimento parcial, o ventrículo é distendido em grau suficiente para que o sangue reverbere com aparecimento de sopro baixo e surdo.

**Fonocardiogramas dos Sopros Valvulares.** Os fonocardiogramas B, C, D e E da Figura 23-3 mostram respectivamente registros idealizados obtidos de pacientes com estenose aórtica, regurgitação mitral, regurgitação aórtica e estenose mitral. É óbvio, por esses fonocardiogramas, que a lesão da estenose aórtica causa o sopro mais baixo, e a lesão da estenose mitral causa o mais fraco. Os fonocardiogramas mostram como a intensidade dos sopros varia durante os diferentes trechos da sístole e da diástole, e a duração relativa de cada sopro também é evidente. Observe especialmente que os sopros da estenose aórtica e da regurgitação mitral ocorrem apenas durante a sístole, enquanto os sopros da regurgitação aórtica e da estenose mitral ocorrem apenas durante a diástole. Se o leitor não compreender essa sincronia, é necessário fazer revisão adicional até entendê-la.

## Dinâmica Circulatória Anormal nas Valvulopatias

### Dinâmica da Circulação na Estenose Aórtica e na Regurgitação Aórtica

Na *estenose aórtica*, o ventrículo esquerdo em contração falha em se esvaziar de modo adequado, enquanto na *regurgitação aórtica* o sangue flui retrogradamente para o ventrículo, vindo da aorta após o ventrículo já ter bombeado o sangue para a aorta. Por conseguinte, em qualquer um dos casos, o *volume efetivo do débito sistólico* cardíaco fica reduzido.

Ocorrem várias compensações importantes que podem diminuir a gravidade dos defeitos circulatórios. Algumas dessas compensações são as seguintes.

**Hipertrofia Ventricular Esquerda.** Tanto na estenose aórtica quanto na regurgitação aórtica, a musculatura ventricular esquerda se hipertrofia, devido ao aumento da carga do trabalho ventricular.

Na *regurgitação*, a câmara ventricular esquerda também aumenta para conter todo o sangue regurgitado da aorta. Algumas vezes, a massa muscular ventricular esquerda aumenta por quatro a cinco vezes, produzindo hipertrofia cardíaca esquerda.

Quando a valva aórtica estiver seriamente *estenosada*, o músculo hipertrofiado permite que o ventrículo esquerdo desenvolva pressão intraventricular de até 400 mmHg no pico sistólico.

Na regurgitação aórtica grave, algumas vezes o músculo hipertrofiado permite que o ventrículo esquerdo bombeie volume de débito sistólico maior que 250 mL, embora até três quartos desse sangue retornem ao ventrículo durante a diástole; somente um quarto flui pela aorta para o corpo.

**Aumento do Volume Sanguíneo.** Outro efeito que ajuda a compensar a diminuição do bombeamento efetivo pelo ventrículo esquerdo é o aumento do volume de sangue. Isso é resultado de (1) leve diminuição inicial na pressão arterial, mais (2) reflexos circulatórios periféricos induzidos por essa redução. Esses dois fatores em conjunto diminuem o débito renal de urina, fazendo com que o volume sanguíneo aumente e a pressão arterial média retorne ao normal. Além disso, a massa eritrocítica eventualmente aumenta devido ao leve grau de hipóxia tecidual.

O aumento do volume sanguíneo tende a aumentar o retorno venoso para o coração. Isso por sua vez faz com que o ventrículo esquerdo bombeie com força adicional, necessária para superar a dinâmica do bombeamento anormal.

### Falência Eventual do Ventrículo Esquerdo e Desenvolvimento de Edema Pulmonar

Nos estágios iniciais da estenose aórtica ou da regurgitação aórtica, a capacidade intrínseca do ventrículo esquerdo de se adaptar a cargas cada vez maiores impede anormalidades significativas da função circulatória no indivíduo em repouso, além do aumento do trabalho necessário do ventrículo esquerdo. Por conseguinte, graus consideráveis de estenose aórtica ou de regurgitação aórtica ocorrem muitas vezes antes que a pessoa saiba que tem cardiopatia grave (como pressão sistólica ventricular esquerda em repouso de até 200 mmHg, na estenose aórtica, ou volume do débito sistólico ventricular esquerdo de até o dobro do normal, na regurgitação aórtica).

Além do estágio crítico nessas lesões da valva aórtica, o ventrículo esquerdo não pode por fim acompanhar a demanda do trabalho. Como consequência, o ventrículo esquerdo se dilata e o débito cardíaco começa a cair; ao mesmo tempo, o sangue se acumula no átrio esquerdo e nos pulmões acima do ventrículo esquerdo em falência. A pressão atrial esquerda se eleva progressivamente, e com pressões acima de 25 mmHg a 40 mmHg de pressão média atrial esquerda ocorre edema grave nos pulmões, como discutido em detalhes no Capítulo 38.

### Dinâmica da Estenose Mitral e da Regurgitação Mitral

Na estenose mitral, o fluxo sanguíneo do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo é impedido, e na regurgitação mitral muito do sangue que fluiu para o ventrículo esquerdo durante a diástole reflui para o átrio esquerdo durante a sístole em vez de ser bombeado para a aorta. Portanto, quaisquer dessas condições reduzem o movimento efetivo de sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo.

**Edema Pulmonar na Valvulopatia Mitral.** O acúmulo de sangue no átrio esquerdo provoca aumento progressivo da pressão atrial esquerda, o que o resulta eventualmente no desenvolvimento de edema pulmonar grave. Na forma usual, não ocorre edema letal até que a pressão média atrial esquerda se eleve acima de 25 mmHg e ocasionalmente até 40 mmHg, porque a vasculatura linfática pulmonar aumenta muitas vezes e pode retirar líquido dos tecidos pulmonares com extrema rapidez.

**Aumento do Átrio Esquerdo e Fibrilação Atrial.** O aumento da pressão atrial esquerda na valvulopatia mitral causa aumento progressivo do átrio esquerdo, o que aumenta a distância que o impulso elétrico excitatório cardíaco deve percorrer na parede atrial. Essa via pode ficar eventualmente tão longa que predispõe ao desenvolvimento de *movimentos circulares* do sinal excitatório, como discutido no Capítulo 13. Por conseguinte, nos estágios finais da valvulopatia mitral especialmente na estenose mitral em geral ocorre fibrilação atrial. Isso reduz ainda mais a eficácia do bombeamento cardíaco, causando debilidade cardíaca ainda maior.

**Compensação na Valvulopatia Mitral Inicial.** Como ocorre também na valvulopatia aórtica e em muitos tipos de cardiopatia congênita, o volume do sangue aumenta na valvulopatia mitral devido principalmente à diminuição da excreção de líquido e de sal pelos rins. Esse aumento do volume sanguíneo aumenta o retorno venoso para o coração, ajudando assim a superar o efeito da debilidade cardíaca. Por conseguinte, após compensação, o débito cardíaco pode cair apenas minimamente até os estágios finais da valvulopatia mitral, mesmo que a pressão atrial esquerda esteja aumentando.

Enquanto a pressão atrial esquerda aumenta, o sangue começa a se acumular nos pulmões eventualmente por toda a extensão de volta à artéria pulmonar. Além disso, o edema incipiente dos pulmões causa constrição arteriolar pulmonar. Esses dois efeitos juntos aumentam a pressão arterial pulmonar sistólica e também a pressão ventricular direita, algumas vezes até 60 mmHg, que é mais que o dobro do valor normal. Isso por seu turno causa hipertrofia do lado direito do coração, o que compensa em parte o aumento de sua carga de trabalho.

### Dinâmica Circulatória durante o Exercício em Pacientes com Lesões Valvulares

Durante o exercício, grande quantidade de sangue venoso retorna ao coração vinda da circulação periférica. Por conseguinte, todas as anormalidades dinâmicas que ocorrem nos diferentes tipos de valvulopatia são bastante exacerbadas. Mesmo nas valvulopatias de pouca intensidade, nas quais os sintomas podem ser irreconhecíveis no repouso, muitas vezes sintomas graves aparecem durante o exercício intenso. Por exemplo, nos pacientes com lesões da válvula aórtica, o exercício pode causar insuficiência ventricular esquerda aguda, seguida de *edema pulmonar agudo*. Além disso, nos pacientes com doença mitral, o exercício pode causar acúmulo acentuado de sangue nos pulmões, que pode levar à formação de edema pulmonar grave ou até mesmo letal dentro de 10 minutos.

Mesmo em alguns casos leves a moderados de valvulopatia, a *reserva cardíaca* do paciente diminui em proporção à gravidade da disfunção valvular. Isto é, o débito cardíaco não aumenta como deveria durante o exercício. Como resultado, os músculos do corpo se fatigam rapidamente devido ao pouco aumento do fluxo sanguíneo muscular.

## Dinâmica Circulatória Anormal nos Defeitos Cardíacos Congênitos

Ocasionalmente, o coração ou seus vasos sanguíneos associados são malformados durante a vida fetal; o defeito é referido como *anomalia congênita*. Existem três tipos principais de anomalias congênitas do coração e de seus vasos associados: (1) *estenose* do canal do fluxo sanguíneo em algum ponto no coração ou em grande vaso

estreitamente associado; (2) anomalia que permite que o sangue reflua do lado esquerdo do coração ou da aorta para o lado direito do coração ou para a artéria pulmonar, reduzindo desse modo o fluxo pela circulação sistêmica, referida como *derivação* (shunt) *esquerda-direita*; e (3) anomalia que permite que o sangue flua diretamente do lado direito para o lado esquerdo do coração, reduzindo assim o fluxo pelos pulmões — referida como *derivação (shunt) direita-esquerda*.

Os efeitos das diferentes lesões estenóticas são facilmente compreendidos. Por exemplo, a *estenose congênita da valva aórtica* resulta nos mesmos efeitos dinâmicos que a estenose da valva aórtica causada por outras lesões valvulares, ou seja, tendência para desenvolver edema pulmonar grave e débito cardíaco reduzido.

Outro tipo de estenose congênita é a *coarctação da aorta*, que ocorre muitas vezes próxima ao nível do diafragma. Isso faz com que a pressão arterial, na parte superior do corpo (acima do nível da coarctação), seja muito maior que a pressão na parte inferior do corpo, devido à grande resistência ao fluxo sanguíneo pela coarctação na parte inferior do corpo; parte do sangue deve fluir em torno da coarctação por pequenas artérias colaterais, como discutido no Capítulo 19.

## Persistência do Canal Arterial — Derivação Esquerda-Direita

Durante a vida fetal, os pulmões ficam colapsados, e a compressão elástica dos pulmões que mantém os alvéolos colapsados conserva a maior parte dos vasos sanguíneos pulmonares também colapsados. Assim, a resistência ao fluxo sanguíneo pelos pulmões é tão grande que a pressão arterial pulmonar é alta no feto. Além disso, devido à baixa resistência do fluxo sanguíneo da aorta pelos grandes vasos placentários, a pressão na aorta do feto é menor que a normal — na prática, menor que na artéria pulmonar. Isso faz com que quase todo o sangue arterial pulmonar flua por uma artéria especial presente no feto que conecta a artéria pulmonar à aorta (Fig. 23-4), denominada *canal arterial*, criando assim via que não passa pelos pulmões. Essa artéria permite a recirculação imediata do sangue pelas artérias sistêmicas do feto sem que o sangue passe pelos pulmões. Essa falta de fluxo sanguíneo pelos pulmões não é prejudicial ao feto, pois o sangue é oxigenado na placenta.

**Fechamento do Canal Arterial após o Nascimento.** Imediatamente após o nascimento, o lactente começa a respirar, os pulmões inflam; não apenas os alvéolos se enchem com ar, mas também a resistência ao fluxo sanguíneo pela árvore vascular pulmonar diminui de modo muito acentuado, permitindo que a pressão arterial pulmonar se eleve devido à interrupção repentina do fluxo sanguíneo da aorta pela placenta. Dessa forma, a pressão na artéria pulmonar cai, enquanto aumenta na aorta. Como resultado, o fluxo sanguíneo pelo canal arterial cessa de forma abrupta ao nascimento, e de fato o sangue começa a refluir pelo canal arterial da aorta para a artéria pulmonar. Esse novo estado de refluxo do sangue faz com que o canal arterial seja ocluído em poucas horas a poucos dias na maioria dos lactentes, de modo que o fluxo sanguíneo pelo canal arterial não persiste. Acredita-se que o canal se feche porque a concentração de oxigênio do sangue aórtico que passa a fluir por ele seja cerca de duas vezes maior que a do sangue que flui da artéria pulmonar para o canal arterial durante a vida fetal. Presumivelmente, o oxigênio provoca a contração do músculo na parede do canal arterial. Isto é discutido em mais detalhes no Capítulo 83.

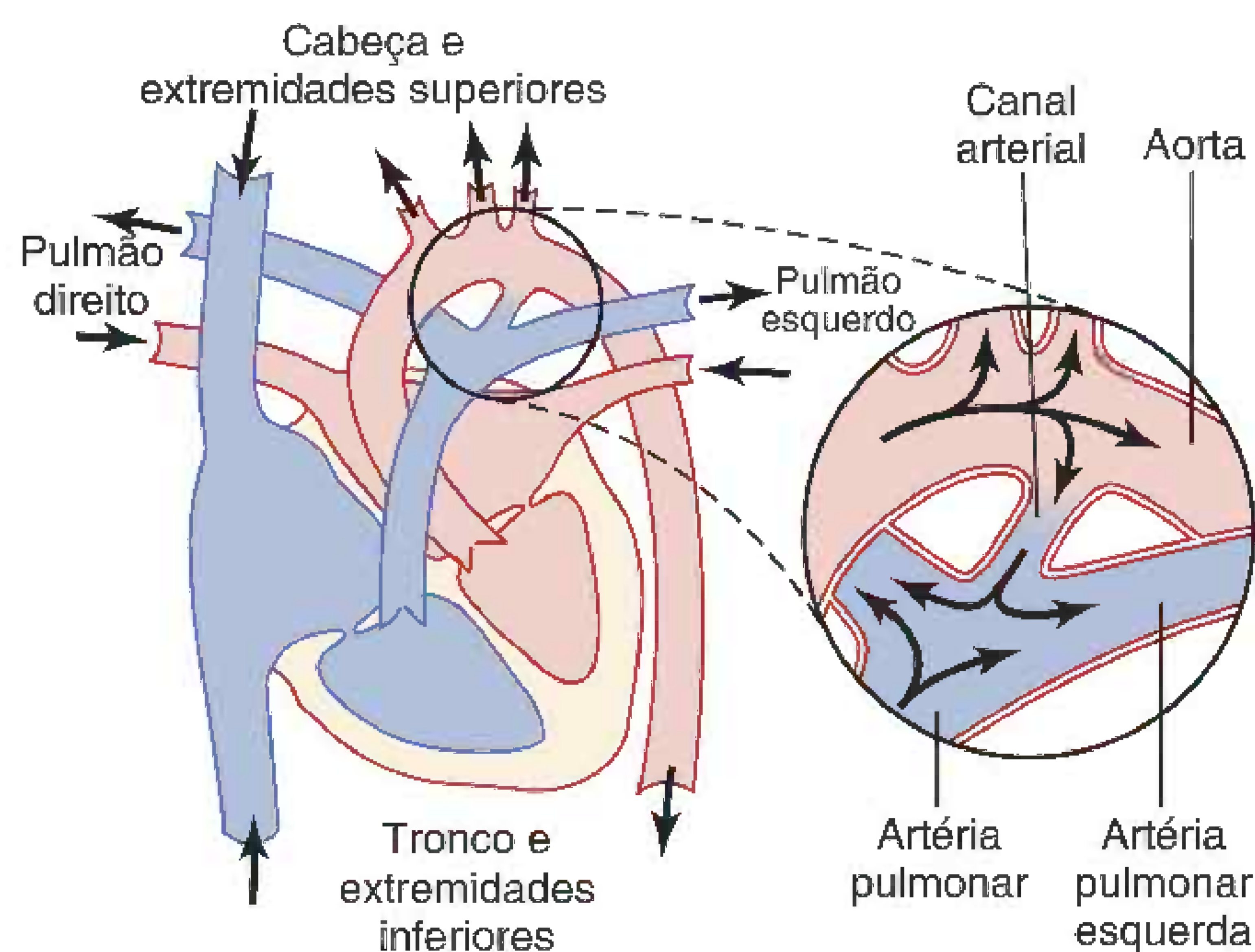



**Figura 23-4** Persistência do canal arterial, mostrando, pela intensidade da cor azul, que o sangue venoso escuro se altera no sangue oxigenado em diferentes pontos na circulação. O diagrama da direita mostra o fluxo retrógrado de sangue da aorta para a artéria pulmonar, e, depois, pelos pulmões, na segunda vez.

Infelizmente, em cerca de um em cada 5.500 neonatos, o canal arterial não se fecha causando a condição referida como *persistência do canal arterial*, mostrada na Figura 23-4.

**Dinâmica da Circulação com Persistência do Canal Arterial.** Durante os primeiros meses da vida do lactente, a persistência do canal arterial em geral não produz nenhuma anormalidade funcional grave. Porém, enquanto a criança cresce, ocorre aumento progressivo do diferencial entre a alta pressão na aorta e a menor pressão na artéria pulmonar, com aumento correspondente do refluxo de sangue da aorta para a artéria pulmonar. Além disso, a pressão sanguínea aórtica alta faz com que, em geral, o diâmetro do canal parcialmente aberto aumente com o tempo, tornando a condição cada vez pior.

**Recirculação pelos Pulmões.** Na criança de mais idade, com persistência do canal arterial, metade a dois terços do sangue aórtico refluem por esse canal para a artéria pulmonar, e a seguir pelos pulmões, e por fim voltando ao ventrículo esquerdo e aorta, passando pelos pulmões e pelo lado esquerdo do coração duas ou mais vezes a cada passada pela circulação sistêmica. Essas pessoas *não apresentam cianose a não ser na fase mais avançada da vida, quando ocorre insuficiência cardíaca ou conges-*

*tão pulmonar*. De fato, no início da vida, o sangue arterial é muitas vezes mais bem oxigenado que o normal, devido ao número adicional de passagens pelos pulmões.

**Reservas Cardíaca e Respiratória Diminuídas.** Os principais efeitos da persistência do canal arterial sobre o paciente são as diminuições das reservas cardíaca e respiratória. O ventrículo esquerdo está bombeando aproximadamente duas ou mais vezes o débito cardíaco normal, e o máximo que ele pode bombear após hipertrofia cardíaca é cerca de quatro a sete vezes o normal. Por conseguinte, durante o exercício o fluxo sanguíneo efetivo pelo restante do corpo nunca pode aumentar até os níveis necessários pela atividade vigorosa. Mesmo com o exercício moderadamente vigoroso, é provável que o indivíduo se sinta fraco, podendo até mesmo desmaiar por causa da insuficiência cardíaca momentânea.

As altas pressões nos vasos pulmonares causadas pelo excesso de fluxo pelos pulmões muitas vezes levam à congestão pulmonar e ao edema pulmonar. Como resultado da carga excessiva sobre o coração e de modo especial devido à congestão pulmonar tornar-se progressivamente mais grave com a idade, a maioria dos pacientes com persistência do canal arterial não corrigida morre de cardiopatia entre os 20 e 40 anos de idade.

**Bulhas Cardíacas: Sopro de Máquina.** No recém-nascido com persistência do canal arterial, ocasionalmente nenhum som cardíaco anormal é ouvido devido à quantidade do fluxo reverso de sangue pelo canal arterial poder ser insuficiente para causar sopro cardíaco. Porém, enquanto a criança cresce, alcançando a idade de 1 a 3 anos, sopro sibilante e áspero começa a ser ouvido na área da artéria pulmonar do tórax, como mostrado no registro F da Figura 23-3. Esse som é muito mais intenso durante a sístole, quando a pressão aórtica é alta, e muito menos intenso durante a diástole, quando a pressão aórtica cai para níveis baixos, de modo que o sopro aumenta e diminui a cada batimento do coração, criando o denominado *sopro de máquina*.

**Tratamento Cirúrgico.** O tratamento cirúrgico da persistência do canal arterial é extremamente simples; é preciso somente ligar o canal persistente ou dividi-lo, e a seguir fechar as duas extremidades. Na prática, essa foi uma das primeiras cirurgias cardíacas realizadas com sucesso.

## Tetralogia de Fallot — Derivação Direita-Esquerda

A tetralogia de Fallot é mostrada na Figura 23-5; ela é a causa mais comum de "bebês azuis". A maior parte do sangue não passa pelos pulmões, de modo que o sangue aórtico é em sua maior parte sangue venoso não oxigenado. Nessa condição, quatro anormalidades do coração ocorrem simultaneamente:

1. A aorta origina-se do ventrículo direito em vez do esquerdo, ou se sobrepõe a orifício no septo, como mostrado na Figura 23-5, recebendo sangue de ambos os ventrículos.

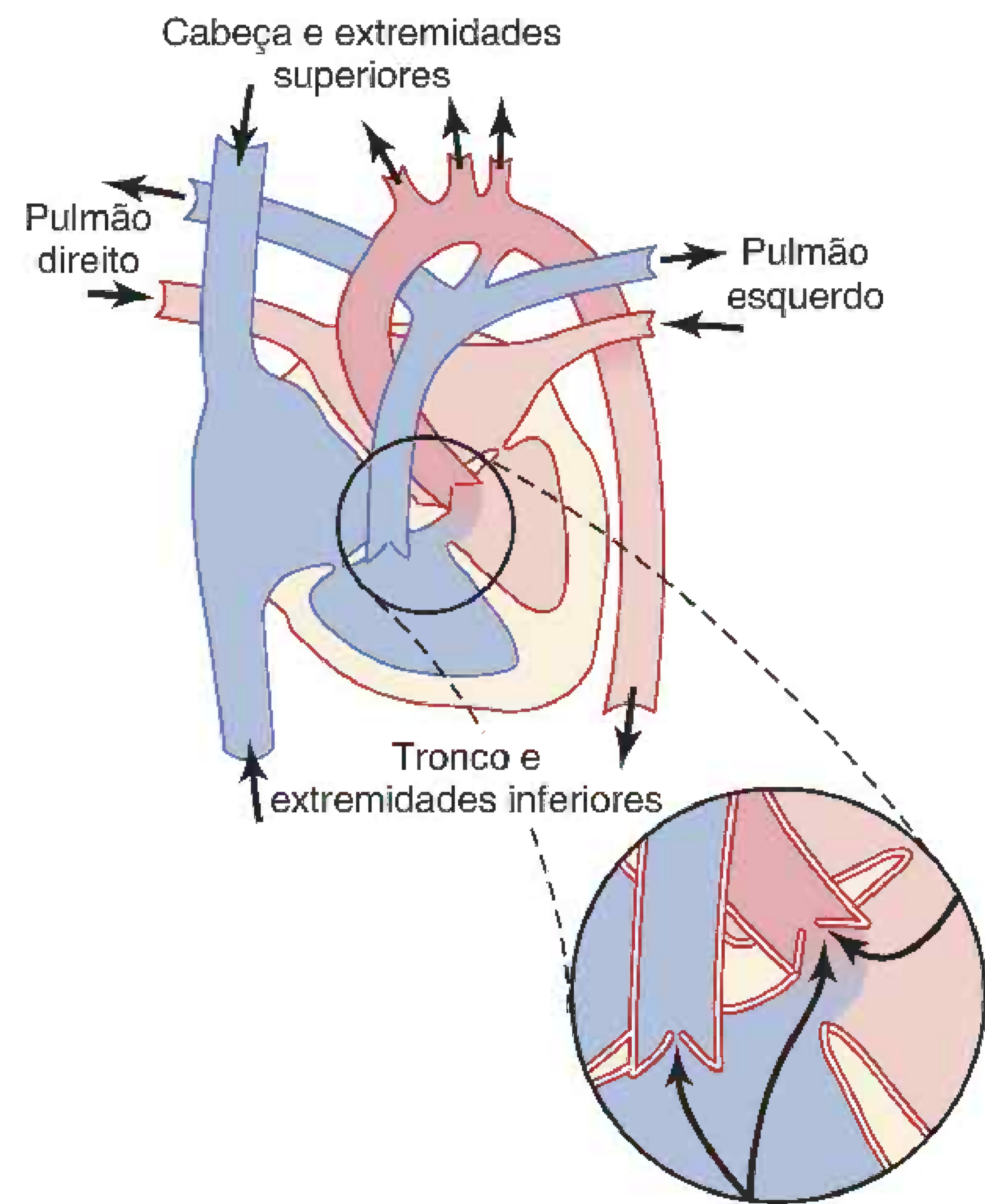



**Figura 23-5** Tetralogia de Fallot mostrando, pela intensidade da cor azul, que a maior parte do sangue venoso escuro é desviada do ventrículo esquerdo para a aorta, sem passar pelos pulmões.

2. A artéria pulmonar é estenosada, de modo que quantidades de sangue muito inferiores às normais passam do ventrículo direito para os pulmões; em vez disso, a maior parte do sangue passa diretamente para a aorta, desviando-se assim dos pulmões.
3. O sangue do ventrículo esquerdo flui pelo orifício do septo ventricular para o ventrículo direito, e a seguir para a aorta ou então diretamente para a aorta sobreposta a esse orifício.
4. Como o lado direito do coração deve bombear grandes quantidades de sangue contra a alta pressão na aorta, sua musculatura é muito desenvolvida, causando aumento no ventrículo direito.

**Dinâmica Circulatória Anormal.** É prontamente aparente que a principal dificuldade fisiológica causada pela tetralogia de Fallot é a derivação do sangue que passa pelos pulmões sem ser oxigenado. Até 75% do sangue venoso que retorna ao coração passa diretamente do ventrículo direito para a aorta sem ser oxigenado.

O diagnóstico da tetralogia de Fallot é baseado geralmente (1) no fato de que a pele do lactente está *cianótica* (azul); (2) na medida da alta pressão sistólica no ventrículo direito, registrada por meio de cateter; (3) em alterações características do perfil radiológico do coração, mostrando aumento do ventrículo direito; e (4) em angiogramas (radiografias) mostrando fluxo sanguíneo anormal através do orifício do septo interventricular e na aorta sobreposta a ele, porém com fluxo bem menor pela artéria pulmonar estenosada.

**Tratamento Cirúrgico.** A tetralogia de Fallot pode usualmente ser tratada com sucesso pela cirurgia. A cirurgia comum é abrir a estenose pulmonar, fechar o defeito do septo e reconstruir a via de fluxo na aorta. Quando a cirurgia é bem-sucedida, a expectativa de vida média aumenta de apenas 3 a 4 anos para 50 anos ou mais.

### Causas das Anomalias Congênitas

As doenças cardíacas congênitas não são incomuns, ocorrendo em cerca de 8 de cada 1.000 nascidos vivos. Uma das causas mais comuns de defeitos cardíacos congênitos é a infecção viral na mãe, durante o primeiro trimestre de gravidez, quando o coração fetal está sendo formado. Os defeitos são particularmente propensos a se desenvolver quando a mãe expectante contrai rubéola; dessa forma, os obstetras aconselham muitas vezes a interrupção da gravidez se a rubéola ocorrer no primeiro trimestre.

Alguns defeitos congênitos do coração são hereditários, pois o mesmo defeito é observado em gêmeos idênticos como também em gerações sucessivas. Os filhos de pacientes tratados cirurgicamente para cardiopatias congênitas têm aproximadamente 10 vezes mais probabilidade de apresentar cardiopatia congênita que outras crianças. Os defeitos congênitos do coração também são muitas vezes associados a outros defeitos congênitos do corpo da criança.

## Utilização da Circulação Extracorpórea durante Cirurgias Cardíacas

É quase impossível reparar defeitos intracardíacos por meios cirúrgicos enquanto o coração ainda estiver bombeando. Por conseguinte, muitos tipos de *máquinas coração-pulmão* artificiais foram desenvolvidas para assumir o lugar do coração e dos pulmões durante o curso dessas cirurgias. Tal sistema é referido como *circulação extracorpórea*. O sistema consiste principalmente em uma bomba e aparelho de oxigenação. Quase todos os tipos de bomba que não produzam hemólise do sangue parecem ser apropriados.

Os métodos usados para oxigenar o sangue incluem (1) borbulhar oxigênio pelo sangue e remover as bolhas do sangue antes de introduzi-lo novamente no paciente, (2) fazer o sangue gotejar sobre as superfícies de folhas plásticas na presença de oxigênio, (3) passar o sangue sobre as superfícies de discos giratórios, ou (4) passar o sangue entre membranas delgadas ou por tubos delgados que sejam permeáveis ao oxigênio e ao dióxido de carbono.

Os diferentes sistemas defrontam-se com muitas dificuldades, incluindo a hemólise do sangue, o desenvolvimento de pequenos coágulos no sangue, a probabilidade de pequenas bolhas de oxigênio ou pequenos êmbolos de agente antiespumante passando para as artérias do paciente, a necessidade de grande quantidade de sangue para preparar todo o sistema, a falha em trocar quantidades adequadas de oxigênio e a necessidade de utilizar heparina para impedir a coagulação do sangue no sistema extracorpóreo. A heparina também interfere com a hemostasia adequada durante o procedimento cirúrgico. Todavia, a despeito dessas dificuldades nas mãos de especialistas os pacientes podem ser mantidos vivos em máquinas coração-pulmão artificiais por muitas horas, enquanto as operações são realizadas no interior do coração.

## Hipertrofia Cardíaca nas Cardiopatias Valvulares e Congênitas

A hipertrofia do músculo cardíaco é um dos mecanismos mais importantes pelos quais o coração se adapta a cargas aumentadas de trabalho, sejam essas cargas causadas pelo aumento de pressão contra a qual o músculo cardíaco deve se contrair ou pelo aumento do débito cardíaco que deve ser bombeado. Alguns clínicos acreditam que o aumento da força de contração do músculo cardíaco cause a hipertrofia; outros acreditam que o aumento da intensidade metabólica do músculo seja o estímulo primário. Independente de quais desses esteja correto, pode-se calcular aproximadamente quanta hipertrofia ocorrerá em cada câmara cardíaca pela multiplicação do débito ventricular pela pressão contra a qual o ventrículo deve trabalhar com ênfase na pressão. Dessa forma, ocorre hipertrofia na maior parte das valvulopatias e cardiopatias congênitas, fazendo com que algumas vezes o coração pese até 800 gramas, em vez do peso normal de 300 gramas.

**Efeitos Prejudiciais dos Estágios Finais de Hipertrofia Cardíaca.** Apesar de a causa mais comum da hipertrofia cardíaca ser a hipertensão, quase todas as formas de distúrbios cardíacos, incluindo distúrbio valvular e congênito, podem estimular o aumento do coração.

Hipertrofia cardíaca "fisiológica" é geralmente considerada como uma resposta compensatória do coração em aumentar a carga de trabalho e é habitualmente benéfica para a manutenção do débito cardíaco em face de anormalidades que prejudiquem a eficácia do coração como uma bomba. Entretanto, graus extremos de hipertrofia podem levar à falência cardíaca. Uma das razões para isso é que a vasculatura coronariana tipicamente não aumenta na mesma extensão do aumento da massa de músculo cardíaco. A segunda razão é que a fibrose geralmente se desenvolve no músculo, especialmente no músculo subendocardíaco, onde o fluxo sanguíneo coronariano é pobre com o tecido fibroso substituindo fibras musculares em degeneração. Devido ao aumento desproporcional da massa muscular em relação ao fluxo sanguíneo coronariano, uma isquemia relativa pode se desenvolver à medida que a hipertrofia do músculo cardíaco e a insuficiência do fluxo sanguíneo coronariano podem suceder. A dor anginal é então um acompanhante frequente da hipertrofia cardíaca, associada a distúrbios cardíacos

valvulares e congênitos. O aumento do coração está associado também com um maior risco de arritmias que por sua vez pode levar a um prejuízo adicional da função cardíaca e morte súbita devido à fibrilação.

## Referências


Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U: Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 106:1312, 2002.

Carabello BA: The current therapy for mitral regurgitation, *J Am Coll Cardiol* 52:319, 2008.

Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, et al: Management of asymptomatic severe aortic stenosis, *J Am Coll Cardiol* 52:1279, 2008.

Dorn GW 2nd: The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy, *Hypertension* 49:962, 2007.

Hoffman JI, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease, *J Am Coll Cardiol* 39:1890, 2002.

Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al: Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics, *Circulation* 115:2995, 2007.

Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review, *JAMA* 287:1308, 2002.

McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 4:240, 2004.

Nishimura RA, Holmes DR Jr: Clinical practice: hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *N Engl J Med* 350:1320, 2004.

Reimold SC, Rutherford JD: Clinical practice: valvular heart disease in pregnancy, *N Engl J Med* 349:52, 2003.

Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions, *Circulation* 117:1228, 2008.

Schoen FJ: Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering, *Circulation* 118:1864, 2008.

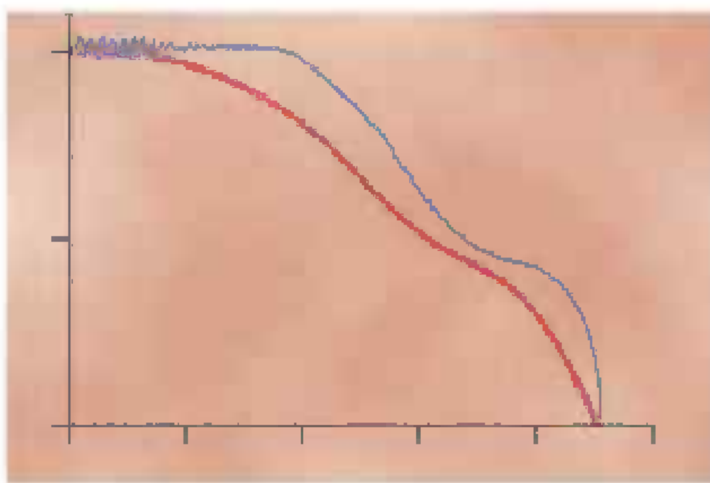
Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: shunt lesions, *Circulation* 117:1090, 2008.

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: complex congenital heart disease, *Circulation* 117:1340, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 24

# Choque Circulatório e Fisiologia do seu Tratamento



*Choque circulatório* significa fluxo sanguíneo inadequado generalizado pelo corpo, na extensão em que os tecidos corporais são danificados, especialmente em decorrência do suprimento deficiente de oxigênio e de outros nutrientes para as células teciduais. Mesmo o próprio sistema cardiovascular — a musculatura cardíaca, as paredes dos vasos sanguíneos, o sistema vasomotor e outros componentes da circulação — começa a se deteriorar, de modo que o choque uma vez iniciado está propenso a ficar progressivamente pior.

## Causas Fisiológicas do Choque

### Choque Circulatório Causado pela Diminuição do Débito Cardíaco

O choque resulta em geral de débito cardíaco inadequado. Por conseguinte, qualquer condição que reduza o débito cardíaco abaixo do normal levará provavelmente ao choque circulatório. Dois tipos de fatores podem reduzir de forma muito acentuada o débito cardíaco:

1. *Anormalidades cardíacas que diminuem a capacidade do coração de bombear sangue.* Incluem especialmente o infarto do miocárdio, mas também estados tóxicos do coração, disfunção grave das valvas cardíacas, arritmias cardíacas, além de outras condições. O choque circulatório que resulta da capacidade diminuída de bombeamento cardíaco é denominado *choque cardiogênico.* Ele é discutido em detalhes no Capítulo 22, onde é apontado que mais de 70% das pessoas que desenvolvem choque cardiogênico não sobrevivem.
2. *Fatores que diminuem o retorno venoso* também diminuem o débito cardíaco porque o coração não pode bombear sangue que não flua para ele. A causa mais comum da diminuição do retorno venoso é a *diminuição do volume sanguíneo*, porém o retorno venoso também pode ser reduzido como resultado da *diminuição do tônus vascular*, especialmente dos reservatórios de sangue venoso, ou *obstrução ao fluxo sanguíneo*, em algum ponto na circulação, de forma particular na via de retorno venoso ao coração.

### Choque Circulatório Que Ocorre sem Diminuição do Débito Cardíaco

Ocasionalmente, o débito cardíaco está normal ou até mesmo maior que o normal, ainda que a pessoa esteja em choque circulatório. Essa condição pode resultar de (1) *metabolismo excessivo do corpo, de modo que mesmo o débito cardíaco normal seja inadequado*, ou (2) *padrões de perfusão tecidual anormal, de modo que a maior parte do débito cardíaco esteja passando por vasos sanguíneos que não os que suprem os tecidos locais com nutrientes.*

As causas específicas do choque são discutidas adiante, neste capítulo. Por enquanto, é importante notar que todas elas levam à *distribuição inadequada de nutrientes para os tecidos e para os órgãos críticos, resultando também na inadequada remoção dos produtos de excreção celular desses tecidos e órgãos.*

### O que Acontece com a Pressão Arterial no Choque Circulatório?

Na opinião de muitos clínicos, o nível da pressão arterial é a principal medida de adequação da função circulatória. Todavia, a pressão arterial pode muitas vezes ser seriamente ilusória. De vez em quando, a pessoa pode estar em choque e ainda apresentar pressão arterial quase normal, devido aos potentes reflexos nervosos que impedem a queda da pressão. Em outras vezes, a pressão arterial pode cair até a metade da normal, porém a pessoa ainda mantém perfusão tecidual normal e não está em choque.

Na maioria dos tipos de choque, especialmente no choque causado por perda grave de sangue, a pressão sanguínea arterial diminui ao mesmo tempo em que o débito cardíaco diminui, embora usualmente não o faça de modo tão intenso.

### Deterioração Tecidual É o Resultado Final do Choque Circulatório, Independente da Causa

Uma vez que o choque circulatório atinja um estado crítico de gravidade, independentemente de sua causa ini-

cial, *o próprio choque produz mais choque*. Isto é, o fluxo sanguíneo inadequado faz com que os tecidos corporais comecem a se deteriorar, incluindo o coração e o próprio sistema circulatório. Isso provoca diminuição ainda maior do débito cardíaco, seguindo-se círculo vicioso, com aumento progressivo do choque circulatório, perfusão tecidual menos adequada, mais choque, e assim por diante, até a morte. É nesse estágio tardio do choque circulatório que estamos especialmente interessados, pois o tratamento fisiológico apropriado pode muitas vezes reverter o rápido declínio para a morte.

## Estágios do Choque

Como as características do choque circulatório se modificam segundo os diferentes graus de gravidade, o choque é dividido nos seguintes estágios principais:

1. *Estágio não progressivo* (algumas vezes denominado de *estágio compensado*), no qual os mecanismos compensatórios da circulação normal causam eventualmente recuperação completa sem ajuda de terapia externa.
2. *Estágio progressivo*, no qual, sem terapia, o choque torna-se progressiva e continuamente pior até a morte.
3. *Estágio irreversível*, no qual o choque progrediu a tal grau que todas as formas de terapia conhecida são inadequadas para salvar a vida da pessoa, mesmo que no momento ela ainda esteja viva.

Agora vamos discutir os estágios do choque circulatório causado pela diminuição do volume sanguíneo, que ilustram os princípios básicos. A seguir, vamos considerar as características especiais do choque iniciado por outras causas.

# Choque Causado por Hipovolemia — Choque Hemorrágico

*Hipovolemia* significa redução do volume sanguíneo. A hemorragia é a causa mais comum de choque hipovolêmico. A hemorragia *diminui a pressão de enchimento da circulação* e como consequência diminui o retorno venoso. Como resultado, o débito cardíaco cai abaixo do normal e pode sobrevir o choque.

## Relação do Volume do Sangramento com o Débito Cardíaco e a Pressão Arterial

A Figura 24-1 mostra os efeitos aproximados, sobre o débito cardíaco e a pressão arterial, da remoção do sangue do sistema circulatório por período de cerca de 30 minutos. Cerca de 10% do volume total do sangue podem ser removidos sem produzir algum efeito sobre a pressão arterial ou sobre o débito cardíaco, porém a maior perda de sangue diminui em geral primeiramente o débito cardíaco e, a seguir, a pressão arterial, ambos caindo a zero quando cerca de 40% a 45% do volume total de sangue tiverem sido removidos.

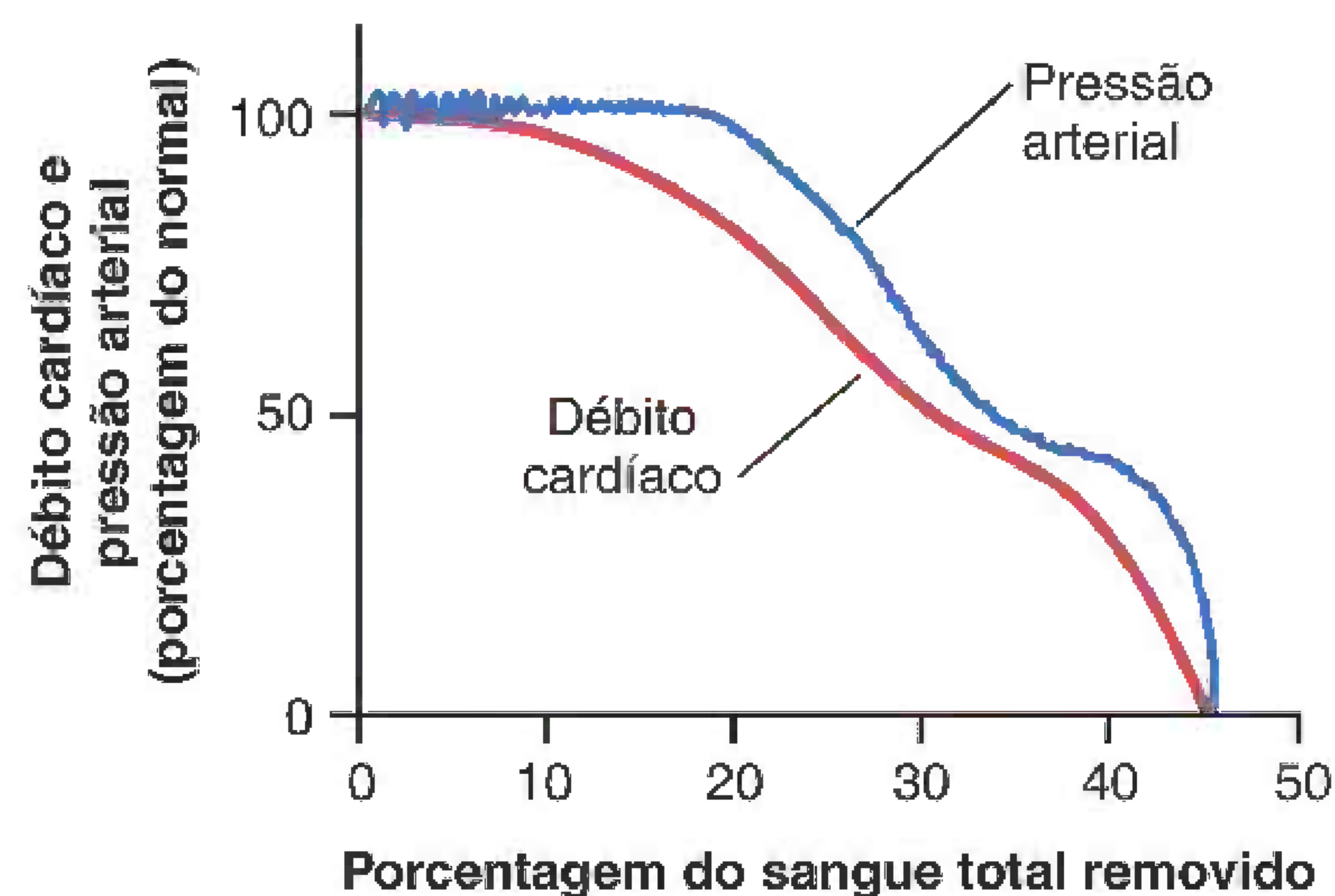



**Figura 24-1** Efeito da hemorragia sobre o débito cardíaco e a pressão arterial.

**Compensações pelos Reflexos Simpáticos do Choque — Seu Valor Especial para a Manutenção da Pressão Arterial.** A diminuição da pressão arterial após hemorragia, que também diminui as pressões das artérias e nas veias pulmonares no tórax, desencadeia potentes reflexos simpáticos (iniciados em grande parte pelos barorreceptores arteriais e outros receptores de estiramento vasculares, como explicados no Capítulo 18). Esses reflexos estimulam o sistema vasoconstritor simpático na maioria dos tecidos do corpo, resultando em três efeitos importantes: (1) As arteríolas se contraem na maior parte da circulação sistêmica, aumentando assim a resistência periférica total. (2) As veias e os reservatórios venosos se contraem, ajudando desse modo a manter o retorno venoso adequado, apesar da diminuição do volume sanguíneo. (3) A atividade cardíaca aumenta acentuadamente, aumentando a frequência cardíaca por vezes do valor normal de 72 batimentos/min para até 160 a 180 batimentos/min.

**Valor dos Reflexos Nervosos Simpáticos.** Na ausência dos reflexos simpáticos, somente 15% a 20% do volume sanguíneo podem ser removidos por período de 30 minutos antes que a pessoa morra; isso contrasta com a perda de 30% a 40% do volume sanguíneo que a pessoa pode suportar quando os reflexos estão intactos. Por conseguinte, os reflexos ampliam o volume da perda de sangue que pode ocorrer, sem causar morte por período aproximado do dobro do tempo que é possível em sua ausência.

**Maior Efeito dos Reflexos Nervosos Simpáticos na Manutenção da Pressão Arterial do que na do Débito Cardíaco.** Com referência de novo à Figura 24-1, observe que a pressão arterial é mantida em níveis normais ou quase normais na pessoa com hemorragia, por mais tempo que o débito cardíaco. A razão para isso é que os reflexos simpáticos são gerados mais em função da manutenção da pressão arterial que do débito cardíaco. Eles aumentam a pressão arterial principalmente pelo aumento da resistência periférica total, que não tem efeito benéfico sobre o débito cardíaco; entretanto, a *constrição*

*simpática das veias é importante para impedir a redução excessiva do retorno venoso e do débito cardíaco*, além do seu papel na manutenção da pressão arterial.

O segundo platô da curva de pressão arterial que ocorre aproximadamente em 50 mmHg, na Figura 24-1 é especialmente interessante. Ele é decorrente da ativação da resposta isquêmica do sistema nervoso central que provoca estimulação extrema do sistema nervoso simpático, quando o cérebro começa a apresentar falta de oxigênio ou acúmulo excessivo de dióxido de carbono, como discutido no Capítulo 18. Esse efeito da resposta isquêmica do sistema nervoso central pode ser designado como a "última trincheira" dos reflexos simpáticos, em sua tentativa de impedir a queda excessiva da pressão arterial.

**Proteção do Fluxo Sanguíneo Coronariano e Cerebral pelos Reflexos.** Valor especial da manutenção da pressão arterial normal, mesmo na presença de diminuição do débito cardíaco, é a proteção do fluxo sanguíneo pelos sistemas circulatórios coronariano e cerebral. A estimulação simpática não causa constrição importante dos vasos cerebrais ou cardíacos. Além disso, nesses dois leitos vasculares, a autorregulação do fluxo sanguíneo é excelente, impedindo que reduções moderadas da pressão arterial possam diminuir de modo significativo seu fluxo sanguíneo. Assim, o fluxo sanguíneo, pelo coração e pelo cérebro, é mantido essencialmente em seus níveis normais enquanto a pressão arterial não cair até abaixo de 70 mmHg, apesar do fluxo sanguíneo em algumas outras áreas do corpo poder estar diminuído para até um terço a um quarto do normal nesse momento, devido à vasoconstrição.

## Choque Hemorrágico Progressivo e não Progressivo

A Figura 24-2 mostra experimento que demonstra os efeitos dos diferentes graus de hemorragia aguda súbita, na evolução subsequente da pressão arterial. Os animais foram anestesiados e sangrados rapidamente até que suas pressões arteriais caíssem a diferentes níveis. Todos os animais cujas pressões caíram de imediato para níveis não inferiores a 45 mmHg (grupos I, II e III) recuperam;

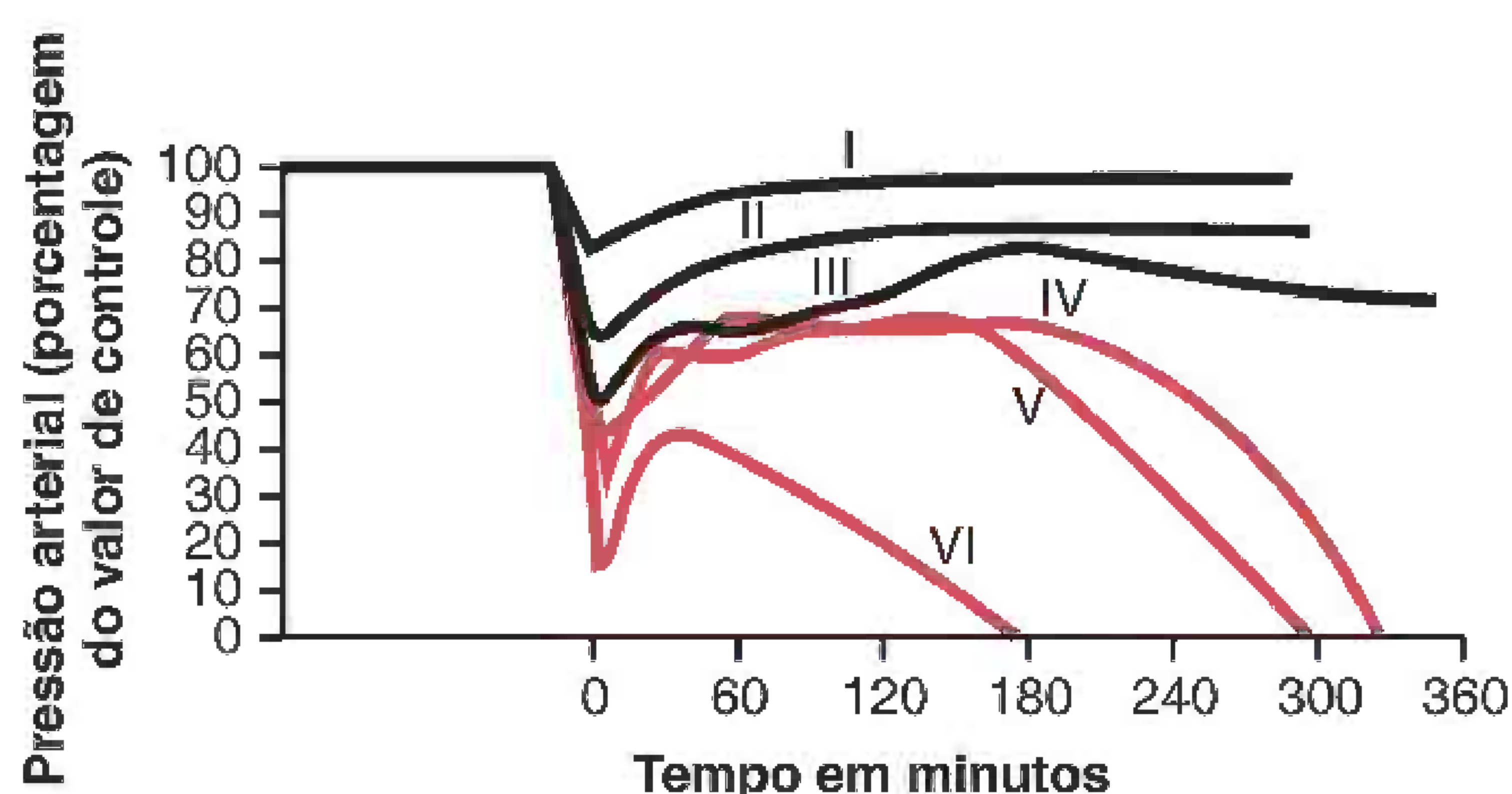



**Figura 24-2** Evolução da pressão arterial em cães após diferentes graus de hemorragia aguda. Cada curva apresenta os resultados médios de seis cães.

com a recuperação ocorrendo com rapidez se a pressão só caiu pouco (grupo I), porém só ocorreu de forma lenta quando ela caiu para quase 45 mmHg (grupo III). Quando a pressão arterial caiu abaixo de 45 mmHg (grupos IV, V e VI), todos os animais morreram, embora muitos deles ficassem entre a vida e a morte por várias horas, antes da deterioração do sistema circulatório para o estágio da morte.

Esse experimento demonstra que o sistema circulatório pode se recuperar enquanto o grau da hemorragia não for maior que certa quantidade crítica. A ultrapassagem desse limite crítico, mesmo pela perda de poucos mililitros de sangue, faz a diferença final entre a vida e a morte. Dessa maneira, a hemorragia além de certo nível crítico faz com que o choque passe a ser *progressivo*. Isto é, *o próprio choque causa ainda mais choque*, e a condição passa a ser círculo vicioso que leva finalmente à deterioração da circulação e à morte.

### Choque não Progressivo — Choque Compensado

Se o choque não for suficientemente intenso para causar sua própria progressão, a pessoa pode talvez se recuperar. Portanto, o choque com grau menos intenso é referido como *choque não progressivo* ou *choque compensado*, significando que os reflexos simpáticos e outros fatores provocam compensação suficiente para impedir a deterioração adicional da circulação.

Os fatores que fazem com que a pessoa se recupere de graus moderados de choque são todos mecanismos de controle por *feedback* negativo da circulação que tendem a normalizar o débito cardíaco e a pressão arterial. Eles incluem os seguintes:

1. *Reflexos barorreceptores* que provocam potente estimulação simpática da circulação.
2. *Resposta isquêmica do sistema nervoso central* que produz estimulação simpática ainda mais potente no corpo, porém não é ativada de modo significativo até que a pressão arterial caia abaixo de 50 mmHg.
3. *O relaxamento reverso por estresse do sistema circulatório* faz com que os vasos sanguíneos se contraiam em função da diminuição do volume sanguíneo, de modo que o volume sanguíneo disponível encha mais adequadamente a circulação.
4. *Aumento da secreção de renina pelos rins e formação de angiotensina II*, que resulta em constrição das artérias periféricas e também diminuição do débito de água e de sal pelos rins, ambos ajudando a impedir a progressão do choque.
5. *Aumento da secreção de vasopressina (hormônio antidiurético) pela glândula hipófise posterior*, que resulta em constrição das artérias e veias periféricas e aumenta de modo acentuado a retenção de líquido pelos rins.
6. *Aumento da secreção de epinefrina e norepinefrina pela medula adrenal*, que contrai as artérias e veias periféricas e eleva a frequência cardíaca.

7. *Mecanismos compensatórios que fazem com que o volume sanguíneo retorne ao normal,* incluindo absorção de grandes quantidades de líquido pelo trato intestinal, pelos capilares sanguíneos dos espaços intersticiais do corpo, conservação de água e de sal pelos rins, e aumento da sede e aumento do apetite por sal, que fazem com que o indivíduo beba água e coma alimentos salgados se for capaz.

Os reflexos simpáticos e o aumento da secreção de catecolaminas pela medula adrenal fornecem rápida ajuda para trazer de volta a recuperação, pois eles se tornam maximamente ativados dentro de 30 segundos a alguns minutos após a hemorragia.

Os mecanismos da angiotensina e da vasopressina, bem como o relaxamento reverso por estresse, que causa contração dos vasos sanguíneos e dos reservatórios venosos, necessitam de 10 minutos a uma hora para responder de forma completa, porém participam de modo muito ativo do aumento da pressão arterial ou do aumento da pressão de enchimento circulatório e por meio deles aumentam o retorno do sangue para o coração.

Finalmente, o reajuste do volume sanguíneo pela absorção de líquido dos espaços intersticiais e pelo trato intestinal, bem como a ingestão oral e a absorção de quantidades adicionais de água e de sal, pode necessitar de 1 a 48 horas, porém a recuperação ocorre com o tempo, desde que o choque não se torne grave o suficiente para entrar no estágio progressivo.

## O "Choque Progressivo" É Causado por um Círculo Vicioso de Deterioração Cardiovascular

A Figura 24-3 mostra alguns dos *feedbacks* positivos que também diminuem o débito cardíaco no choque, fazendo desse modo com que o choque passe a ser progressivo. Alguns dos mais importantes desses *feedbacks* são os seguintes:

**Depressão Cardíaca.** Quando a pressão arterial cai para um nível suficientemente baixo, *o fluxo sanguíneo coronariano diminui além do necessário para a nutrição adequada do miocárdio.* Isso enfraquece o músculo cardíaco e por isso diminui mais o débito cardíaco. Dessa forma, desenvolve-se ciclo de *feedback* positivo pelo qual o choque fica cada vez mais e mais grave.

A Figura 24-4 mostra as curvas de débito cardíaco em estudos em animais experimentais, demonstrando a deterioração progressiva do coração a tempos diferentes após o início do choque. Cão anestesiado foi sangrado até que sua pressão arterial caiu para 30 mmHg, passando a ser mantida nesse nível pelo sangramento adicional ou retransfusão de sangue quando necessário. Note, pela segunda curva na figura, que houve pouca deterioração do coração durante as primeiras 2 horas, porém em torno

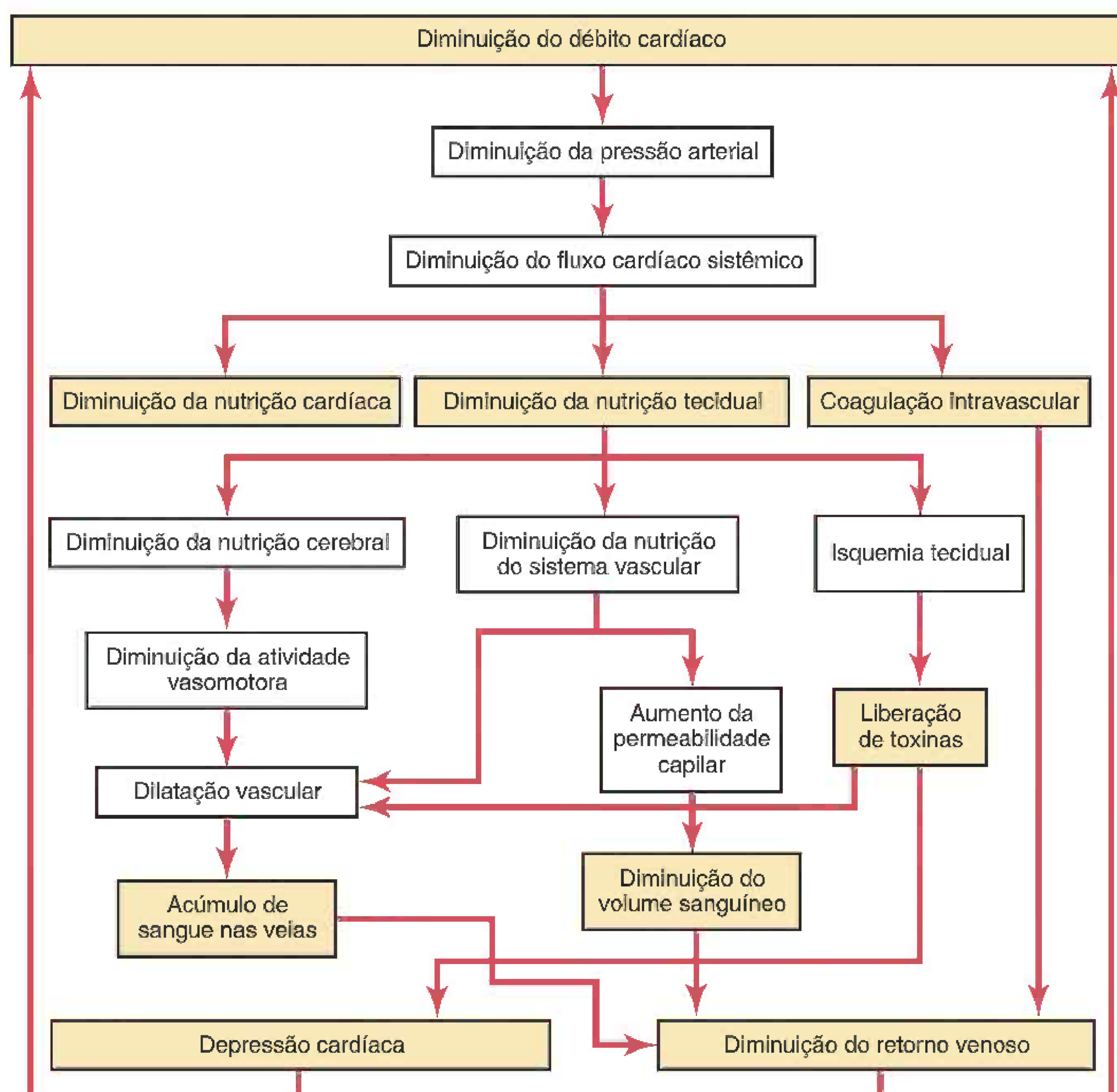



**Figura 24-3** Diferentes tipos de "*feedback* positivo" que podem levar à progressão do choque.

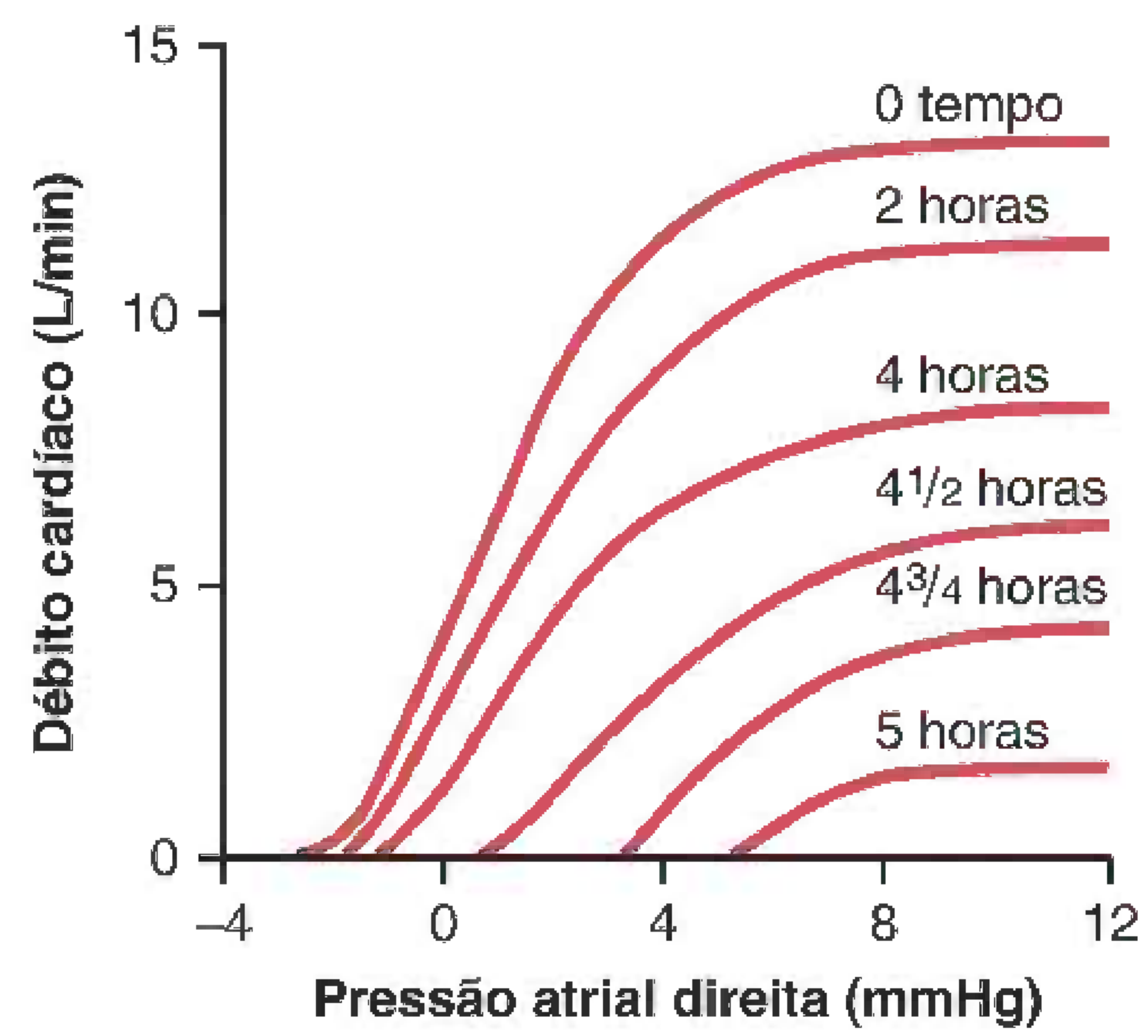



**Figura 24-4** Curvas do débito cardíaco em momentos diferentes após o início do choque hemorrágico. (Essas curvas são extrapoladas para o coração humano a partir dos dados obtidos dos experimentos em cães realizados pelo Dr. J. W. Crowell.)

de 4 horas o coração tinha se deteriorado por cerca de 40%; então rapidamente durante a última hora do experimento (após 4 horas de baixa pressão sanguínea coronariana), o coração se deteriorou completamente.

Dessa forma, um dos aspectos importantes do choque progressivo, se de origem hemorrágica ou por outro meio, é a deterioração progressiva final do coração. Nos estágios iniciais do choque, ela desempenha papel muito pequeno na condição da pessoa, em parte porque a deterioração do coração não é grave durante a primeira hora do choque, mas principalmente porque o coração tem imensa capacidade de reserva que permite que ele bombeie normalmente 300% a 400% mais sangue que o requerido pelo corpo para a adequada nutrição dos tecidos corporais. Entretanto, nos estágios finais do choque, a deterioração do coração é provavelmente o fator mais importante para a progressão letal final do choque.

**Insuficiência Vasomotora.** Nos estágios iniciais do choque, vários reflexos circulatórios provocam intensa atividade do sistema nervoso simpático. Isso, como discutido antes, ajuda a retardar a depressão do débito cardíaco e em especial a impedir a queda da pressão arterial. Todavia, chega-se a ponto em que a redução do fluxo sanguíneo para o centro vasomotor do cérebro deprime de tal modo esse centro que ele fica progressivamente menos ativo e por fim inativo de forma total. Por exemplo, a *interrupção completa da circulação para o cérebro* causa durante os primeiros 4 a 8 minutos a mais intensa de todas as descargas simpáticas, porém ao final de 10 a 15 minutos, o centro vasomotor está tão deprimido que não pode ser demonstrada nenhuma evidência adicional de descarga simpática. Por sorte, o centro vasomotor em geral não falha nos estágios iniciais do choque se a pressão arterial permanecer acima de 30 mmHg.

**Bloqueio de Vasos muito Pequenos — "Sangue Estagnado".** Com o passar do tempo, ocorre bloqueio de muitos dos vasos sanguíneos muito pequenos do sistema circulatório e isto também pode causar choque progressivo. A causa inicial desse bloqueio é o fluxo moroso do sangue nos microvasos. Como o metabolismo tecidual continua, apesar do fluxo reduzido, grandes quantidades de ácido carbônico e ácido lático continuam a ser lançadas nos vasos sanguíneos locais e aumentam, de modo acentuado, a acidez local do sangue. Todo esse ácido e mais outros produtos da deterioração dos tecidos isquêmicos produzem a aglutinação do sangue local, resultando em minúsculos coágulos sanguíneos que levam à formação de tampas (*plugs*) muito pequenas nos vasos de pequeno calibre. Mesmo que não se formem tampas nos vasos, existe tendência aumentada das células sanguíneas de se aderirem umas às outras, tornando mais difícil que o sangue flua pela microvasculatura, o que dá origem ao termo *sangue estagnado*.

**Aumento da Permeabilidade Capilar.** Após muitas horas de hipóxia capilar e de falta de outros nutrientes, a permeabilidade dos capilares aumenta gradualmente, e grandes quantidades de líquido começam a transudar para os tecidos. Isso diminui ainda mais o volume sanguíneo, com a consequente redução adicional do débito cardíaco, fazendo com que o choque fique ainda mais grave. A hipóxia capilar não causa aumento da permeabilidade capilar até os estágios avançados do choque prolongado.

**Liberação de Toxinas pelo Tecido Isquêmico.** Durante toda a história da pesquisa na área do choque, sugeriu-se que este fizesse com que os tecidos liberassem substâncias tóxicas, como histamina, serotonina e enzimas teciduais, que causam deterioração adicional do sistema circulatório. Estudos experimentais demonstraram a importância de pelo menos uma toxina, a *endotoxina*, em alguns tipos de choque.

**Depressão Cardíaca Causada por Endotoxinas.** A *endotoxina* é liberada pelas células mortas de bactérias gram-negativas nos intestinos. O fluxo sanguíneo diminuído para os intestinos causa muitas vezes a formação e a absorção aumentadas dessa substância tóxica. A toxina circulante, a seguir, causa aumento do metabolismo celular, apesar da nutrição inadequada das células; isso tem efeito específico sobre o músculo cardíaco, produzindo *depressão cardíaca*. A endotoxina pode desempenhar o papel principal em alguns tipos de choque, especialmente no "choque séptico" discutido adiante neste capítulo.

**Deterioração Celular Generalizada.** Enquanto o choque se agrava, ocorrem no corpo muitos sinais de deterioração celular generalizada. Órgão afetado de modo especial é o *fígado*, como mostrado na Figura 24-5. Isso decorre em grande parte da falta de nutrientes suficientes para sustentar o metabolismo normalmente elevado das células hepáticas, mas também em parte devido à extrema exposição das células hepáticas a qualquer toxina vascular ou outro fator metabólico anormal que ocorra no choque.

Entre os efeitos celulares lesivos conhecidos que ocorrem na maioria dos tecidos orgânicos, estão os seguintes:

1. O transporte ativo de sódio e potássio através da membrana celular fica muito diminuído. Como resultado,

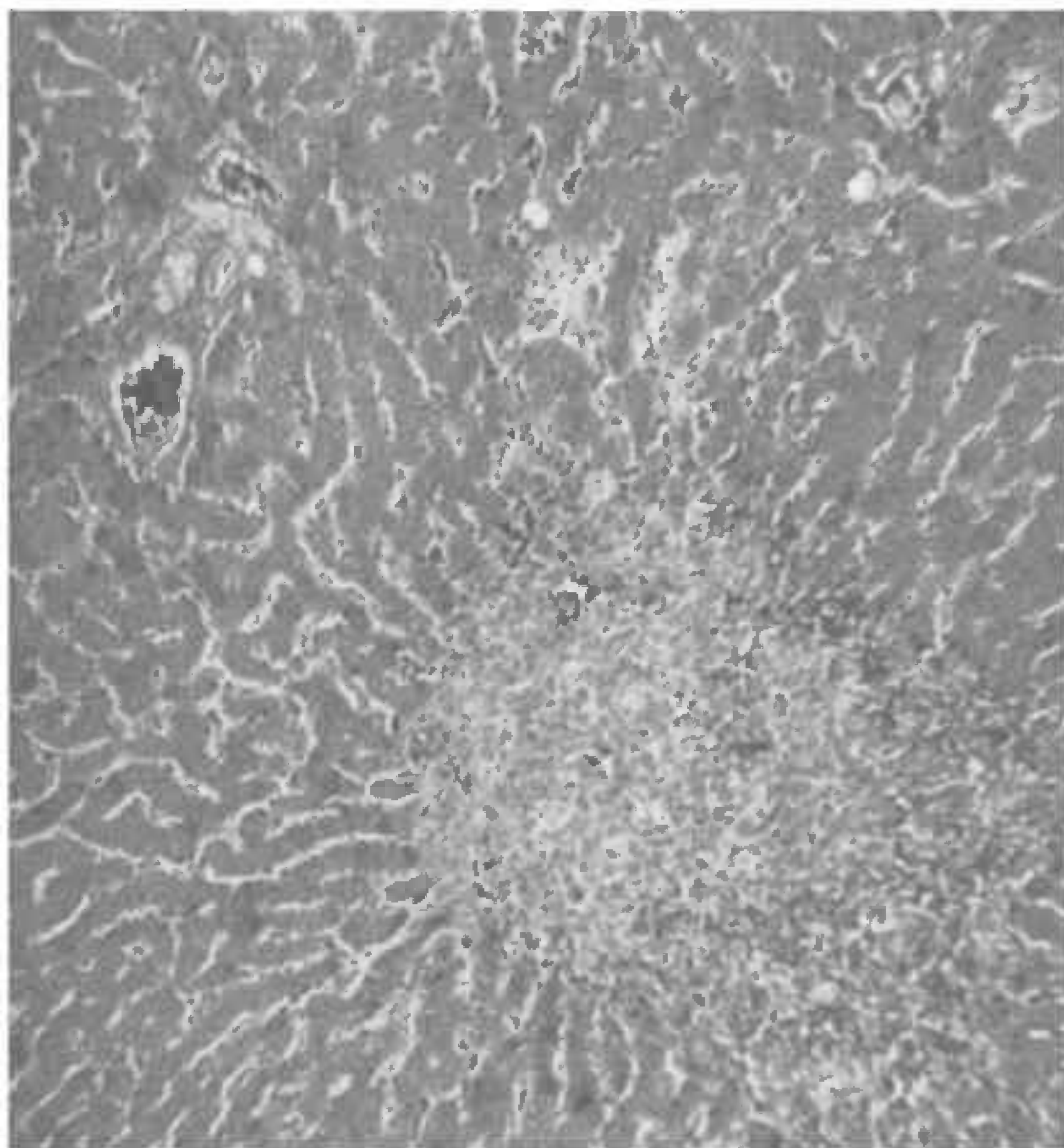


**Figura 24-5** Necrose da porção central de lóbulo hepático no choque circulatório grave. (Cortesia do Dr. J. W. Crowell.)

sódio e cloreto se acumulam nas células, e o potássio é perdido pelas células. Além disso, as células começam a inchar.

2. A atividade mitocondrial nas células hepáticas, bem como em muitos outros tecidos do corpo, fica geralmente deprimida.
3. Os lisossomas das células em áreas dispersas do tecido começam a se romper, com liberação intracelular de *hidrolases*, que causam deterioração intracelular adicional.
4. O metabolismo celular dos nutrientes, como a glicose, é por vezes muito deprimido nos estágios avançados do choque. As ações de alguns hormônios são também deprimidas, incluindo depressão de quase 100% da ação da insulina.

Todos esses efeitos contribuem para a deterioração adicional de muitos órgãos do corpo, incluindo especialmente (1) o *fígado*, com depressão de suas muitas funções metabólicas e de desintoxicação; (2) os *pulmões*, com desenvolvimento eventual de edema pulmonar e pouca capacidade de oxigenar o sangue; e (3) o *coração*, por conseguinte, deprimindo ainda mais sua contratilidade.

**Necrose Tecidual no Choque Grave — Ocorrência de Áreas Focais de Necrose Provocada por Fluxos Sanguíneos Focais em Diferentes Órgãos.** Nem todas as células do sangue são igualmente lesadas pelo choque, pois alguns tecidos têm melhor oferta sanguínea que outros. Por exemplo, as células adjacentes às extremidades arteriais recebem mais nutrientes que as adjacentes às extremidades venosas dos mesmos capilares. Por conseguinte, ocorre maior deficiência nutricional em torno das terminações venosas dos capilares do que em outro lugar. Por exemplo, a Figura 24-5 mostra a necrose no centro de um lóbulo hepático, a porção do lóbulo que é a última a ser exposta ao sangue enquanto passa pelos sinusoides hepáticos.

Lesões puntiformes similares ocorrem no músculo cardíaco, embora aí padrão repetitivo definido como o que ocorre no fígado não possa ser demonstrado. Todavia, as lesões cardíacas têm papel importante na condução ao estágio irreversível final do choque. Lesões deteriorativas também ocorrem nos rins, especialmente no epitélio dos túbulos renais, levando à insuficiência renal e por vezes à morte urêmica alguns dias depois. A deterioração dos pulmões também leva muitas vezes à angústia respiratória e à morte após vários dias — o que é referido como *síndrome do pulmão de choque*.

**Acidose no Choque.** A maior parte dos distúrbios metabólicos que ocorrem nos tecidos em choque pode levar à acidose sanguínea em todo o corpo. Isso resulta da má distribuição do oxigênio para os tecidos, que diminui de forma acentuada o metabolismo oxidativo dos produtos alimentícios. Quando isso ocorre, as células obtêm a maior parte de sua energia pelo processo anaeróbico da glicólise, o que leva a quantidades imensas de *ácido lático em excesso* no sangue. Além disso, o fluxo sanguíneo reduzido pelos tecidos impede a remoção normal do dióxido de carbono. O dióxido de carbono reage localmente nas células com a água para formar altas concentrações de ácido carbônico intracelular; este, por seu turno, reage com várias substâncias químicas teciduais para formar muitas outras substâncias ácidas intracelulares. Desse modo, outro efeito deteriorante do choque consiste no desenvolvimento de acidose tecidual, tanto generalizada como local, levando à progressão adicional do próprio choque.

## Deterioração por *Feedback* Positivo dos Tecidos em Choque e o Círculo Vicioso do Choque Progressivo

Todos os fatores já discutidos que podem levar à progressão adicional do choque são tipos de *feedback positivo*. Isto é, cada aumento de grau do choque causa aumento adicional do próprio choque.

Todavia, o *feedback* positivo não leva necessariamente ao círculo vicioso. Se o círculo vicioso é ou não desenvolvido, depende da intensidade do *feedback* positivo. Nos graus brandos de choque, os mecanismos de *feedback* negativo da circulação — reflexos simpáticos, mecanismo de relaxamento reverso por estresse dos reservatórios de sangue, absorção de líquido pelo sangue dos espaços intersticiais, e outros — podem facilmente superar as influências do *feedback* positivo e por conseguinte levar à recuperação. Porém, nos graus graves do choque, os mecanismos deteriorantes do *feedback* positivo ficam cada vez mais potentes, levando à rápida deterioração da circulação, de modo tal que todos os sistemas de *feedback* negativo do controle da circulação atuando em conjunto não conseguem normalizar o débito cardíaco.

Considerando-se mais uma vez os princípios do *feedback* positivo e do círculo vicioso, discutidos no Capítulo 1, pode-se compreender de pronto por que existe nível crítico de débito cardíaco acima do qual o indivíduo em choque se recupera e abaixo do qual o indivíduo entra em círculo vicioso de deterioração circulatória que continua até a morte.

## Choque Irreversível

Após o choque ter progredido até certo estágio, a transfusão ou qualquer outro tipo de terapia passa a ser incapaz de salvar a vida do indivíduo. Então, é dito que a pessoa está no *estágio irreversível do choque*. Ironicamente, mesmo nesse estágio irreversível, a terapia pode em raras ocasiões restabelecer a pressão arterial e até mesmo o débito cardíaco a seus valores normais ou próximos aos normais por curtos períodos, porém o sistema circulatório continua a se deteriorar, com a morte sobrevindo dentro de poucos minutos a algumas horas.

A Figura 24-6 demonstra este efeito, mostrando que a transfusão durante esse estágio irreversível pode fazer com que algumas vezes o débito cardíaco (bem como a pressão arterial) retorne a próximo do normal. Todavia, o débito cardíaco logo começa a cair novamente, e as transfusões subsequentes têm cada vez menos efeito. Nesse ponto do quadro clínico ocorreram múltiplas alterações deteriorativas nas células musculares do coração que não necessariamente afetam a capacidade *imediata* do coração de bombear o sangue, mas, que por longos períodos deprimem essa capacidade o suficiente para levar à morte. Além de certo ponto, ocorreram extensa lesão tecidual, liberação de numerosas enzimas destrutivas nos líquidos corporais, desenvolvimento de acidose acentuada e de tantos outros fatores destrutivos em curso, que até mesmo o débito cardíaco normal por poucos minutos não pode reverter a deterioração continuada. Por conseguinte, no choque grave, o indivíduo atinge eventualmente estágio no qual ele morrerá mesmo que a utilização de terapia vigorosa ainda pudesse normalizar o débito cardíaco por curtos períodos de tempo.

**Depleção das Reservas Celulares de Fosfato de Alta Energia no Choque Irreversível.** As reservas de fosfato de alta energia nos tecidos corporais, em especial no fígado e no coração, são de forma intensa diminuídas nos graus mais profundos do choque. Basicamente, todo o *fosfato de creatina* já foi degradado, e quase todo o *trifosfato de adenosina* é degradado a *difosfato de adenosina, monofosfato de adenosina* e em sua maior parte a *adenosina*. A seguir, muito dessa adenosina se difunde das células para o sangue circulante, onde é convertida em ácido úrico, substância que não pode entrar de novo nas células, para reconstituir o sistema do fosfato de adenosina. Nova adenosina pode ser sintetizada com intensidade de cerca de 2% da quantidade celular normal em uma hora, significando que, uma vez que os estoques de fosfato de alta energia nas células foram depletados, eles dificilmente podem ser repostos.

Assim, um dos resultados finais mais devastadores da deterioração no choque, e talvez o mais significativo para o desenvolvimento do estado final de irreversibilidade, é a depleção celular desses componentes de alta energia.

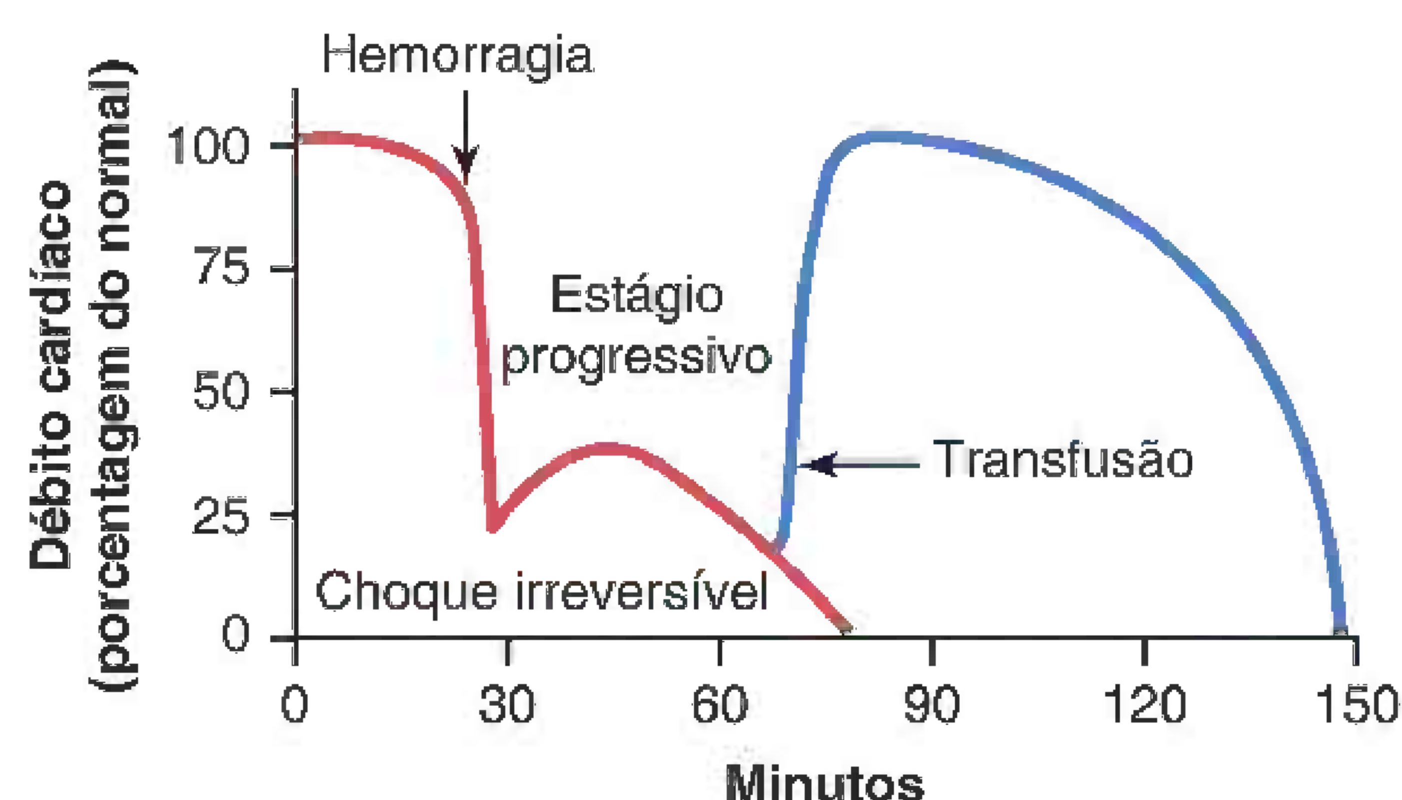



**Figura 24-6** Incapacidade da transfusão para evitar a morte no choque irreversível.

## Choque Hipovolêmico Causado pela Perda de Plasma

A perda de plasma pelo sistema circulatório mesmo sem a perda de hemácias pode algumas vezes ser grave o suficiente para reduzir de forma acentuada o volume total de sangue, causando choque hipovolêmico típico, semelhante em quase todos os detalhes ao causado por hemorragia. A perda grave de plasma ocorre nas seguintes condições:

1. A *obstrução intestinal* pode causar redução acentuada do volume plasmático. A distensão do intestino, na obstrução intestinal, bloqueia parcialmente o fluxo sanguíneo venoso nas paredes intestinais, aumentando a pressão capilar intestinal. Isso por seu turno faz com que líquido extravase dos capilares para as paredes intestinais e também para o lúmen intestinal. Como a perda de líquido tem elevado conteúdo proteico, o resultado é a redução total da proteína plasmática, bem como a redução do volume plasmático.
2. Em quase todos os pacientes com *queimaduras graves* ou outras condições desnudantes da pele, muito plasma é perdido pelas áreas de pele desnuda, de modo que o volume plasmático fica muito reduzido.

O choque hipovolêmico resultante da perda de plasma tem quase as mesmas características do choque causado por hemorragia, exceto por fator complicador adicional: a viscosidade do sangue aumenta de forma muito acentuada, como resultado do aumento da concentração das hemácias no restante do sangue, o que exacerba a lentidão do fluxo sanguíneo.

A perda de líquido de todos os compartimentos líquidos do corpo é referida como *desidratação*; isso também pode reduzir o volume sanguíneo e causar choque hipovolêmico semelhante ao resultante de hemorragia. Algumas das causas deste tipo de choque são (1) sudorese excessiva, (2) perda hídrica na diarreia grave ou por vômitos, (3) excesso de perda de líquido pelos rins, (4) ingestão

inadequada de líquido e de eletrólitos, ou (5) destruição dos córtices adrenais, com perda da secreção de aldosterona e consequente insuficiência renal para reabsorver sódio, cloreto e água, como ocorre na ausência do hormônio adrenocortical aldosterona.

### Choque Hipovolêmico Causado por Traumatismo

Uma das causas mais comuns do choque circulatório é o traumatismo corporal. Com frequência, o choque resulta simplesmente da hemorragia causada por esse trauma, mas também pode ocorrer mesmo sem hemorragia, pois a contusão extensa do corpo pode produzir lesão suficiente dos capilares, permitindo a perda excessiva de plasma para os tecidos. Essa perda de plasma resulta em grande redução do volume plasmático, com choque hipovolêmico resultante.

Foram feitas muitas tentativas para implicar os fatores tóxicos liberados pelos tecidos traumatizados como uma das causas do choque após o trauma. Todavia, os experimentos de transfusão cruzada em animais normais falharam em evidenciar elementos tóxicos significativos.

Em resumo, o choque traumático parece resultar na maior parte da hipovolemia, embora também possa existir grau moderado de choque neurogênico concomitante causado pela perda do tônus vasomotor, como discutido adiante.

## Choque Neurogênico — Aumento da Capacidade Vascular

O choque ocasionalmente ocorre sem ter havido qualquer redução do volume sanguíneo. Em vez disso, a *capacidade vascular* aumenta de modo tal que mesmo a quantidade normal de sangue é insuficiente para encher adequadamente o sistema circulatório. Uma das causas principais dessa condição é a *perda súbita do tônus vasomotor* por todo o corpo, resultando de modo especial na dilatação maciça das veias. A condição resultante é referida como *choque neurogênico.*

O papel da capacidade vascular na regulação da função circulatória foi discutido no Capítulo 15, onde foi indicado que tanto o aumento na capacidade vascular quanto a diminuição do volume sanguíneo *reduzem a pressão média de enchimento sistólico*, diminuindo o retorno venoso para o coração. A diminuição do retorno venoso causada por dilatação vascular é denominada *acúmulo venoso* do sangue.

**Causas do Choque Neurogênico.** Alguns fatores neurogênicos capazes de produzir perda do tônus vasomotor incluem o seguinte:

1. A *anestesia geral profunda* muitas vezes deprime o centro vasomotor o suficiente para causar paralisia vasomotora, com choque neurogênico resultante.
2. A *anestesia espinhal*, especialmente quando se estende por todo o trecho acima da medula espinhal, bloqueia a descarga nervosa simpática do sistema nervoso e pode ser causa potente de choque neurogênico.
3. A *lesão cerebral* é muitas vezes a causa da paralisia vasomotora. Muitos pacientes com concussão ou contusão das regiões basais do cérebro desenvolvem choque neurogênico profundo. Dessa forma, mesmo a isquemia cerebral por poucos minutos quase sempre provoca extrema estimulação vasomotora, e a isquemia prolongada (não durando mais que 5 a 10 minutos) pode causar o efeito contrário — inativação total dos neurônios vasomotores no tronco encefálico, com consequente desenvolvimento de choque neurogênico grave.

## Choque Anafilático e Choque Histamínico

A *anafilaxia* é a condição alérgica na qual o débito cardíaco e a pressão arterial muitas vezes diminuem drasticamente. Essa reação é discutida no Capítulo 34. Ela resulta em grande parte da reação antígeno-anticorpo que ocorre rapidamente após um antígeno a que a pessoa é sensível entrar na circulação. Um dos efeitos principais é fazer com que os *basófilos* no sangue e os *mastócitos* nos tecidos pericapilares liberem *histamina* ou *substância semelhante à histamina.* A histamina produz (1) aumento da capacidade vascular devido à dilatação venosa, causando dessa forma diminuição acentuada do retorno venoso; (2) dilatação das arteríolas, resultando em grande redução da pressão arterial; e (3) grande aumento da permeabilidade capilar, com rápida perda de líquido e de proteína para os espaços teciduais. O resultado é grande redução do retorno venoso e algumas vezes choque tão grave que a pessoa morre em minutos.

A injeção intravenosa de grandes quantidades de histamina causa "choque histamínico" que tem características quase idênticas às do choque anafilático.

## Choque Séptico

A condição que em outros tempos era conhecida pelo nome popular de "envenenamento do sangue" agora é chamada de *choque séptico* pela maioria dos clínicos. Isso se refere à infecção bacteriana amplamente disseminada para muitas áreas do corpo, sendo essa infecção transmitida pelo sangue de um tecido para outro causando lesões extensas. Existem muitas variedades de choque séptico devido aos muitos tipos de infecções bacterianas capazes de causá-lo e porque as infecções nas diferentes partes do corpo produzem efeitos diferentes.

*O choque séptico é extremamente importante para o clínico, porque entre os demais choques que não o cardiogênico o choque séptico é a causa mais frequente de morte relacionada a choque nos hospitais modernos.*

Algumas das causas típicas de choque séptico incluem as seguintes:

1. Peritonite causada por infecção disseminada do útero e das trompas de Falópio, resultando algumas vezes de aborto instrumental, realizado sob condições não estéreis.
2. Peritonite resultante de ruptura do sistema gastrointestinal causada por vezes por doença gastrointestinal e por vezes por ferimentos.
3. Infecção corporal generalizada resultante da disseminação de infecção cutânea, como a infecção estreptocócica ou estafilocócica.
4. Infecção gangrenosa generalizada resultante especificamente de gangrena gasosa bacilífera, disseminando-se primeiro pelos tecidos periféricos, e por fim pela via hematogênica para os órgãos internos, em especial o fígado.
5. Disseminação de infecção para o sangue dos rins ou do trato urinário, causada muitas vezes por bacilos colônicos.

**Aspectos Especiais do Choque Séptico.** Devido aos múltiplos tipos de choque séptico, é difícil categorizar essa condição. Alguns aspectos observados com certa frequência são os seguintes:

1. Febre alta.
2. Vasodilatação muitas vezes acentuada em todo o corpo, especialmente nos tecidos infectados.
3. Débito cardíaco elevado em talvez metade dos pacientes, resultante da dilatação arteriolar nos tecidos infectados e pela alta intensidade metabólica e vasodilatação em outros pontos do corpo, resultante da estimulação pela toxina bacteriana do metabolismo celular e da alta temperatura corporal.
4. Estagnação do sangue causada pela aglutinação das hemácias.
5. Desenvolvimento de microcoágulos de sangue em áreas dispersas do corpo, condição referida como *coagulação intravascular disseminada*. Além disso, essa condição faz com que os fatores da coagulação do sangue sejam depletados, de modo que ocorre hemorragia em muitos tecidos, especialmente na parede do intestino do trato digestivo.

Nos estágios iniciais do choque séptico, o paciente geralmente não tem sinais de colapso circulatório, mas apenas sinais de infecção bacteriana. Conforme a infecção se agrava, o sistema circulatório usualmente é envolvido devido à extensão direta da infecção ou, secundariamente, como resultado das toxinas bacterianas, com a resultante perda de plasma para os tecidos infectados através das paredes em deterioração dos capilares sanguíneos. Por fim, chega-se a ponto em que a deterioração circulatória passa a ser progressiva do mesmo modo como ocorre em todos os outros tipos de choque. Os estágios finais do choque séptico não são muito diferentes dos estágios finais do choque hemorrágico, mesmo que os fatores desencadeantes sejam acentuadamente diferentes nas duas condições.

## Fisiologia do Tratamento do Choque

### Terapia de Reposição

**Transfusão de Sangue e de Plasma.** Se uma pessoa está em choque causado por hemorragia, a melhor terapia possível é usualmente a transfusão de sangue total. Se o choque for causado por perda plasmática, a melhor terapia é a administração de plasma; quando a desidratação for a causa, a administração de solução eletrolítica apropriada pode corrigir o choque.

Nem sempre sangue total está disponível, como nas condições do campo de batalha. Em geral, o plasma pode substituir adequadamente o sangue total por aumentar o volume sanguíneo e restaurar a hemodinâmica normal. O plasma não pode restaurar o hematócrito normal, mas o corpo humano pode, em geral, suportar a diminuição do hematócrito até cerca da metade do normal antes que ocorram consequências graves, se o débito cardíaco estiver adequado. Portanto, em condições de emergência, é razoável utilizar o plasma em lugar de sangue total no tratamento do choque hemorrágico ou de muitos outros tipos de choque hipovolêmico.

Algumas vezes o plasma não está disponível. Para esses casos, desenvolveram-se vários *substitutos do plasma* que desempenham quase exatamente as mesmas funções hemodinâmicas que o plasma. Um deles é a solução de dextrana.

**Solução de Dextrana como Substituto do Plasma.** O principal requisito para um substituto de plasma verdadeiramente eficaz é que ele permaneça no sistema circulatório — ou seja, que não seja filtrado através dos poros capilares para os espaços teciduais. Além disso, a solução deve ser atóxica e deve conter eletrólitos apropriados para impedir transtornos eletrolíticos do líquido extracelular do corpo ao ser administrada.

Para permanecer na circulação, o substituto do plasma deve conter alguma substância que tenha tamanho molecular suficientemente grande para exercer pressão coloidosmótica. Uma substância desenvolvida para esse propósito é a *dextrana*, grande polímero polissacarídeo de glicose. Certas bactérias secretam dextrana como subproduto de seu crescimento, e a dextrana comercial pode ser fabricada utilizando-se método de cultura bacteriana. Ao variar as condições de crescimento da bactéria, o peso molecular da dextrana pode ser controlado até o valor desejado. As dextranas com dimensões moleculares apropriadas não passam através dos poros capilares e portanto podem substituir as proteínas plasmáticas como agentes coloidosmóticos.

Poucas reações tóxicas foram observadas com a utilização da dextrana purificada para produzir pressão coloidosmótica; assim, as soluções contendo essa substância

provaram ser substituto satisfatório do plasma na maioria das terapias de reposição de líquido.

### Tratamento do Choque com Fármacos Simpatomiméticos — Algumas Vezes Úteis, Outras Não

*Fármaco simpatomimético* é a substância que imita a estimulação simpática. Esses fármacos incluem *norepinefrina, epinefrina* e grande número de substâncias de ação prolongada que têm os mesmos efeitos da epinefrina e da norepinefrina.

Em dois tipos de choque, os fármacos simpatomiméticos provaram ser especialmente benéficos. O primeiro é o *choque neurogênico*, no qual o sistema nervoso simpático está seriamente deprimido. A administração de substância simpatomimética substitui a atividade simpática diminuída e pode muitas vezes restaurar a função circulatória de modo completo.

O segundo tipo de choque para o qual as substâncias simpatomiméticas têm valor é o *choque anafilático*, no qual o excesso de histamina tem papel proeminente. As substâncias simpatomiméticas têm efeito vasoconstritor que se opõe ao efeito vasodilatador da histamina. Assim, a epinefrina, a norepinefrina ou outra substância simpatomimética são muitas vezes utilizadas para salvar vidas.

Os fármacos simpatomiméticos não demonstraram ser de muito valor no choque hemorrágico. A razão é que nesse tipo de choque o sistema nervoso simpático já está quase sempre maximamente ativado pelos reflexos circulatórios; tanto a norepinefrina como a epinefrina já estão circulantes no sangue em tão alta concentração que os fármacos simpatomiméticos praticamente não exercem nenhum efeito benéfico adicional.

### Outras Terapias

**Tratamento pela Posição Baixa da Cabeça.** Quando a pressão cai de modo muito acentuado na maioria dos tipos de choque, especialmente nos choques hemorrágico e neurogênico, a colocação do paciente com a cabeça a pelo menos 30 cm mais baixa que os pés ajuda muito na promoção do retorno venoso, aumentando também o débito cardíaco. Essa posição baixa da cabeça é o primeiro passo essencial no tratamento de muitos tipos de choque.

**Oxigenoterapia.** Como o principal efeito deletério dos diversos tipos de choque é a baixa distribuição de oxigênio aos tecidos, a administração de oxigênio ao paciente pode ser benéfica em alguns casos. Todavia, essa medida é com frequência menos benéfica do que se esperaria, pois o problema em muitos tipos de choque não é a oxigenação inadequada do sangue pelos pulmões, mas o transporte inadequado do sangue após ser oxigenado.

**Tratamento com Glicocorticoides (Hormônios do Córtex Adrenal Que Controlam o Metabolismo da Glicose).** Os glicocorticoides são administrados com frequência aos pacientes em choque grave por várias razões: (1) experimentos têm mostrado empiricamente que os glicocorticoides aumentam muitas vezes a força do coração nos estágios avançados do choque; (2) os glicocorticoides estabilizam os lisossomos nas células teciduais e por isso impedem a liberação de enzimas lisossômicas no citoplasma das células, impedindo desse modo a deterioração dessa fonte; e (3) os glicocorticoides poderiam ajudar no metabolismo da glicose pelas células com lesões graves.

## Parada Circulatória

Condição intimamente aliada ao choque circulatório é a parada circulatória, na qual o fluxo sanguíneo é interrompido. Essa condição ocorre com frequência na mesa de cirurgia, como resultado de *parada cardíaca* ou de *fibrilação ventricular*.

A fibrilação ventricular pode na maioria das vezes ser interrompida por forte eletrochoque no coração, cujos princípios básicos são descritos no Capítulo 13.

A parada cardíaca pode resultar de pouca oxigenação da mistura gasosa anestésica ou de efeito depressor da própria anestesia. O ritmo cardíaco normal pode em geral ser restabelecido pela retirada do anestésico e aplicação imediata de procedimentos de ressuscitação cardiopulmonar, enquanto ao mesmo tempo os pulmões do paciente recebem quantidades adequadas de oxigênio ventilatório.

### Efeito da Parada Circulatória sobre o Cérebro

Problema especial na parada circulatória é impedir a ocorrência de efeitos prejudiciais no cérebro em consequência da parada. Em geral, mais que 5 a 8 minutos da parada circulatória total podem causar pelo menos algum grau de dano cerebral permanente em mais da metade dos pacientes. A parada circulatória, por mais de 10 a 15 minutos, quase sempre destrói de modo permanente quantidades significativas do poder mental.

Por muitos anos, pensou-se que esse efeito prejudicial sobre o cérebro fosse causado pela hipóxia cerebral aguda que ocorre durante a parada circulatória. Todavia, experimentos têm mostrado que, se coágulos de sangue são impedidos de ocorrer nos vasos sanguíneos do cérebro, isso também impedirá a maior parte da deterioração inicial do cérebro durante a parada circulatória. Por exemplo, nos experimentos animais realizados todo o sangue foi removido dos vasos sanguíneos desses animais no início da parada circulatória, e depois ao final dessa parada foi recolocado, de modo que nenhum coágulo de sangue intravascular pudesse ocorrer. Nesses experimentos, o cérebro foi capaz de suportar até 30 minutos de parada circulatória sem a ocorrência de lesão cerebral permanente. Além disso, a administração de heparina ou de estreptocinase (para impedir a coagulação sanguínea) antes da parada cardíaca mostrou aumentar a sobrevida do cérebro por até duas a quatro vezes que a usual.

É provável que a lesão cerebral grave que ocorre na parada circulatória seja causada em grande parte pelo bloqueio permanente de muitos vasos sanguíneos menores por sangue coagulado, causando desse modo isquemia prolongada e morte dos neurônios.

## Referências


Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock, *JAMA* 288:862, 2002.

Burry LD, Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock, *Ann Pharmacother* 38:464, 2004.

Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock, *Am J Physiol* 206:313, 1964.

Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et al: Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis, *Mol Med* 14:327, 2008.

Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation, *Nature* 454:445, 2008.

Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion, *Hematol J* 4:87, 2003.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.

Kemp SF, Lockey RF, Simons FE: Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization, *Allergy* 63:1061, 2008.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000, *N Engl J Med* 348:1546, 2003.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes, *Circulation* 117:686, 2008.

Rushing GD, Britt LD: Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review, *Ann Surg* 247:929, 2008.

Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope, *BMJ* 327:974, 2003.

Wheeler AP: Recent developments in the diagnosis and management of severe sepsis, *Chest* 132:1967, 2007.

Wilson M, Davis DP, Coimbra R: Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review, *J Emerg Med* 24:413, 2003.

(página deixada intencionalmente em branco)

V

UNIDADE

# Os Líquidos Corporais e os Rins


**25.** Os Compartimentos dos Líquidos Corporais: Líquidos Extracelular e Intracelular; Líquido Intersticial e Edema

**26.** Formação da Urina pelos Rins: I. Filtração Glomerular, Fluxo Sanguíneo Renal e seus Controles

**27.** Formação da Urina pelos Rins: II. Reabsorção e Secreção Tubular

**28.** Concentração e Diluição da Urina; Regulação da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

**29.** Regulação Renal de Potássio, Cálcio, Fosfato e Magnésio; Integração dos Mecanismos Renais para o Controle dos Volumes do Sangue e do Líquido Extracelular

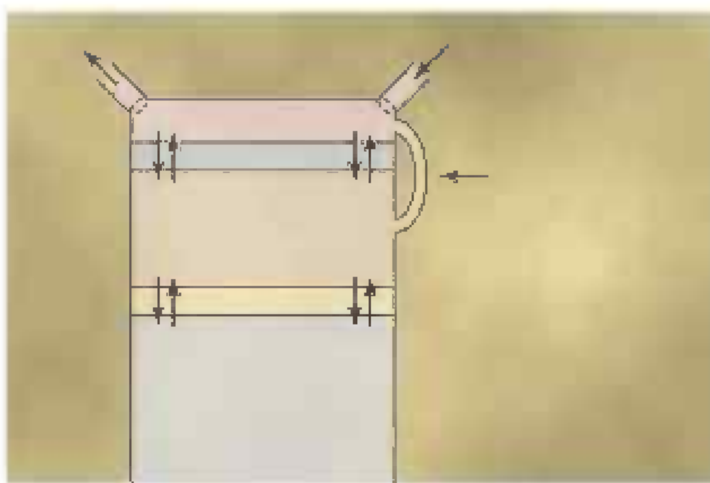
**30.** Regulação Acidobásica

**31.** Doenças Renais e Diuréticos

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 25

# Os Compartimentos dos Líquidos Corporais: Líquidos Extracelular e Intracelular; Líquido Intersticial e Edema



A manutenção de volume relativamente constante e de composição estável dos líquidos corporais é essencial para a homeostasia, como discutido no Capítulo 1. Alguns dos mais comuns e importantes problemas na medicina clínica ocorrem em função de anormalidades no sistema de controle que mantém a homeostasia dos líquidos corporais. Neste capítulo e nos capítulos seguintes a respeito dos rins, discutiremos a regulação geral do volume do líquido corporal, constituintes do líquido extracelular, balanço acidobásico e o controle da troca de líquidos entre os compartimentos extracelular e intracelular.

## Entrada e Saída de Líquidos São Balanceadas nas Condições Estáveis

A manutenção de volume relativamente constante dos líquidos corporais é extraordinária, pois existe troca constante de líquidos e solutos com o meio externo, bem como entre diferentes compartimentos do corpo. Por exemplo, a entrada de líquidos no corpo é muito variável e deve ser cuidadosamente combinada com a saída de água para evitar que o volume de líquido do corpo aumente ou diminua.

### Entrada Diária de Água

A água é adicionada ao corpo por duas fontes principais: (1) ela é ingerida na forma de líquidos ou pela água nos alimentos, o que ao todo soma um total de 2.100 mL/dia de água adicionada aos líquidos corporais e (2) ela é sintetizada pelo corpo como resultado da oxidação de carboidratos, adicionando em torno de 200 mL/dia. Isto proporciona entrada total de água em torno de 2.300 mL/dia (Tabela 25-1). A entrada de água, entretanto, é muito variável entre as diferentes pessoas e na mesma pessoa em diferentes ocasiões, dependendo do clima, do hábito e do nível de atividade física.

### Perda Diária de Água do Corpo

**Perda Insensível de Água.** Algumas formas de perda de água não podem ser precisamente reguladas. Por exemplo, existe perda constante de água por evaporação no trato respiratório e por difusão através da pele, o que ao todo corresponde a algo em torno de 700 mL/dia de perda de água nas condições normais. Isso é conhecido como *perda insensível de água* porque conscientemente não a percebemos, mesmo que ocorra continuamente em todo ser humano vivo.

Esta perda insensível de água através da pele ocorre independentemente da sudorese e está presente mesmo em pessoas que nascem sem as glândulas sudoríparas; a média de perda de água pela difusão através da pele está em torno de 300 a 400 mL/dia. Essa perda é minimizada pela camada cornificada cheia de colesterol da pele que forma barreira contra a perda excessiva por difusão. Quando a camada cornificada não está presente, como ocorre nos casos de extensas queimaduras, a intensidade dessa evaporação pode aumentar por até 10 vezes, para 3 a 5 L/dia. Por essa razão, as vítimas de queimadura devem receber grande quantidade de líquidos preferencialmente por via intravenosa para contrabalançar a perda de líquido.

A perda insensível de líquido pelo trato respiratório varia em torno de 300 a 400 mL/dia. Quando o ar entra no trato respiratório, fica saturado por umidade, com pressão de vapor em torno de 47 mmHg, antes de ser expelido. Em razão de a pressão do vapor do ar inspirado ser geralmente menor do que 47 mmHg, a água é continuamente perdida pelos pulmões durante a respiração. Em climas mais frios, a pressão do vapor atmosférico diminui até quase 0, causando perda de água ainda maior pelos pulmões com a diminuição da temperatura. Isto explica a sensação de ressecamento nas vias respiratórias durante o frio.

**Perda de Líquido no Suor.** A quantidade de água perdida através do suor é muito variável, dependendo de atividade física e da temperatura ambiente. A quantidade de suor normalmente é de 100 mL/dia, mas em climas muito quentes ou durante exercícios pesados a perda de água no suor geralmente aumenta para 1 a 2 L/hora. Isto pode rapidamente depletar os líquidos corporais caso o ganho de líquidos também não seja aumentado por meio da ativação do mecanismo da sede, que é discutido no Capítulo 29.

**Tabela 25-1** Quantidade Diária de Ganho e Perda de Água (mL/dia)

| | Normal | Exercício Pesado/ Prolongado |
|---|---|---|
| **Ganho** | | |
| Ingestão de líquidos | 2.100 | ? |
| Do metabolismo | 200 | 200 |
| Total ganho | 2.300 | ? |
| **Perdas** | | |
| Insensível — pele | 350 | 350 |
| Insensível — pulmões | 350 | 650 |
| Suor | 100 | 5.000 |
| Fezes | 100 | 100 |
| Urina | 1.400 | 500 |
| **Total perdido** | 2.300 | 6.600 |

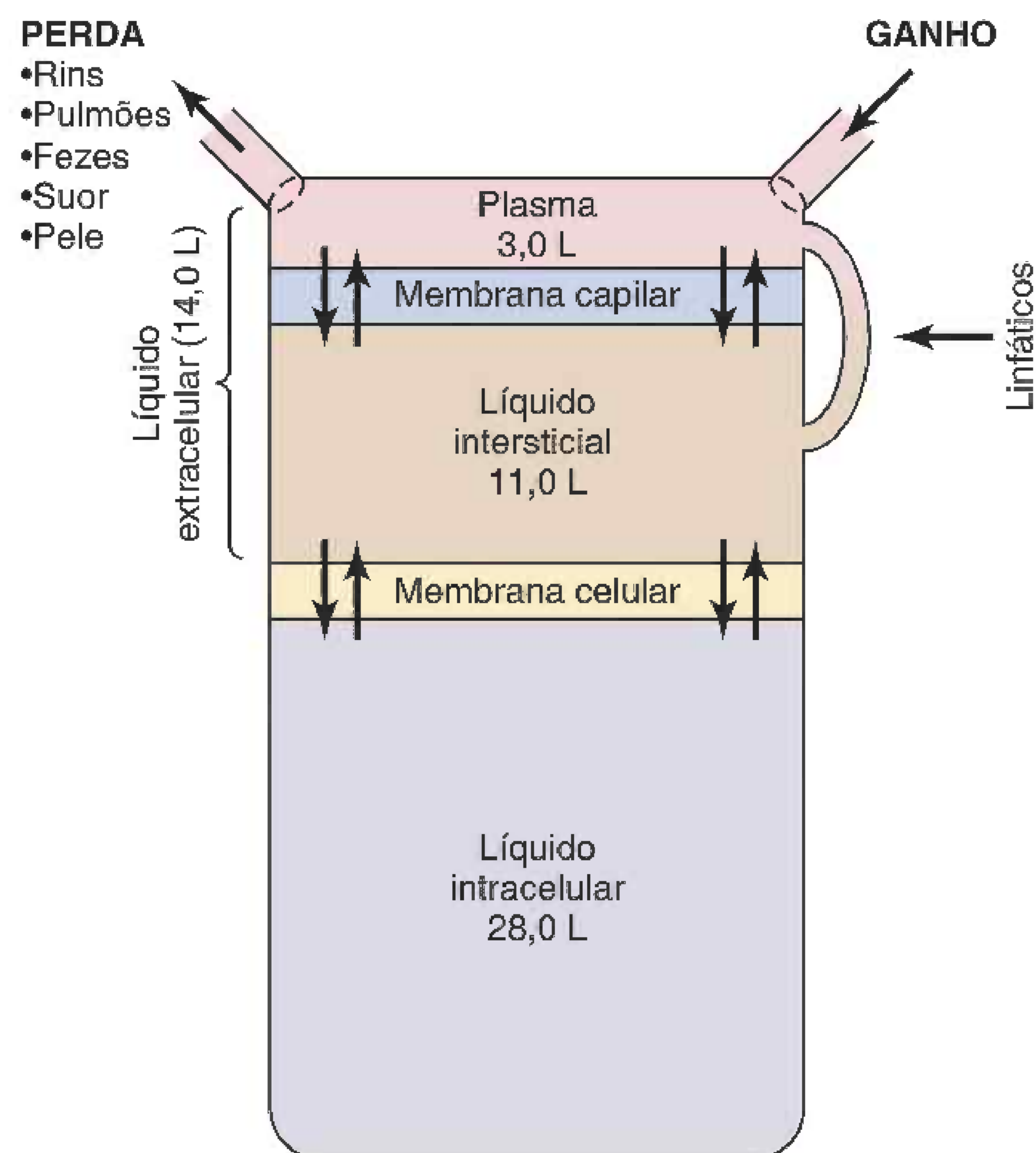



**Figura 25-1** Resumo da regulação dos volumes de líquidos corporais, incluindo os compartimentos principais de líquido do corpo e as membranas que separam esses compartimentos. Os valores mostrados são referentes à pessoa média com peso corporal de 70 quilos.

**Perda de Água nas Fezes.** Normalmente, apenas pequena quantidade de água (100 mL/dia) é perdida nas fezes. Isto pode aumentar para vários litros por dia em pessoas com diarreia grave. Por essa razão, a diarreia grave pode ameaçar a vida, caso não seja tratada em poucos dias.

**Perda de Água pelos Rins.** Outra via pela qual o corpo perde água é pela urina excretada pelos rins. Existem múltiplos mecanismos que controlam a intensidade da excreção urinária. De fato, o meio mais importante pelo qual o corpo mantém o balanço entre o ganho e a perda de água, bem como o balanço entre o ganho e a perda de eletrólitos, é pelo controle da intensidade com que os rins excretam essas substâncias. Por exemplo, o volume da urina pode ser tão baixo quanto 0,5 L/dia, em pessoa desidratada, como tão alto quanto 20 L/dia em pessoa que vem ingerindo grande quantidade de água.

O ganho de eletrólitos pelo corpo também é bastante variável. Isso ocorre com o sódio, o cloreto e o potássio. Em algumas pessoas, o ganho de sódio pode ser tão baixo quanto 20 mEq/dia, enquanto em outras a entrada de sódio pode ser muito alta (p. ex., 300 a 500 mEq/dia). Os rins deverão ajustar precisamente a intensidade da excreção de água e eletrólitos com a entrada destas substâncias, bem como compensar a perda excessiva de líquidos e eletrólitos que ocorrem em determinadas doenças. Nos Capítulos 26 a 30, discutimos os mecanismos pelos quais os rins realizam essa função.

## Compartimentos de Líquidos Corporais

O líquido corporal total está distribuído principalmente em dois compartimentos: o *líquido extracelular* e o *líquido intracelular* (Fig. 25-1). O líquido extracelular é dividido em *líquido intersticial* e *plasma* sanguíneo.

Existe outro compartimento menor de líquido, conhecido como *líquido transcelular*. Esse compartimento inclui o líquido dos espaços sinoviais, peritoneais, pericárdicos, intraoculares e o líquido cefalorraquidiano; esse líquido geralmente é considerado tipo especializado de líquido extracelular, embora em alguns casos sua composição seja notadamente diferente dos líquidos intersticial ou plasmático. Todos os líquidos transcelulares juntos constituem cerca de 1 a 2 litros.

Em homem adulto com peso médio de 70 quilos, a quantidade total de água fica em torno de 60% do seu peso corporal, algo em torno de 42 litros. Esse percentual pode mudar, dependendo da idade, sexo e porcentagem de gordura corporal. Com o envelhecimento, o percentual total de água do corpo diminui gradualmente. Isso se deve, em parte, ao fato de que o envelhecimento geralmente está associado ao aumento no percentual de tecido adiposo do corpo, que diminui proporcionalmente o percentual de água.

Devido a que as mulheres têm mais gordura corporal que os homens, sua água corporal total é em média de 50% do peso corporal. Em crianças prematuras ou recém-nascidos, a água corporal varia de 70% a 75% do peso corporal. Por conseguinte, ao se discutir o compartimento "médio" dos líquidos corporais, deve se ter em mente que existem variações, dependentes da idade, do gênero e da porcentagem de gordura corporal.

### Compartimento de Líquido Intracelular

Em torno de 28 a 42 litros de líquido do corpo estão dentro dos 100 trilhões de células e são coletivamente

designados como *líquido intracelular*. Dessa maneira, o líquido intracelular constitui cerca de 40% do total do peso corporal em pessoa "média".

O líquido de cada célula contém sua composição individual de diferentes substâncias, porém as concentrações dessas substâncias são similares de uma célula para outra. Na verdade, a composição dos líquidos celulares é muito similar mesmo em diferentes animais, desde o mais primitivo micro-organismo até os humanos. Por essa razão, o líquido intracelular — conjunto de todas as diferentes células — é considerado como um grande compartimento de líquido.

## Compartimento de Líquido Extracelular

Todos os líquidos por fora das células são coletivamente designados como *líquidos extracelulares*. Juntos, esses líquidos constituem em torno de 20% do peso corporal, algo em torno de 14 litros no homem adulto normal com 70 quilos. Os dois maiores compartimentos do líquido extracelular são o *líquido intersticial*, que corresponde a mais de três quartos (11 litros) do líquido extracelular, e o *plasma*, responsável por quase um quarto do líquido extracelular, algo em torno de 3 litros. O plasma é a parte não celular do sangue; ele troca continuamente substâncias com o líquido intersticial através dos poros das membranas capilares. Esses poros são altamente permeáveis a quase todos os solutos do líquido extracelular com exceção das proteínas. Portanto, os líquidos extracelulares estão constantemente em contato, de forma que o plasma e os líquidos intersticiais têm aproximadamente a mesma composição, exceto pelas proteínas em alta concentração no plasma.

## Volume Sanguíneo

O sangue contém tanto o líquido extracelular (o líquido do plasma) como o líquido intracelular (o líquido nas hemácias). Entretanto, o sangue é considerado compartimento líquido em separado por ter sua própria câmara, o sistema circulatório. O volume sanguíneo é particularmente importante no controle da dinâmica cardiovascular.

O volume sanguíneo médio no adulto é em torno de 7% do peso corporal, aproximadamente 5 litros. Cerca de 60% do sangue é plasma e 40% são hemácias, porém esse percentual pode variar consideravelmente em diferentes pessoas dependendo de sexo, peso e outros fatores.

**Hematócrito (Volume Total das Hemácias).** O hematócrito é a fração do sangue representada pelas hemácias, determinada pela centrifugação do sangue num "tubo para hematócrito" até que as células fiquem compactadas no fundo do tubo. É impossível compactar completamente todas as hemácias; assim, após a centrifugação, de 3% a 4% do plasma permanecem entre as células, e o verdadeiro hematócrito é somente cerca de 96% do hematócrito medido.

Em homens, o hematócrito medido está normalmente em torno de 0,40, e nas mulheres, em torno de 0,36. Em quadros de *anemia* grave, o hematócrito pode cair até 0,10, valor que põe risco à vida. Ao contrário, em algumas condições nas quais existe excesso na produção de hemácias, resultando em *policitemia*, o valor do hematócrito pode aumentar para até 0,65.

## Constituintes dos Líquidos Extracelular e Intracelular

Comparações da composição do líquido extracelular, incluindo o plasma e o líquido intersticial, com o líquido intracelular são mostradas nas Figuras 25-2 e 25-3 e na Tabela 25-2.

### As Composições Iônicas do Plasma e do Líquido Intersticial São Similares

O plasma e o líquido intersticial são separados apenas pela membrana capilar altamente permeável a íons, assim, suas composições iônicas são similares. A diferença mais importante, entre estes dois compartimentos, é a maior concentração de proteínas no plasma; em função dos capilares terem baixa permeabilidade às proteínas plasmáticas, somente pequena quantidade de proteína vaza para o espaço intersticial na maioria dos tecidos.

Em virtude do *efeito Donnan*, a concentração dos íons positivamente carregados (cátions) é pouco maior (em torno de 2%) no plasma do que no líquido intersticial. As proteínas do plasma têm carga negativa real no pH fisiológico. Em situação hipotética inicial, os cátions (íons carregados positivamente) estão presentes em igual concentração em ambos os lados da membrana, e os ânions (íons carregados negativamente) estão mais concentrados no interstício que no plasma, já que as proteínas dispõem de parte da carga negativa real. Por conseguinte, tendem a se ligar a cátions, como o sódio e o potássio, mantendo assim quantidades maiores desses íons no plasma, junto com as proteínas plasmáticas. Inversamente, os íons com carga negativa (ânions) tendem a manter concentrações pouco maiores no líquido intersticial que no plasma, visto que as cargas negativas das proteínas plasmáticas tendem a repelir os ânions com carga negativa. Por razões práticas, entretanto, as concentrações dos íons no líquido intersticial e no plasma são consideradas iguais.

Ainda referente à Figura 25-2, pode-se notar que o líquido extracelular, incluindo o plasma e o líquido intersticial, contém grandes quantidades de íons sódio e cloreto, quantidade razoavelmente grande de íons bicarbonato, mas somente pequena quantidade de íons potássio, cálcio, magnésio, fosfato e ácidos orgânicos.

A composição do líquido extracelular é cuidadosamente regulada por muitos mecanismos, mas especialmente pelos rins, conforme discutido adiante. Isso permite que

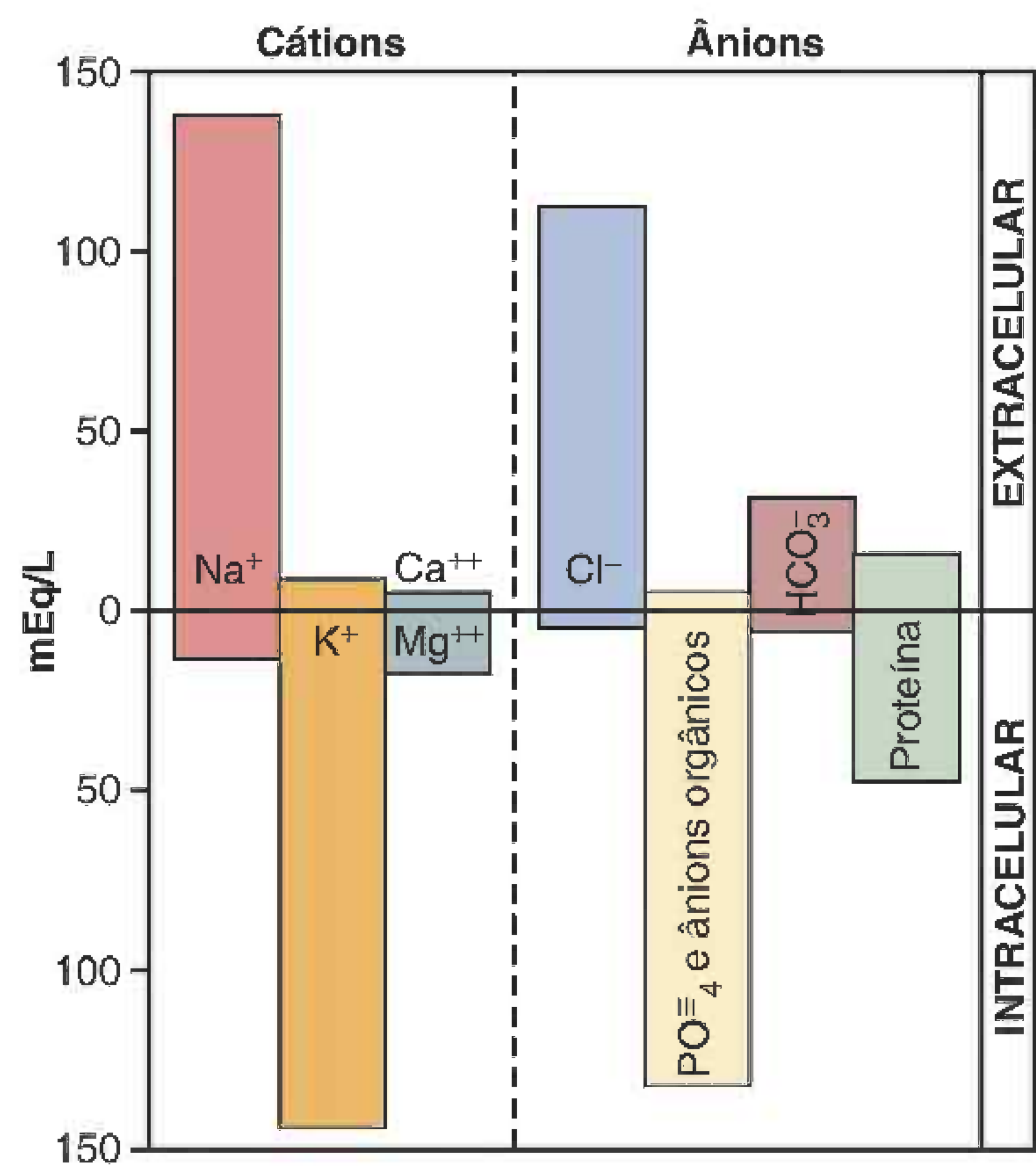



**Figura 25-2** Principais cátions e ânions dos líquidos intracelular e extracelular. As concentrações de $Ca^{++}$ e $Mg^{++}$ representam a soma desses dois íons. As concentrações mostradas representam o total de íons livres e íons complexados.

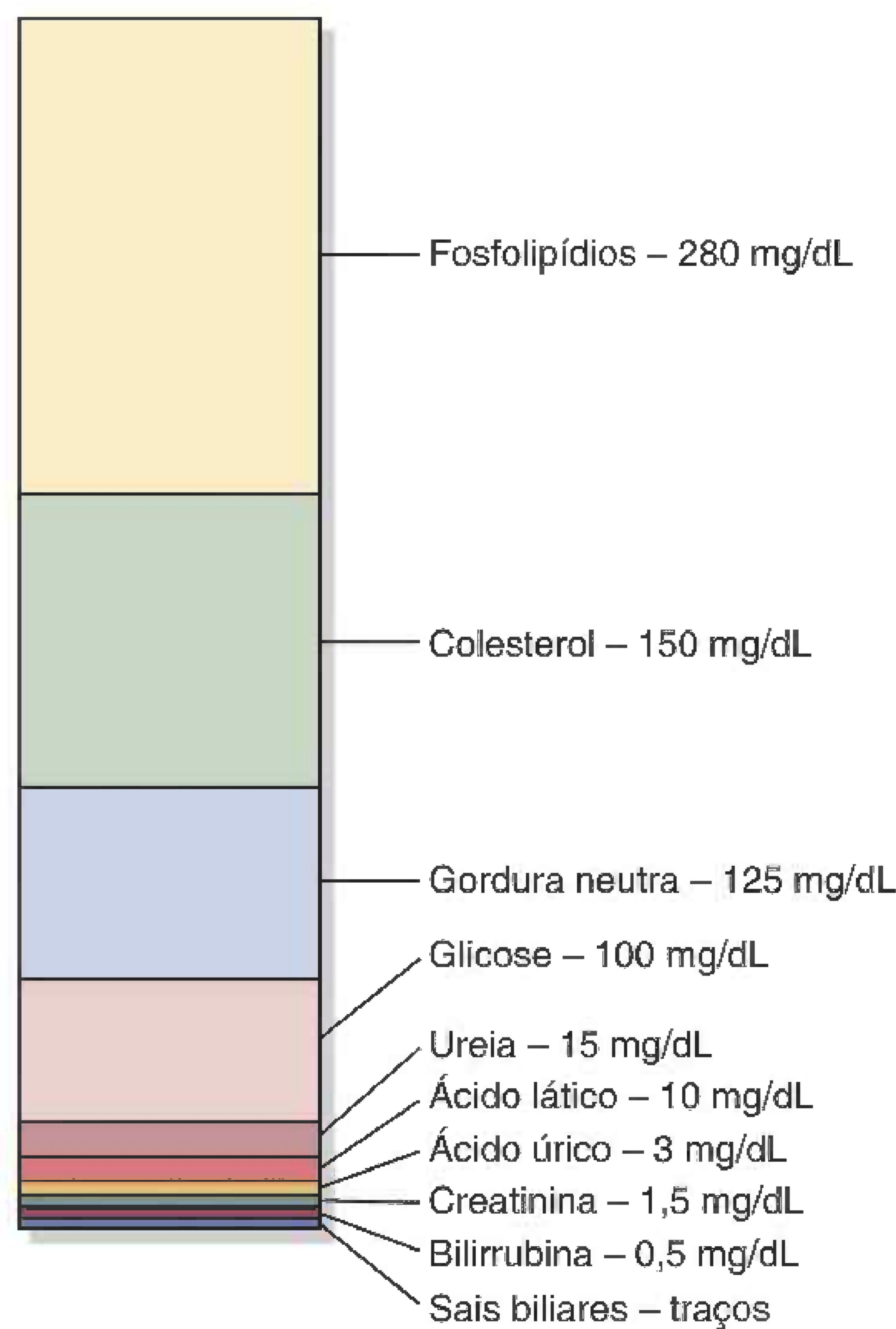



**Figura 25-3** Não eletrólitos do plasma.

**Tabela 25-2** Substâncias Osmolares nos Líquidos Intracelular e Extracelular

| | Plasma (mOsm/L $H_2O$) | Intersticial (mOsm/L $H_2O$) | Intracelular (mOsm/L $H_2O$) |
|---|---|---|---|
| $Na^+$ | 142 | 139 | 14 |
| $K^+$ | 4,2 | 4,0 | 140 |
| $Ca^{++}$ | 1,3 | 1,2 | 0 |
| $Mg^{++}$ | 0,8 | 0,7 | 20 |
| $Cl^-$ | 108 | 108 | 4 |
| $HCO_3^-$ | 24 | 28,3 | 10 |
| $HPO_4^{=}$, $H_2PO_4^-$ | 2 | 2 | 11 |
| $SO_4^{=}$ | 0,5 | 0,5 | 1 |
| Fosfocreatina | | | 45 |
| Carnosina | | | 14 |
| Aminoácidos | 2 | 2 | 8 |
| Creatina | 0,2 | 0,2 | 9 |
| Lactato | 1,2 | 1,2 | 1,5 |
| Adenosina trifosfato | | | 5 |
| Hexose monofosfato | | | 3,7 |
| Glicose | 5,6 | 5,6 | |
| Proteína | 1,2 | 0,2 | 4 |
| Ureia | 4 | 4 | 4 |
| Outras | 4,8 | 3,9 | 10 |
| Total mOsm/L | 301,8 | 300,8 | 301,2 |
| Atividade osmolar corrigida (mOsm/L) | 282,0 | 281,0 | 281,0 |
| Pressão osmótica total a 37°C (mmHg) | 5.443 | 5.423 | 5.423 |

as células permaneçam continuamente banhadas por líquido que contém a concentração apropriada de eletrólitos e nutrientes para o funcionamento celular ideal.

### Constituintes do Líquido Intracelular

O líquido intracelular é separado do líquido extracelular pela membrana celular que é muito permeável à água, mas não é permeável à grande maioria dos eletrólitos existentes no corpo.

Em contraste com o líquido extracelular, o líquido intracelular contém somente pequena quantidade dos íons sódio e cloreto e quantidades ainda muito menores de íons cálcio. Entretanto, o líquido intracelular tem grande quantidade de íons potássio e fosfato, além de considerável quantidade de íons magnésio e sulfato, que existem normalmente em baixas concentrações no líquido extracelular. As células também têm grande quantidade de proteínas, quase quatro vezes mais do que no plasma.

## Medida dos Volumes dos Líquidos nos Diferentes Compartimentos do Corpo — o Princípio Indicador-Diluição

O volume de líquido em compartimento do corpo pode ser medido colocando-se substância indicadora nesse compartimento. Permitindo-se que o indicador se disperse igualmente por todo o líquido do compartimento, pode-se analisar então a diluição do indicador. A Figura 25-4 mostra o método "indicador-diluição", que tem como objetivo a medida do volume do compartimento líquido. Esse método se baseia no princípio de conservação das massas, o que significa que a massa total de substância, após a dispersão no compartimento líquido, será a mesma massa total injetada no compartimento.

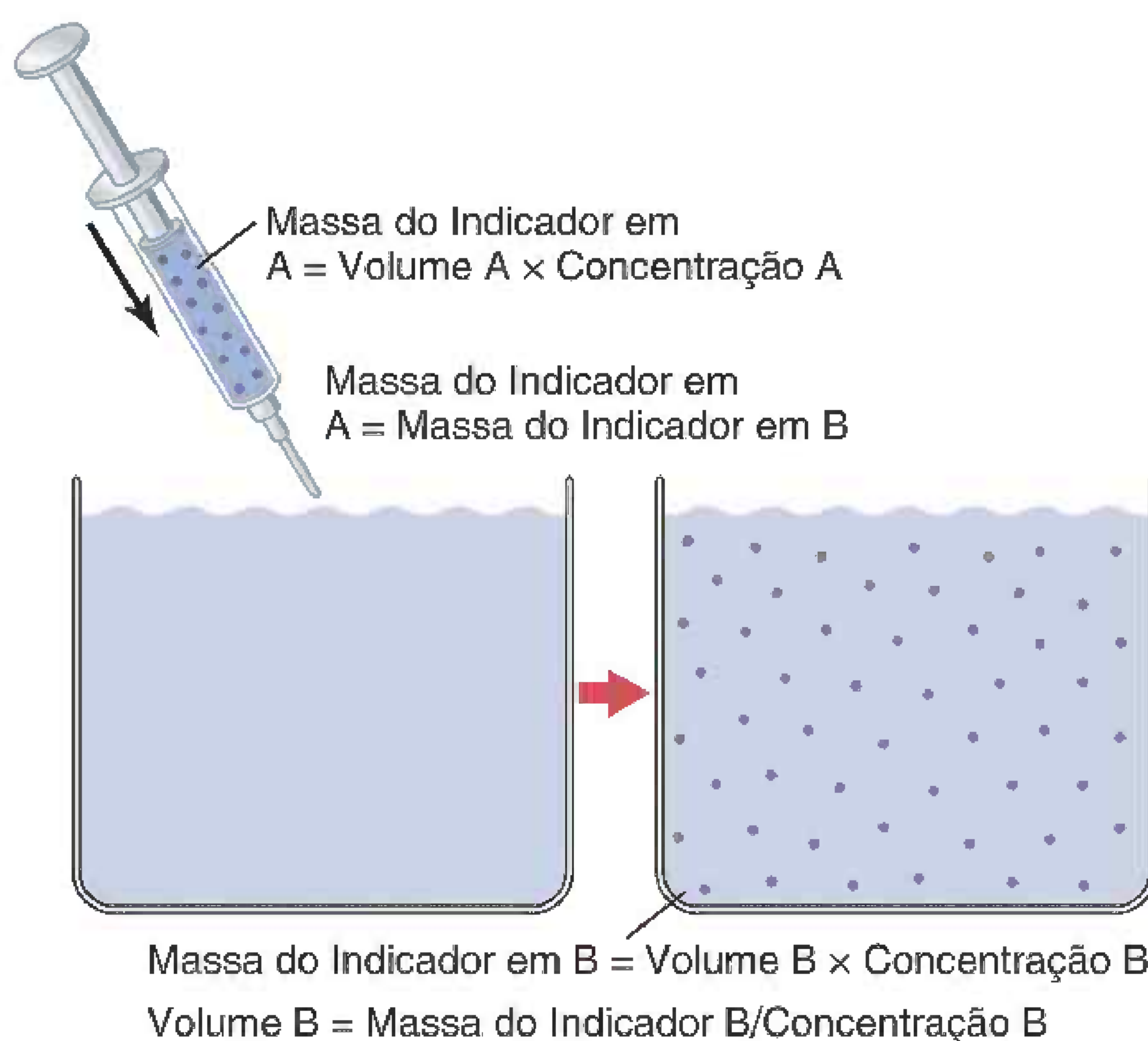



**Figura 25-4** Método indicador-diluição para se medir o volume dos líquidos.

No exemplo mostrado na Figura 25-4, pequena quantidade de corante ou outra substância contida na seringa é injetada na câmara, e a substância se dispersa igualmente por todo o líquido da câmara. Amostra do líquido é retirada e a concentração é analisada química, fotoeletricamente, ou por outros métodos. Caso nenhuma das substâncias vaze para fora do compartimento, a massa total da substância no compartimento (Volume B × Concentração B) será igual à massa total injetada (Volume A × Concentração A). Através de simples reorganização da equação, pode-se calcular o volume desconhecido da câmara B.

$$\text{Volume B} = \frac{\text{Volume A} \times \text{Concentração A}}{\text{Concentração B}}$$

Observe que tudo que se precisa para esse cálculo é (1) a quantidade total do indicador injetado na câmara (o numerador da equação) e (2) a concentração do líquido na câmara após a substância ter se dispersado (o denominador).

Por exemplo, se 1 mililitro de solução contendo 10 mg/mL de corante for dispersado na câmara B e a concentração final nessa câmara for de 0,01 miligrama por mililitro de líquido, o volume desconhecido da câmara pode ser calculado da seguinte forma:

$$\text{Volume B} = \frac{1\ \text{mL} \times 10\ \text{mg/mL}}{0{,}01\ \text{mg/mL}} = 1.000\ \text{mL}$$

Esse método pode ser usado para medir o volume de praticamente qualquer compartimento do corpo desde que (1) o indicador se disperse igualmente por todo o compartimento, (2) o indicador só se disperse pelo compartimento de interesse e (3) o indicador não seja metabolizado ou excretado. Várias substâncias podem ser usadas para medir o volume de cada um dos diferentes líquidos do corpo.

## Determinação do Volume de Diferentes Compartimentos Líquidos Corporais

**Medida da Água Total do Corpo.** A água radioativa (trítio, $^3H_2O$) ou a água pesada (deutério, $^2H_2O$) podem ser utilizadas para medir a quantidade total de água do corpo. Essas formas de água se misturam à água total do corpo poucas horas após terem sido injetadas no sangue, e o princípio da diluição pode ser usado para calcular a quantidade total de água no corpo (Tabela 25-3). Outra substância, utilizada para medir o volume total de água no corpo, é a *antipirina*, que é altamente lipossolúvel e pode rapidamente se difundir pelas membranas celulares e se distribuir uniformemente pelos compartimentos intracelulares e extracelulares.

**Medida do Volume de Líquido Extracelular.** O volume do líquido extracelular pode ser estimado usando-se qualquer uma das muitas substâncias que se dispersam no plasma e no líquido intersticial, porém que

**Tabela 25-3** Medida dos Volumes dos Líquidos Corporais

| Volume | Indicadores |
|---|---|
| Água corporal total | $^3H_2O$, $^2H_2O$, antipirina |
| Líquido extracelular | $^{22}Na$, $^{125}I$-iotalamato, tiossulfato, inulina |
| Líquido intracelular | (Calculado como água corporal total – Volume de líquido extracelular) |
| Volume plasmático | $^{125}I$-albumina, azul de Evans (T-1.824) |
| Volume sanguíneo | Eritrócitos marcados com $^{51}Cr$, ou calculado da seguinte maneira: Volume plasmático/(1 – Hematócrito) |
| Líquido intersticial | (Calculado da seguinte maneira: Volume do líquido extracelular – Volume plasmático) |

não seja permeável pela membrana celular. Elas incluem sódio radioativo, cloreto radioativo, iotalamato radioativo, íon tiossulfato e inulina. Quando qualquer uma dessas substâncias é injetada no sangue, ocorre sua dispersão por quase completamente todo o líquido extracelular, em período de 30 a 60 minutos. Algumas dessas substâncias, entretanto, podem se difundir pelas células, em pequenas quantidades, como por exemplo o sódio radioativo. Por essa razão, fala-se frequentemente do *espaço do sódio* ou do *espaço da inulina*, em vez de chamar medida do volume extracelular real.

**Cálculo do Volume Intracelular.** O volume intracelular não pode ser medido diretamente. Porém, pode ser calculado da seguinte maneira:

$$\text{Volume intracelular} = \text{Água total do corpo} - \text{Volume extracelular}$$

**Medida do Volume do Plasma.** Para medir o volume do plasma, a substância a ser usada não deve prontamente permear através das membranas capilares, mas sim permanecer no sistema vascular após a injeção. Uma das substâncias mais comumente utilizadas para medir o volume do plasma é a albumina sérica marcada com o iodo radioativo ($^{125}I$-albumina). Ainda, corantes que rapidamente se ligam às proteínas do plasma, como por exemplo o *corante azul de Evans* (também conhecido por *T-1824*), podem ser usados para medir o volume do plasma.

**Cálculo do Volume de Líquido Intersticial.** O volume de líquido intersticial não pode ser medido diretamente, mas pode ser calculado da seguinte maneira:

$$\text{Volume de líquido intersticial} = \text{Volume do líquido extracelular} - \text{Volume do plasma}$$

**Medida do Volume Sanguíneo.** Caso o volume do plasma tenha sido medido pelos métodos descritos antes, o volume sanguíneo também pode ser calculado sabendo-se o valor do *hematócrito* (a fração do volume sanguíneo total composto por células), usando-se a seguinte equação:

$$\text{Volume sanguíneo total} = \frac{\text{Volume plasmático}}{1 - \text{Hematócrito}}$$

Por exemplo, se o volume do plasma é de 3 litros e o hematócrito é 0,40, o volume total sanguíneo poderia ser calculado da seguinte maneira

$$\frac{3 \text{ litros}}{1 - 0{,}4} = 5 \text{ litros}$$

Outra maneira de medir o volume sanguíneo é injetando hemácias marcadas com material radioativo na circulação. Após a dispersão das hemácias em toda a circulação, a radioatividade de amostra do sangue pode ser medida, e o volume total de sangue pode ser calculado usando-se o princípio indicador-diluição. Uma substância frequentemente utilizada para marcar as hemácias é o cromo radioativo ($^{51}Cr$), que se liga fortemente às hemácias.

## Regulação da Troca de Líquidos e Equilíbrio Osmótico Entre os Líquidos Intracelular e Extracelular

Problema frequente no tratamento de pacientes seriamente doentes é a manutenção da composição adequada em um ou ambos os compartimentos intracelular e extracelular. Como discutido no Capítulo 16 e mais adiante neste capítulo, as quantidades relativas de líquido extracelular, distribuídas entre o plasma e os espaços intersticiais, são determinadas principalmente pelo equilíbrio das forças hidrostáticas e coloidosmóticas, através das membranas capilares.

A distribuição dos líquidos entre os compartimentos intracelular e extracelular, em contraste, é determinada principalmente pelo efeito osmótico de solutos menores — especialmente sódio, cloreto e outros eletrólitos — agindo através da membrana celular. A razão para isso é que as membranas celulares são muito permeáveis à água, mas relativamente impermeáveis a íons menores que a água, tais como sódio e cloreto. Portanto, a água se move rapidamente através da membrana celular e o líquido intracelular permanece isotônico em relação ao líquido extracelular.

Na próxima seção, discutiremos as inter-relações entre os volumes dos líquidos intracelular e extracelular e os fatores osmóticos que podem causar movimento de líquidos entre estes dois compartimentos.

## Princípios Básicos da Osmose e da Pressão Osmótica

O princípio básico da osmose e da pressão osmótica foi apresentado no Capítulo 4. Portanto, iremos revisar aqui

somente os aspectos mais importantes desses princípios, conforme se apliquem à regulação do volume.

*Osmose é a difusão efetiva de água através de membrana seletivamente permeável, de região de maior concentração de água para outra região de menor concentração.* Quando soluto é adicionado à água pura, reduz a concentração de água na mistura. Desse modo, quanto maior a concentração de soluto na solução, menor a concentração de água. Além disso, a água se difunde de região de baixa concentração de soluto (alta concentração de água) para região de alta concentração de soluto (baixa concentração de água).

Devido às membranas celulares serem relativamente impermeáveis para a maioria dos solutos, mas muito permeáveis à água (*i. e.*, permeabilidade seletiva), sempre que existir maior concentração de soluto de um lado da membrana celular a água se difunde pela membrana em direção ao lado de maior concentração de soluto. Dessa maneira, se o soluto como por exemplo o cloreto de sódio for adicionado ao líquido extracelular, rapidamente ocorrerá difusão de água através da membrana celular, da célula para o líquido extracelular, até que a concentração de água em ambos os lados da membrana se igualem. Inversamente, se o soluto como o cloreto de sódio for removido do líquido extracelular ocorrerá difusão de água do líquido extracelular através das membranas celulares e para as células. A intensidade da difusão da água é conhecida como *intensidade da osmose.*

**Relação Entre Moles e Osmóis.** Em razão de a concentração de água de solução depender no número de partículas de solutos na solução, o termo concentração é necessário para descrever a concentração total das partículas de soluto independente de sua exata composição. O número total de partículas em uma solução é medido em *osmóis.* Um osmol (osm) é igual a 1 mol (mol) ($6{,}02 \times 10^{23}$) de partículas de soluto. Portanto, solução contendo 1 mol de glicose em cada litro tem a concentração de 1 osm/L. Caso a molécula se dissocie em dois íons (formando duas partículas), como, por exemplo, o cloreto de sódio que se ioniza e forma os íons sódio e cloreto, então, solução contendo 1 mol/L terá concentração osmolar de 2 osm/L. Do mesmo modo, solução que contenha 1 mol de molécula que se dissocia em três íons, como o sulfato de sódio ($Na_2SO_4$), terá 3 osm/L. Portanto, o termo *osmol* refere-se ao número de partículas osmoticamente ativas na solução e não ao número de moléculas na solução que designa a concentração molar.

Em geral, o osmol é a unidade muito grande para expressar a atividade osmótica de solutos nos líquidos corporais.

O termo *miliosmol* (mOsm), que equivale a 1/1.000 osmol, é comumente utilizado.

**Osmolalidade e Osmolaridade.** A concentração osmolar de uma solução é chamada de *osmolalidade* quando a concentração é expressa em *osmóis por quilograma de água*; já essa concentração expressa em *osmóis por litro de solução* é conhecida por *osmolaridade.* Em soluções diluídas, como por exemplo os líquidos corporais, estes dois termos podem ser utilizados quase que como sinônimos, porque suas diferenças são muito pequenas. Na maioria dos casos, é mais fácil de se expressar a quantidade de líquidos corporais em litros de líquido do que em quilogramas de água. Portanto, a maioria dos cálculos usados clinicamente e os cálculos expressos nos próximos capítulos são baseados muito mais na osmolaridade que na osmolalidade.

**Cálculo da Osmolaridade e Pressão Osmótica de uma Solução.** Utilizando-se a lei de van't Hoff, pode-se calcular a pressão osmótica potencial de uma solução, assumindo que a membrana celular é impermeável ao soluto.

Por exemplo, a pressão osmótica de solução de cloreto de sódio a 0,9% é calculada da seguinte forma: solução de cloreto de sódio a 0,9% significa que existe 0,9 grama de cloreto de sódio por 100 mililitros de solução, ou 9 g/L. Em razão do peso molecular do cloreto de sódio ser 58,5 g/mol, a molaridade da solução é 9 g/L divididos por 58,5 g/mol, ou algo em torno de 0,154 mol/L. Devido a cada molécula de cloreto de sódio ser igual a 2 osmóis, a osmolaridade da solução é $0{,}154 \times 2$, ou 0,308 osm/L. Portanto, a osmolaridade dessa solução é 308 mOsm/L. A pressão osmótica potencial dessa solução seria 308 mOsm/L $\times$ 19,3 mmHg/mOsm/L, ou 5.944 mmHg.

Esse cálculo é somente aproximado porque os íons cloreto e sódio não se comportam de modo totalmente independente na solução, por causa da atração interiônica existente entre eles. Podem-se corrigir esses desvios existentes ao se utilizar a lei de van't Hoff e o fator de correção conhecido por *coeficiente osmótico.* Para o cloreto de sódio, o coeficiente osmótico é em torno de 0,93. Logo, a osmolaridade real de uma solução de cloreto de sódio a 0,9% é $308 \times 0{,}93$, ou algo em torno de 286 mOsm/L. Por questões práticas, os coeficientes osmóticos de diferentes solutos são algumas vezes ignorados ao se determinar a osmolaridade e a pressão osmótica de soluções fisiológicas.

**Osmolaridade dos Líquidos Corporais.** Retornando à Tabela 25-2, observe a osmolaridade aproximada de várias substâncias osmoticamente ativas no plasma, no líquido intersticial e no líquido intracelular. Observe que quase 80% da osmolaridade total do líquido intersticial e do plasma são devidos aos íons sódio e cloreto, enquanto para o líquido intracelular quase a metade da osmolaridade é devida aos íons potássio, e o restante é dividido entre as muitas outras substâncias intracelulares.

Como mostra a Tabela 25-2, a osmolaridade total de cada um dos três compartimentos fica em torno de 300 mOms/L, sendo a osmolaridade do plasma em torno de 1 mOsm/L maior que nos líquidos intersticial e intracelular. Essa pequena diferença entre a osmolaridade do plasma e do líquido intersticial é causada pelos efeitos osmóticos das proteínas do plasma, que mantêm pressão

osmótica nos capilares em torno de 20 mmHg maior do que nos espaços intersticiais adjacentes, como discutido no Capítulo 16.

**Atividade Osmolar Corrigida dos Líquidos Corporais.** Na parte inferior da Tabela 25-2 são mostradas as *atividades osmolares corrigidas* do plasma, do líquido intersticial e do líquido intracelular. A razão para essas correções é que os cátions e os ânions na solução exercem atração interiônica que pode causar discreta redução na "atividade osmótica" da substância dissolvida.

## O Equilíbrio Osmótico É Mantido Entre os Líquidos Intracelular e Extracelular

Altas pressões osmóticas podem ser desenvolvidas através da membrana celular com alterações relativamente pequenas da concentração de solutos do líquido extracelular. Como discutido antes, para cada miliosmol no gradiente de concentração de *soluto impermeante* na membrana, 19,3 mmHg de pressão osmótica são aplicados à membrana celular. Caso a membrana celular seja exposta à água pura e a osmolaridade do líquido intracelular seja de 282 mOsm/L, a pressão osmótica potencial que pode se desenvolver de um lado a outro da membrana celular é maior que 5.400 mmHg. Isto demonstra a enorme força que pode mover a água através da membrana celular quando os líquidos intracelular e extracelular não estão em equilíbrio osmótico. Como resultado dessas forças, alterações relativamente pequenas na concentração de solutos impermeantes do líquido extracelular podem causar grandes alterações no volume da célula.

**Líquidos Isotônicos, Hipotônicos e Hipertônicos.** O efeito de diferentes concentrações de solutos impermeantes do líquido extracelular sobre o volume das células é mostrado na Figura 25-5. Se a célula for colocada em solução de solutos impermeantes com osmolaridade de 282 mOsm/L, a célula não terá seu volume alterado, pois as concentrações de água, nos líquidos intracelular e extracelular, são iguais e os solutos não podem entrar ou sair da célula. Tal solução é dita *isotônica* por não alterar o volume das células. Exemplos de soluções isotônicas incluem a solução de cloreto de sódio a 0,9% ou a solução de glicose a 5%. Essas soluções são importantes na medicina clínica por poderem ser infundidas no sangue sem risco de perturbar o equilíbrio osmótico entre os líquidos intracelulares e extracelulares.

Se a célula for colocada em solução *hipotônica*, com concentração de solutos impermeantes (< 282 mOsm/L), água irá se difundir do líquido extracelular para a célula, causando inchamento; a água continuará a se difundir pela célula diluindo o líquido intracelular até que este se torne isotônico em relação ao extracelular. Caso o inchamento da célula ultrapasse a capacidade de distensão da membrana, esta se rompe. Soluções de cloreto de sódio com concentração menor do que 0,9% são hipotônicas.

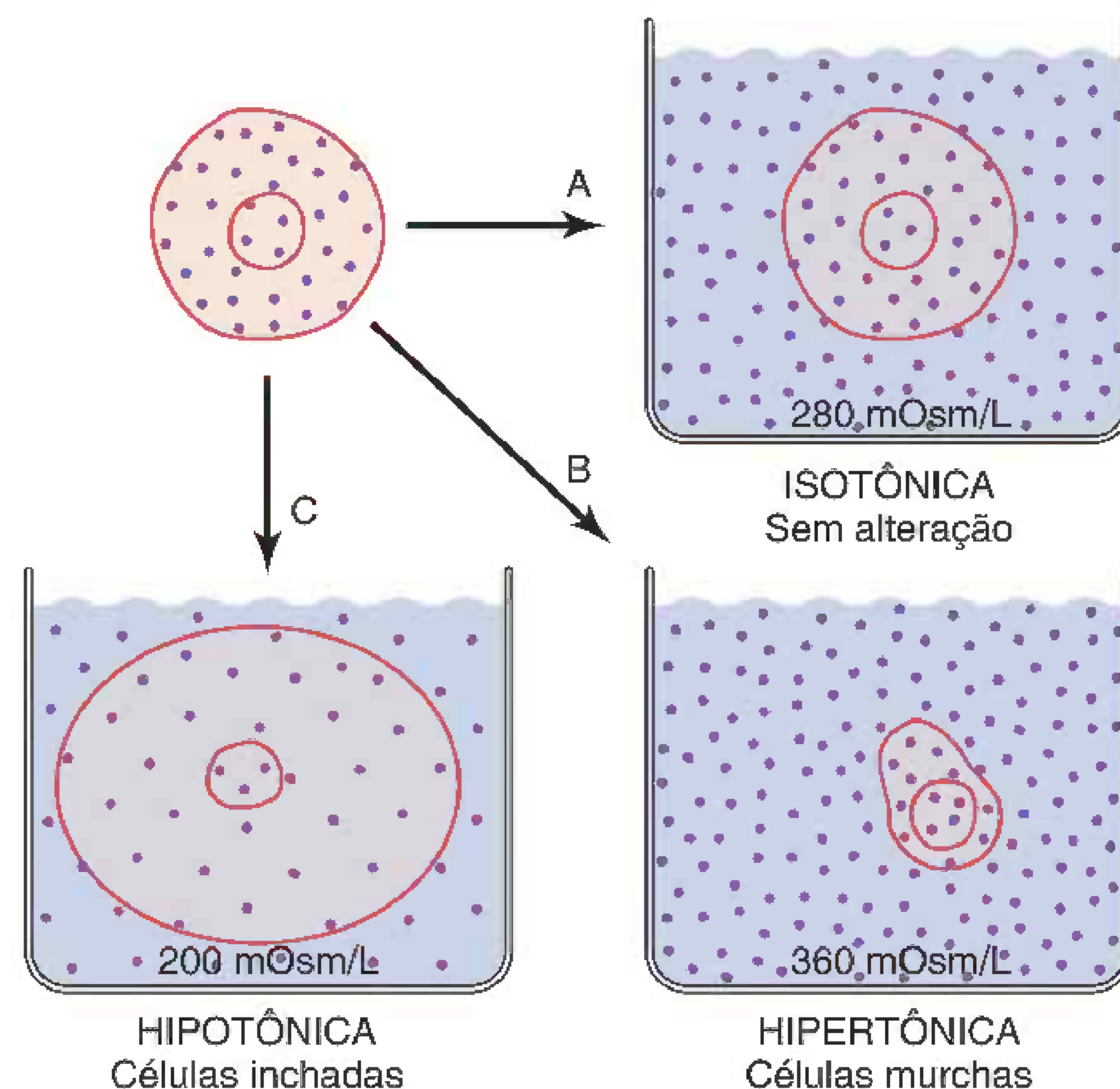



**Figura 25-5** Efeitos de soluções isotônica (*A*), hipertônica (*B*) e hipotônica (*C*) sobre o volume das células.

Se a célula for colocada em solução *hipertônica*, com concentração maior de solutos impermeantes que o líquido intracelular, água irá sair da célula para o líquido extracelular, concentrando o líquido intracelular e diluindo o líquido extracelular. Nesse caso, a célula irá encolher até que a osmolaridade do líquido intracelular iguale à do meio extracelular. As soluções de cloreto de sódio maiores do que 0,9% são hipertônicas.

**Líquidos Isosmóticos, Hiperosmóticos e Hipo-osmóticos.** Os termos *isotônico*, *hipotônico* e *hipertônico* referem-se às soluções que causarão alterações do volume celular. A tonicidade de uma solução depende de sua concentração de solutos impermeantes. Entretanto, alguns solutos podem permear a membrana celular. Soluções com a mesma osmolaridade que a célula são ditas *isosmóticas*, independentemente do soluto poder penetrar na membrana celular.

Os termos *hiperosmótico* e *hipo-osmótico* referem-se às soluções com maior e menor osmolaridade respectivamente em relação à do líquido extracelular normal, se os solutos não forem permeantes. Soluções com substâncias muito permeantes, como a ureia, podem causar alterações transitórias no volume dos líquidos intracelular e extracelular, porém, dado tempo suficiente, as concentrações das duas substâncias finalmente se igualam nos dois compartimentos e apresentam pouco efeito sobre o volume intracelular, sob condições de estado estável.

**O Equilíbrio Osmótico Entre os Líquidos Intracelular e Extracelular É Rapidamente Atingido.** A transferência de líquido, através da membrana celular, ocorre tão rapidamente que qualquer diferença de osmolaridade entre estes dois compartimentos é em geral corrigida em segundos ou, no máximo, em minutos. Esse

movimento rápido da água, através da membrana, não significa que equilíbrio completo seja atingido entre os compartimentos intracelular e extracelular de todo o corpo neste curto período. Isso porque o líquido geralmente entra no corpo pelo tubo digestivo e deve ser transportado pelo sangue para todos os tecidos antes que o equilíbrio osmótico completo possa ocorrer. Em geral, são necessários cerca de 30 minutos para que seja alcançado o equilíbrio osmótico em todo o corpo depois de se ingerir água.

## Volume e Osmolalidade dos Líquidos Extracelular e Intracelular em Estados Anormais

Alguns fatores que podem causar alteração considerável nos volumes dos líquidos extracelular e intracelular são: a ingestão de água, a desidratação, a infusão intravenosa de diferentes tipos de soluções, a perda de grandes quantidades de líquido pelo trato gastrointestinal e a perda de quantidades anormais de líquidos através do suor ou dos rins.

Podem-se calcular as alterações nos volumes dos líquidos intracelular e extracelular e o tipo de terapia que deve ser instituída se os seguintes princípios básicos forem considerados:

1. *A água se move rapidamente de um lado ao outro da membrana celular*; portanto, as osmolaridades dos líquidos intracelular e extracelular permanecem exatamente iguais entre si, exceto por poucos minutos após alterações da osmolaridade de um dos compartimentos.
2. *As membranas celulares são quase completamente impermeáveis a muitos solutos*; portanto, o número de osmóis do líquido extracelular e intracelular geralmente permanece constante salvo casos em que solutos são adicionados ou retirados do compartimento extracelular.

Considerando esses princípios básicos, podemos analisar os efeitos de diferentes condições dos volumes e das osmolaridades dos líquidos intracelular e extracelular.

### Efeito da Adição de Solução Salina ao Líquido Extracelular

Se solução salina *isotônica* for adicionada ao compartimento de líquido extracelular, a osmolaridade do líquido extracelular não se altera; portanto, não ocorre osmose através das membranas celulares. O único efeito é o aumento no volume do líquido extracelular (Fig. 25-6*A*). O sódio e o cloreto se mantêm basicamente no líquido extracelular, porque a membrana celular se comporta como se ela fosse virtualmente impermeável ao cloreto de sódio.

Se solução *hipertônica* é adicionada ao líquido extracelular, a osmolaridade extracelular aumenta e causa osmose de água das células para o compartimento extracelular (Fig. 25-6*B*). Ainda, quase todo o cloreto de sódio adicionado permanece no compartimento extracelular, e a difusão de líquido das células para o espaço extracelular para alcançar o equilíbrio osmótico. O efeito real é aumento no volume extracelular (maior do que o volume de líquido adicionado), redução no volume intracelular, e aumento na osmolaridade de ambos os compartimentos.

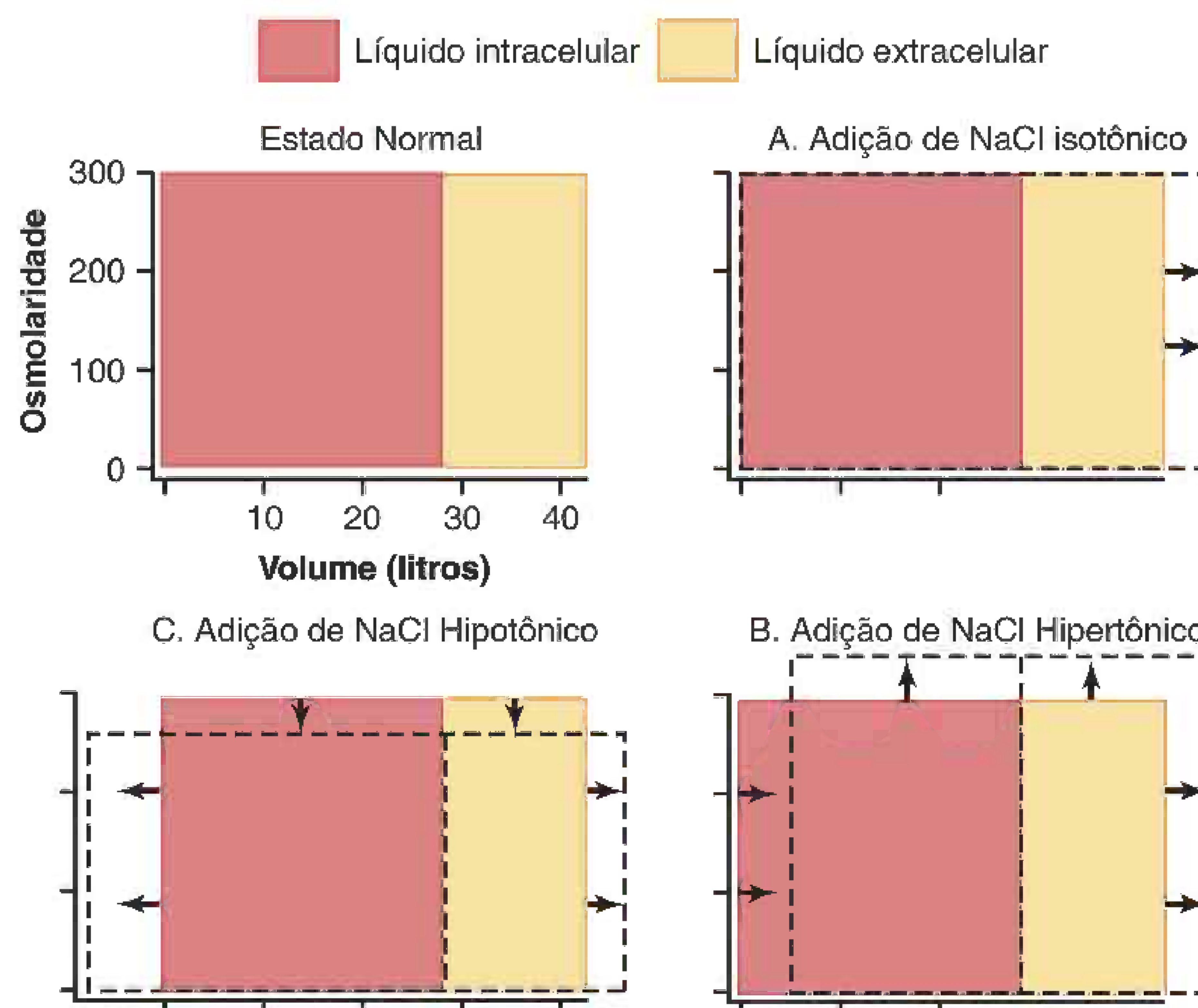



**Figura 25-6** Efeito da adição de soluções isotônicas, hipertônicas e hipotônicas ao líquido extracelular após o equilíbrio osmótico ser atingido. O estado normal é indicado pelas linhas contínuas, e as alterações do normal são mostradas pelas linhas tracejadas. O volume dos líquidos dos compartimentos intracelular e extracelular é mostrado na abscissa de cada diagrama, e as osmolaridades destes compartimentos são mostradas nas ordenadas.

Se solução *hipotônica* é adicionada ao líquido extracelular, a osmolaridade do líquido extracelular diminui e parte da água extracelular se difunde por osmose para as células, até que os compartimentos intracelular e extracelular tenham a mesma osmolaridade (Fig. 25-6*C*). Ambos os volumes, intracelular e extracelular, aumentam quando se adiciona líquido hipotônico, embora o volume intracelular aumente em maior grau.

**Cálculo de Deslocamento de Líquido e das Osmolaridades após Infusão de Salina Hipertônica.** Podemos calcular os efeitos sequenciais da infusão de soluções diferentes nos volumes dos líquidos extracelular e intracelular e nas suas osmolaridades. Por exemplo, se 2 litros de solução hipertônica de cloreto de sódio a 3,0% forem infundidos em paciente de 70 quilos, cuja osmolaridade inicial do plasma é de 280 mOsm/L, qual poderia ser o volume dos líquidos extracelular e intracelular e as respectivas osmolaridades após o equilíbrio osmótico ser atingido?

O primeiro passo é calcular as condições iniciais, incluindo o volume, a concentração e o total de miliosmóis em cada compartimento. Assumindo-se que o volume do líquido extracelular é 20% do peso corporal e o volume do líquido intracelular é de 40% do peso corporal, os seguintes volumes e concentrações podem ser calculados.

### Passo 1. Condições Iniciais

| | Volume (Litros) | Concentração (mOsm/L) | Total (mOsm) |
|---|---|---|---|
| Líquido extracelular | 14 | 280 | 3.920 |
| Líquido intracelular | 28 | 280 | 7.840 |
| Total de líquido corporal | 42 | 280 | 11.760 |

Calcula-se então o total de miliosmóis adicionados ao líquido extracelular em 2 litros de cloreto de sódio a 3,0%. Solução a 3,0% significa que existem 3,0 g/100 mL, ou 30 gramas de cloreto de sódio por litro. Como o peso molecular do cloreto de sódio é 58,5 g/mol, essa solução tem cerca de 0,513 mol de cloreto de sódio por litro de solução. Para 2 litros de solução, tem-se 1,026 mol de cloreto de sódio. Em 1 mol de cloreto de sódio temos quase 2 osmóis (o cloreto de sódio tem duas partículas osmoticamente ativas por mol), portanto, o efeito real da adição de 2 litros desta solução é a adição de 2.051 miliosmóis de cloreto de sódio ao líquido extracelular.

No Passo 2, calcularemos o efeito instantâneo de se adicionar 2.051 miliosmóis de cloreto de sódio em volume de 2 litros ao líquido extracelular. Não ocorrerá nenhuma alteração da concentração ou no volume do *líquido intracelular*, e não ocorrerá equilíbrio osmótico. O *líquido extracelular*, entretanto, terá quantidade adicional de 2.051 miliosmóis no soluto total, perfazendo o total de 5.791 miliosmóis. Como agora o compartimento extracelular tem 16 litros de volume, a concentração pode ser calculada pela divisão 5.791 miliosmóis por 16 litros, o que aumenta a concentração de miliosmóis para 373 mOsm/L. Dessa maneira, os novos valores são os seguintes.

### Passo 2. Efeito Instantâneo de Adição de 2 Litros de Cloreto de Sódio a 3,0%

| | Volume (Litros) | Concentração (mOsm/L) | Total (mOsm) |
|---|---|---|---|
| Líquido extracelular | 16 | 373 | 5.971 |
| Líquido intracelular | 28 | 280 | 7.840 |
| Total de líquido corporal | 44 | Sem equilíbrio | 13.811 |

No terceiro passo, calculamos os volumes e as concentrações que ocorreriam após o equilíbrio osmótico ser atingido em poucos minutos. Nesse caso, as concentrações, nos compartimentos dos líquidos intracelular e extracelular são iguais e podem ser calculadas pela divisão do total de miliosmóis do corpo, 13.811, pelo volume total, que agora é de 44 litros. Isso resulta em concentração de 313,9 mOsm/L. Portanto, todos os compartimentos de líquido corporal terão essa mesma concentração após o equilíbrio osmótico. Assumindo-se que soluto ou água não tenham sido perdidos pelo corpo e que não houve movimento de cloreto de sódio, para fora ou para dentro das células, pode-se então calcular o volume dos compartimentos intracelular e extracelular. O volume do líquido intracelular é calculado dividindo-se o total de miliosmóis no líquido intracelular (7.840) pela concentração (313,9 mOsm/L), resultando em volume de 24,98 litros. O volume de líquido extracelular é calculado pela divisão do total de miliosmóis, no líquido extracelular (5.971), pela concentração (313,9 mOsm/L), o que resulta em volume de 19,02 litros. Novamente, esses cálculos são baseados na hipótese de que o cloreto de sódio adicionado ao líquido extracelular permanece nesse compartimento, não se movendo para dentro das células.

### Passo 3. Efeito da Adição de 2 Litros de Cloreto de Sódio a 3,0% após o Equilíbrio Osmótico

| | Volume (Litros) | Concentração (mOsm/L) | Total (mOsm) |
|---|---|---|---|
| Líquido extracelular | 19,02 | 313,9 | 5.971 |
| Líquido intracelular | 24,98 | 313,9 | 7.840 |
| Total de líquido corporal | 44,0 | 313,9 | 13.811 |

Assim, pode-se perceber que a adição de 2 litros de solução hipertônica de cloreto de sódio causa aumento por mais de 5 litros no volume do líquido extracelular, enquanto diminui o volume do líquido intracelular por mais de 3 litros.

Esse método para se calcular as alterações nos volume dos líquidos intracelular e extracelular e nas osmolaridades pode ser aplicado praticamente a qualquer problema clínico de regulação no volume dos líquidos. O leitor deve conhecer bastante tais cálculos porque a compreensão dos aspectos matemáticos do equilíbrio osmótico entre os compartimentos dos líquidos intracelular e extracelular é fundamental para o entendimento

de quase todas as anormalidades dos líquidos corporais e seus tratamentos.

## Glicose e Outras Soluções Administradas com Objetivo Nutricional

Muitos tipos de soluções são administrados por via intravenosa para proporcionar nutrição a pessoas que não podem de outra maneira obter quantidades adequadas de nutrientes. As soluções de glicose são muito utilizadas, e as soluções de aminoácidos e de gordura homogeneizada são utilizadas em menor escala. Quando essas soluções são administradas, suas concentrações de substâncias osmoticamente ativas são em geral ajustadas aproximadamente à isotonicidade, ou são infundidas lentamente para que não perturbem consideravelmente o equilíbrio osmótico dos líquidos corporais. Depois que a glicose ou outros nutrientes são metabolizados, excesso de água ainda permanece principalmente se for ingerido líquido adicional. Nas condições normais, os rins excretam isso na forma de urina muito diluída. O resultado final, portanto, é a adição de apenas nutrientes ao corpo.

## Anormalidades Clínicas da Regulação do Volume de Líquidos: Hiponatremia e Hipernatremia

A principal medida rapidamente disponível ao médico para avaliação do *status* dos líquidos do paciente é a concentração de sódio no plasma. A osmolaridade do plasma não é medida rotineiramente, mas, em razão do sódio e de seus ânions associados (principalmente o cloreto) contabilizarem mais de 90% do soluto do líquido extracelular, a concentração de sódio no plasma é indicador razoável da osmolaridade do plasma sob várias condições. Quando a concentração de sódio no plasma é reduzida por mais do que alguns miliequivalentes abaixo do normal (cerca de 142 mEq/L), o indivíduo tem *hiponatremia*. Quando a concentração de sódio no plasma está alta, acima do normal, o indivíduo tem *hipernatremia*.

### Causas de Hiponatremia: Excesso de Água ou Perda de Sódio

A redução da concentração plasmática de sódio pode resultar da perda de cloreto de sódio do líquido extracelular ou de adição excessiva de água ao líquido extracelular (Tabela 25-4). A perda primária de cloreto de sódio geralmente resulta em *hiponatremia–desidratação* e é associada à redução do volume do líquido extracelular. As condições que podem causar hiponatremia, pela perda do cloreto de sódio, incluem a *diarreia* e o *vômito*. O *uso excessivo de diuréticos* que inibem a reabsorção de sódio nos túbulos renais e certos tipos de doenças renais, em que ocorre excreção excessiva de sódio, pode causar graus moderados de hiponatremia. Por fim, a *doença de Addison* que causa a diminuição da secreção de aldosterona e, assim, diminui a reabsorção tubular renal de sódio, pode causar grau moderado de hiponatremia.

A hiponatremia também pode ser associada à retenção excessiva de água, que dilui o sódio do líquido extracelular, condição referida como *hiponatremia–hiperidratação*. Por exemplo, a *secreção excessiva de hormônio antidiurético*, que faz com que os túbulos renais reabsorvam mais água, pode levar a hiponatremia e hiperidratação.

### Consequências da Hiponatremia: Inchaço Celular

Variações rápidas no volume celular, como resultado de hiponatremia, podem apresentar efeitos intensos nos tecidos e na função dos órgãos, especialmente no cérebro. A redução rápida no sódio plasmático, por exemplo, pode causar edema das células cerebrais e sintomas neurológicos que incluem dor de cabeça, náusea, letargia e desorientação. Se a concentração plasmática de sódio cair rapidamente para abaixo de 115 a 120 mmol/L, o inchaço celular pode levar a convulsões, coma, dano cerebral permanente e morte. Devido à rigidez do crânio, o cérebro não pode aumentar seu volume por mais de 10% sem que seja forçado o pescoço (*herniação*), que pode levar a lesão cerebral permanente e morte.

Quando a hiponatremia se desenvolve lentamente por diversos dias, o cérebro e outros tecidos respondem transportando sódio, cloreto, potássio e solutos orgâni-

**Tabela 25-4** Anormalidades na Regulação do Volume dos Líquidos Corporais: Hiponatremia e Hipernatremia

| Anormalidade | Causa | Concentração Plasmática de $Na^+$ | Volume de Líquido Extracelular | Volume de Líquido Intracelular |
|---|---|---|---|---|
| Desidratação hiposmótica | Insuficiência adrenal; uso abusivo de diuréticos | ↓ | ↓ | ↑ |
| Hiperidratação hiposmótica | Excesso de ADH (SIADH); tumor broncogênico | ↓ | ↑ | ↑ |
| Desidratação hiperosmótica | Diabetes insípido; sudorese excessiva | ↑ | ↓ | ↓ |
| Hiperidratação hiperosmótica | Síndrome de Cushing; aldosteronismo primário | ↑ | ↑ | ↓ |

ADH, hormônio antidiurético; SIADH, síndrome da secreção inapropriada de ADH.

cos, tais como glutamato, das células para o compartimento extracelular. Isso atenua o fluxo osmótico de água para a célula e o inchaço dos tecidos (Fig. 25-7).

O transporte de solutos pelas células, durante o desenvolvimento lento de hiponatremia, no entanto, pode fazer com que o cérebro fique mais vulnerável se a hiponatremia for corrigida muito rapidamente. Quando soluções hipertônicas são adicionadas muito rapidamente para corrigir a hiponatremia, isso pode ultrapassar a capacidade do cérebro de recuperar a perda de solutos das células e pode levar à lesão osmótica dos neurônios, associada à *dismienilização*, perda da bainha de mielina dos nervos. Essa dismienilização dos neurônios, mediada por osmose, pode ser evitada pela limitação da correção da hiponatremia crônica, para menos de 10 a 12 mmol/L em 24 horas e para menos de 18 mmol/L em 48 horas. Essa lenta correção permite ao cérebro a recuperação dos osmoles perdidos que ocorreu como resultado da adaptação à hiponatremia crônica.

Hiponatremia é a causa mais comum de distúrbios eletrolíticos encontrados na prática clínica e pode ocorrer acima de 15% a 25% dos pacientes hospitalizados.

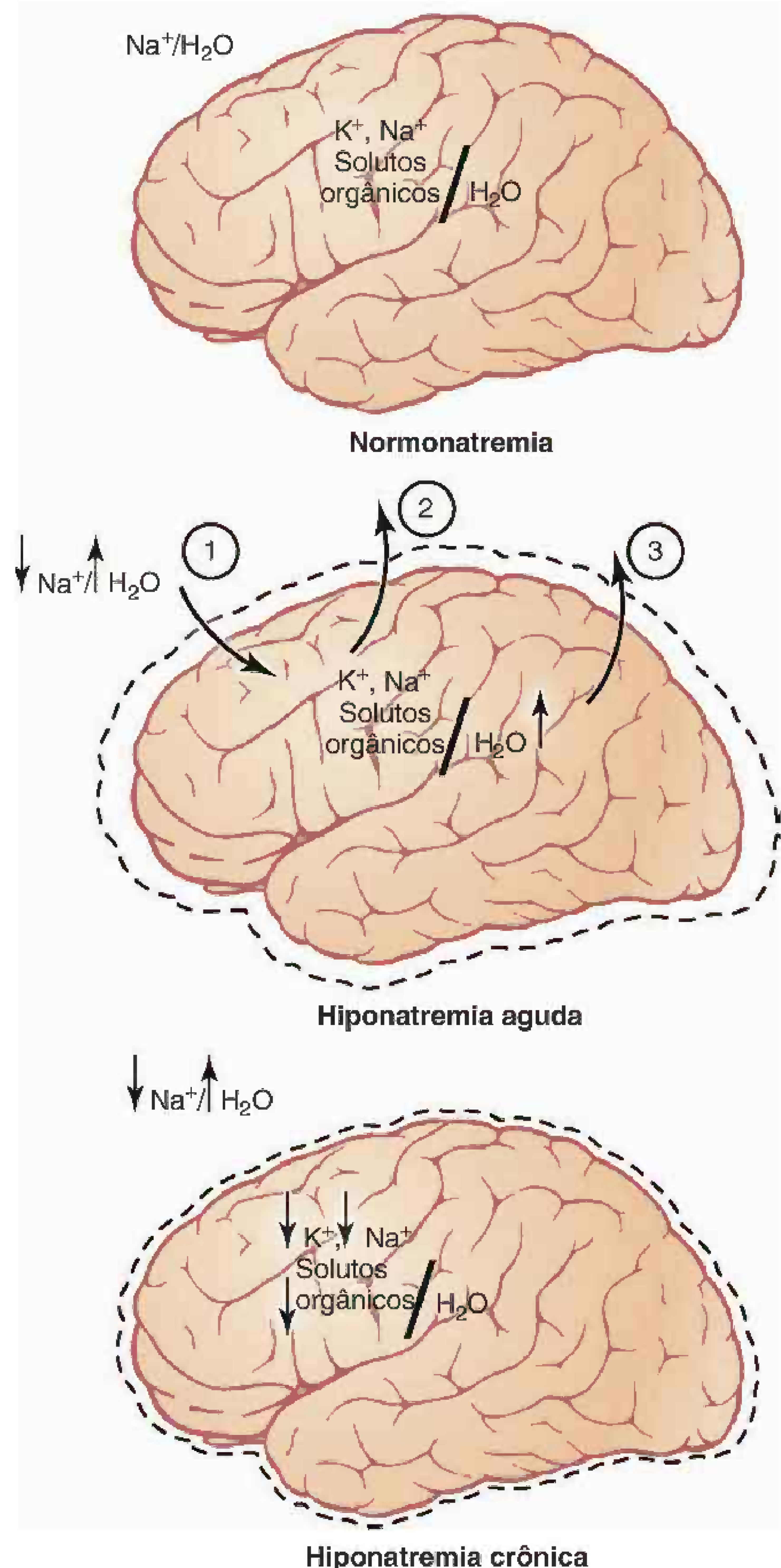



**Figura 25-7** Regulação do volume da célula cerebral durante hiponatremia. Durante hiponatremia, causada pela perda de $Na^+$ ou excesso de $H_2O$, ocorre difusão de $H_2O$ para as células (*1*) e inchaço do tecido cerebral. Isso estimula o transporte de $Na^+$, $K^+$, e solutos orgânicos para fora da célula (*2*), que então causa difusão de água para fora das células (*3*). Com hiponatremia crônica, o inchaço cerebral é atenuado pelo transporte de solutos das células.

## Causas de Hipernatremia: Perda de Água ou Excesso de Sódio

O aumento da concentração de sódio no plasma que causa também aumento da osmolaridade pode ser devido tanto à perda de água do líquido extracelular, concentrando íons sódio, ou a excesso de sódio no líquido extracelular. Quando existe perda primária de água do líquido extracelular, isso resulta em *hipernatremia–desidratação*. Essa condição pode decorrer de deficiência da secreção do hormônio antidiurético que é necessário para que os rins conservem a água no corpo. Como resultado dos baixos níveis de hormônio antidiurético, os rins excretam grandes quantidades de urina diluída (distúrbio conhecido como *diabetes insípido*), causando desidratação e aumento da concentração do cloreto de sódio no líquido extracelular. Em certos tipos de doenças renais, os rins não respondem ao hormônio antidiurético, causando também o tipo de *diabetes insípido nefrogênico*. A causa mais comum da hipernatremia, associada à redução do volume do líquido extracelular, é a *desidratação* causada pelo menor ganho que a perda de água pelo corpo, o que pode ocorrer com o suor durante exercícios pesados e prolongados.

A hipernatremia pode também ocorrer como resultado da adição excessiva de cloreto de sódio ao líquido extracelular. Isso geralmente resulta em *hipernatremia-hiperidratação*, porque o excesso de cloreto de sódio extracelular é geralmente associado a, no mínimo, algum grau de retenção de água pelos rins. Por exemplo, a *secreção excessiva de aldosterona, que retém sódio*, pode causar discreto grau de hipernatremia e hiperidratação. A razão pela qual a hipernatremia não é tão grave é que o aumento da secreção de aldosterona faz com que os rins reabsorvam grandes quantidades de água, assim como de sódio.

Portanto, depois de observadas as anormalidades da concentração de sódio plasmática e, antes de se instituir terapia adequada, devemos considerar a causa do distúrbio na concentração plasmática de sódio: se perda ou ganho primário de sódio, ou perda ou ganho primário de água.

## Consequências da Hipernatremia: Murchamento Celular

Hipernatremia é muito menos comum do que a hiponatremia, e sintomas graves geralmente ocorrem apenas com o aumento rápido e muito alto da concentração plasmática

de sódio para valores acima de 158 a 160 mmol/L. A razão para isso é que a hipernatremia promove sede intensa que protege contra grande aumento de sódio no plasma e no fluido extracelular, como discutido no Capítulo 28. Porém, a hipernatremia grave pode ocorrer em pacientes com lesões hipotalâmicas que comprometem seu sentido de sede, em crianças que podem não ter acesso imediato a água, ou pacientes idosos, com estado mental alterado.

Correção da hipernatremia pode ser alcançada pela administração de cloreto de sódio hipo-osmótico ou soluções de dextrose. No entanto, é prudente corrigir a hipernatremia lentamente em pacientes que já tiveram aumentos crônicos da concentração plasmática de sódio. A razão para isso é que a hipernatremia também ativa mecanismos de defesa que protegem a célula de alterações do volume. Esses mecanismos de defesa são opostos aos que ocorrem na hiponatremia e consistem de mecanismos que aumentem a concentração intracelular de sódio e de outros solutos.

## Edema: Excesso de Líquido nos Tecidos

O edema refere-se à presença de excesso de líquido nos tecidos do corpo. Na maioria das vezes, o edema ocorre no compartimento de líquido extracelular, mas também pode envolver o líquido intracelular.

### Edema Intracelular

Três condições são especialmente propensas a causar edema intracelular: (1) hiponatremia, como mostrado antes; (2) depressão dos sistemas metabólicos dos tecidos; e (3) falta de nutrição adequada para as células. Por exemplo, quando o fluxo sanguíneo para um determinado tecido é reduzido, a distribuição de oxigênio e de nutrientes também é reduzida. Caso o fluxo sanguíneo fique muito baixo para manter o metabolismo normal do tecido, as bombas iônicas da membrana celular têm sua atividade comprometida. Quando isso ocorre, os íons sódio que normalmente vazam para o interior da célula não são bombeados a contento para o meio extracelular, e o excesso de íons sódio no meio intracelular causa osmose para a célula. Algumas vezes, isso pode aumentar o volume intracelular de determinada área do tecido — até mesmo em toda a perna isquêmica, por exemplo, — por duas a três vezes o tamanho normal. Quando isso ocorre, é geralmente prelúdio da morte do tecido.

O edema intracelular pode também decorrer de processo inflamatório nos tecidos. A inflamação geralmente aumenta a permeabilidade da membrana celular, permitindo assim que o sódio e outros íons se difundam para o interior da célula, com subsequente osmose para essas células.

### Edema Extracelular

O edema no líquido extracelular ocorre quando existe excesso de líquido nos espaços extracelulares. Geralmente, existem duas causas para o edema extracelular: (1) vazamento anormal de líquido plasmático para os espaços intersticiais através dos capilares, e (2) falha do sistema linfático de retornar líquido do interstício para o sangue, muitas vezes chamada de *linfedema.* A causa clinicamente mais comum para o acúmulo de líquido no espaço intersticial é a filtração excessiva do líquido capilar.

### Fatores Que Podem Aumentar a Filtração Capilar

Para entender as causas da filtração capilar excessiva, é interessante revisar os determinantes da filtração capilar, já discutidos no Capítulo 16. Matematicamente, a intensidade da filtração capilar pode ser expressa como:

$$\text{Filtração} = K_f \times (P_c - P_{if} - \pi_c + \pi_{if}),$$

onde $K_f$ é o coeficiente de filtração capilar (o produto da permeabilidade pela superfície capilar), $P_c$ é a pressão hidrostática dos capilares, $P_{if}$ é a pressão hidrostática do líquido intersticial, $\pi_c$ é a pressão coloidosmótica do plasma capilar, e $\pi_{if}$ é a pressão coloidosmótica do líquido intersticial. A partir dessa equação, pode-se observar *que qualquer uma destas alterações pode aumentar a velocidade da filtração capilar*:

- Aumento do coeficiente de filtração capilar.
- Aumento da pressão hidrostática capilar.
- Redução da pressão coloidosmótica do plasma.

### Linfedema — Falência de Vasos Linfáticos no Retorno de Líquido e Proteína para o Sangue

Quando a função dos vasos linfáticos é muito comprometida devido ao bloqueio ou perda dos vasos linfáticos, o edema pode se tornar especialmente severo por conta das proteínas plasmáticas que vazam para o interstício e não tem outra via para serem removidas. O aumento da concentração proteica eleva a pressão coloidosmótica do fluido intersticial que atrai ainda mais fluido dos capilares.

O bloqueio do fluxo linfático pode ser especialmente severo com infecções dos linfonodos, tais como os que ocorrem na infecção por *filaria nematodes (Wuchereria bancrofti)*, que são vermes microscópicos, filiformes. Os vermes adultos vivem no sistema linfático humano e se espalham de pessoa para outra pelos mosquitos. Indivíduos com infecção por filária podem apresentar linfedema grave e *elefantíase* e, em homens, inchaço do escroto, denominado *hidrocele.* A filariose linfática afeta mais de 120 milhões de pessoas, em 80 países, ao redor dos trópicos e subtrópicos da Ásia, África, Pacífico Ocidental, e partes do Caribe e da América do Sul.

Também pode ocorrer linfedema em certos tipos de câncer ou após cirurgia, onde os vasos linfáticos são removidos ou obstruídos. Por exemplo, grande número de vasos linfáticos é removido durante mastectomia completa, impedindo a remoção de líquidos das áreas da mama e braços e causando edema dos espaços teciduais. Alguns vasos linfáticos eventualmente se regeneram após esse

tipo de cirurgia, de forma que o edema intersticial, em geral, é temporário.

## Resumo das Causas de Edema Extracelular

Grande número de condições pode causar acúmulo de líquido nos espaços intersticiais pelos vazamentos anormais do líquido dos capilares ou pela incapacidade dos linfáticos de retornar o líquido do interstício de volta para a circulação. Encontra-se a seguir lista parcial das condições que podem causar edema extracelular, por esses dois tipos de anormalidades:

**I.** Aumento da pressão capilar
- **A.** Retenção excessiva de sal e água pelos rins
  - **1.** Insuficiência aguda ou crônica dos rins
  - **2.** Excesso de mineralocorticoides
- **B.** Pressão venosa alta e constrição venosa
  - **1.** Insuficiência cardíaca
  - **2.** Obstrução venosa
  - **3.** Bombeamento venoso insuficiente
    - **(a)** Paralisia nos músculos
    - **(b)** Imobilização de partes do corpo
    - **(c)** Insuficiência das válvulas venosas
- **C.** Redução da resistência arteriolar
  - **1.** Aquecimento excessivo do corpo
  - **2.** Insuficiência do sistema nervoso simpático
  - **3.** Fármacos vasodilatadores

**II.** Redução das proteínas plasmáticas
- **A.** Perda de proteína pela urina (síndrome nefrótica)
- **B.** Perda de proteína de áreas desnudadas da pele
  - **1.** Queimaduras
  - **2.** Ferimentos
- **C.** Insuficiência da síntese proteica
  - **1.** Doença hepática (p. ex., cirrose)
  - **2.** Desnutrição proteica ou calórica grave

**III.** Aumento da permeabilidade capilar
- **A.** Reações imunes que causem liberação de histamina ou outros produtos imunes
- **B.** Toxinas
- **C.** Infecções bacterianas
- **D.** Deficiência de vitaminas, especialmente de vitamina C
- **E.** Isquemia prolongada
- **F.** Queimaduras

**IV.** Bloqueio do retorno linfático
- **A.** Câncer
- **B.** Infecções (p. ex., nematódeo da filária)
- **C.** Cirurgia
- **D.** Ausência congênita ou anormalidades dos vasos linfáticos

**Edema Causado por Insuficiência Cardíaca.** Uma das mais graves e comuns causas de edema é a insuficiência cardíaca. Nessa doença, o coração bombeia o sangue das veias para as artérias de modo deficiente; isso aumenta a pressão venosa e a pressão capilar, causando aumento da filtração capilar. Além disso, a pressão arterial tende a cair, causando redução da filtração e consequentemente da excreção de sal e água pelos rins, o que aumenta o volume sanguíneo e ainda aumenta a pressão hidrostática capilar, causando mais edema. Adicionalmente, o fluxo sanguíneo para os rins fica reduzido na insuficiência cardíaca e isso estimula a secreção de renina que leva a aumento da formação da angiotensina II e da secreção de aldosterona que causam retenção adicional de sal e água pelos rins. Dessa maneira, na insuficiência cardíaca não tratada, todos estes fatores em conjunto causam grave e generalizado edema extracelular.

Em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda, porém sem alterações significativas do lado direito, o sangue é normalmente bombeado para os pulmões pelo lado direito do coração, mas não flui facilmente das veias pulmonares de volta ao coração pelo lado esquerdo por causa da insuficiência esquerda. Consequentemente, toda a pressão vascular pulmonar, incluindo a capilar, aumenta muito acima do normal, causando edema pulmonar grave. Quando não tratado, o acúmulo de líquido nos pulmões pode rapidamente progredir, levando à morte do indivíduo em poucas horas.

**Edema Causado pela Redução na Excreção Renal de Sal e Água.** Como discutido antes, a maior parte do cloreto de sódio adicionado ao sangue permanece no compartimento extracelular, e somente pequena quantidade entra nas células. Portanto, nas doenças renais que comprometem a excreção urinária de sal e água, grande parte do cloreto de sódio e da água é retida no líquido extracelular. A maior parte do sal e da água vaza do sangue para os espaços intersticiais, e pequena parte permanece no sangue. O efeito principal é causar (1) grande aumento do volume do líquido intersticial (edema extracelular) e (2) hipertensão, devido ao aumento do volume sanguíneo, como explicado no Capítulo 19. Como exemplo, crianças que desenvolvem glomerulonefrite aguda, em que os glomérulos renais são lesados pela inflamação e assim não filtram quantidades adequadas de líquido, também desenvolvem edema grave no líquido extracelular por todo o corpo; juntamente com o edema, essas crianças desenvolvem hipertensão grave.

**Edema Causado pela Redução das Proteínas Plasmáticas.** A redução na concentração das proteínas plasmáticas pode decorrer tanto da insuficiência na produção de quantidades normais de proteínas como do vazamento dessas proteínas do plasma para o interstício. A diminuição das concentrações plasmáticas de proteína diminui a pressão coloidosmótica do plasma e aumenta a filtração capilar, levando a edema extracelular.

A perda de proteínas pela urina é uma das principais causas de redução da concentração plasmática de proteínas. Isso acontece em certos tipos de doenças renais, condição conhecida como *síndrome nefrótica*. Muitos tipos de doenças renais podem danificar as membranas dos glomérulos renais, fazendo com que as membranas fiquem permeáveis às proteínas do plasma e, em geral, permitindo que grandes quantidades destas proteínas passem para a urina. Quando essa perda excede a capacidade do corpo em sintetizar proteínas, ocorre a redução da concentração de proteínas plasmáticas, podendo levar a edema generalizado grave quando a concentração de proteína cai abaixo de 2,5 g/100 mL de plasma.

A *cirrose do fígado* é outra condição que causa a redução da concentração das proteínas do plasma. A cirrose é o desenvolvimento de grandes quantidades de tecido fibroso entre as células parenquimatosas do fígado. Isso resulta na produção insuficiente de proteínas do plasma, ocasionando redução da pressão coloidosmótica do plasma e edema generalizado.

A fibrose do fígado (cirrose) algumas vezes comprime os vasos de drenagem do sistema porta hepático, uma vez que eles passam pelo fígado antes de drenar na circulação geral. O bloqueio dessa veia porta que drena o sangue do intestino aumenta a pressão hidrostática capilar gastrointestinal e assim também a filtração de líquido do plasma para áreas intra-abdominais. Os efeitos combinados da redução da concentração de proteínas plasmáticas e da alta pressão no sistema porta hepático e nos capilares causam transudação de grandes quantidades de líquido e de proteínas para a cavidade peritoneal, condição conhecida por *ascite*.

## Fatores de Segurança Que Normalmente Previnem o Edema

Mesmo que muitos distúrbios possam causar edema, geralmente as anormalidades devem ser muito graves para que edema importante se desenvolva. A razão para isso é a existência de três fatores de segurança que evitam acúmulo excessivo de líquido nos espaços intersticiais: (1) baixa complacência do interstício, quando a pressão intersticial for negativa, (2) a capacidade do fluxo linfático de aumentar por 10 a 50 vezes o normal, e (3) a diluição das proteínas do líquido intersticial, quando a filtração capilar aumenta, o que causa redução da pressão coloidosmótica do líquido intersticial.

### Fator de Segurança Causado pela Baixa Complacência do Interstício em um Valor Negativo de Pressão

No Capítulo 16, observamos que a pressão hidrostática do líquido intersticial, na maior parte dos tecidos subcutâneos frouxos do corpo, é pouco menor do que a pressão atmosférica, em média cerca de −3 mmHg. Essa leve sucção dos tecidos ajuda a mantê-los relativamente compactos. A Figura 25-8 mostra a relação aproximada entre os diferentes níveis de pressão do líquido intersticial e o volume do líquido intersticial, extrapolando o estudo em animais para os humanos. Observe na Figura 25-8 que, quando a pressão do interstício é negativa, menores alterações no volume do líquido intersticial são associadas a grandes alterações da pressão hidrostática do líquido intersticial. Portanto, para valores negativos de pressão, a *complacência* do tecido, definida como a alteração no volume por unidade de pressão, é baixa.

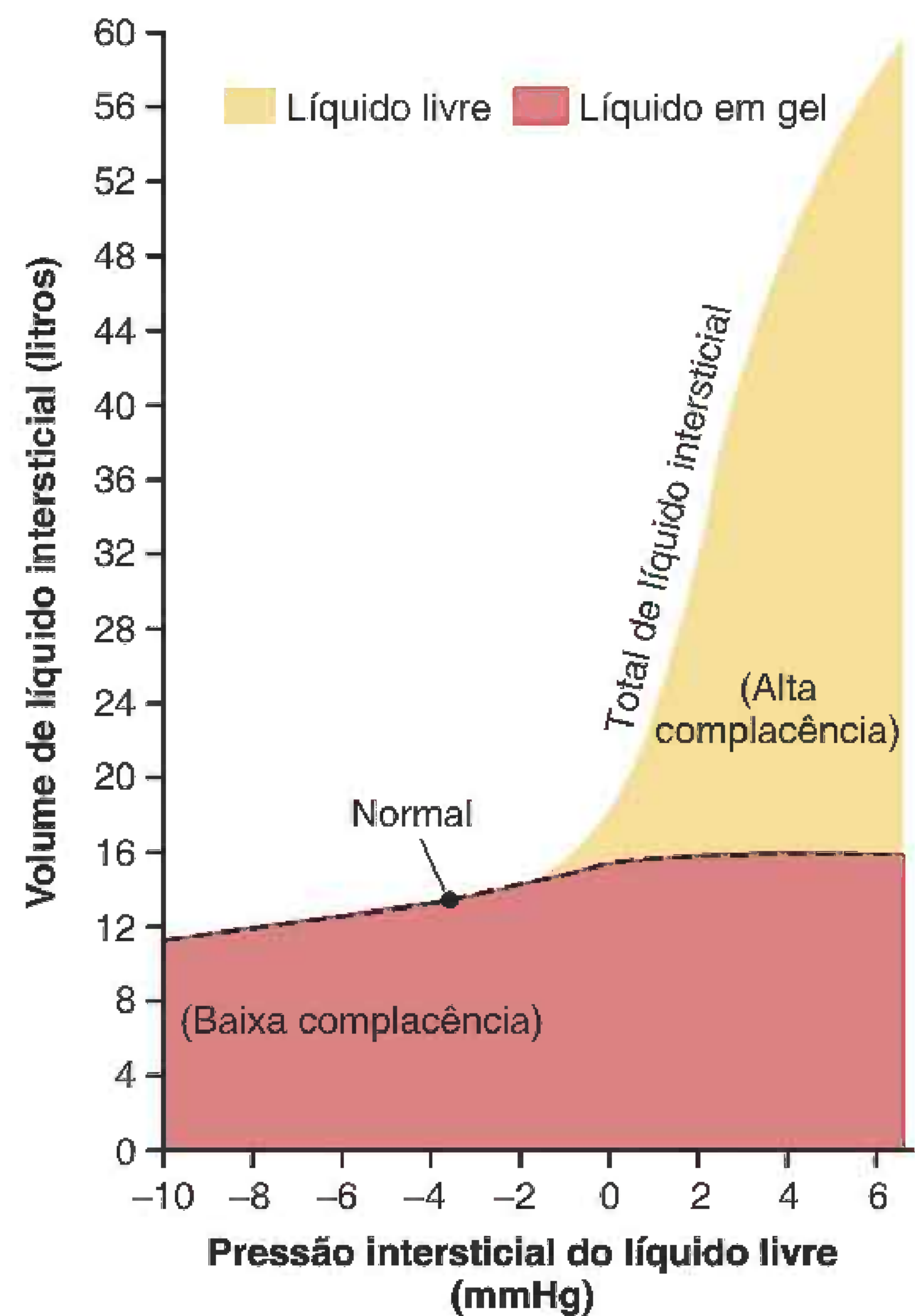



**Figura 25-8** Relação entre a pressão hidrostática e o volume do líquido intersticial, incluindo o volume total, volume de líquido livre e volume de líquido em gel, para tecidos frouxos como a pele. Observe que quantidade significativa de líquido livre ocorre somente quando a pressão do líquido intersticial fica positiva. (Modificada de Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure, Physiol Rev 51:527, 1971.)

Como a baixa complacência dos tecidos nos valores negativos de pressão age como fator de segurança contra o edema? Para responder a essa questão, devemos considerar os determinantes da filtração capilar discutidos antes. O aumento da pressão hidrostática do líquido intersticial se opõe à filtração capilar. Por essa razão, quando a pressão hidrostática do líquido intersticial é negativa, aumento pequeno do volume do líquido intersticial causa aumento relativamente grande na pressão hidrostática do líquido intersticial, opondo-se à filtração capilar de líquido para os tecidos.

Devido à pressão hidrostática normal do líquido intersticial ser de −3 mmHg, a pressão hidrostática intersticial deve aumentar por cerca de 3 mmHg, antes que grandes quantidades de líquido comecem a se acumular nos tecidos. Por conseguinte, o fator de segurança contra o edema é a variação da pressão do líquido intersticial de 3 mmHg.

Uma vez que a pressão do líquido intersticial aumente acima de 0 mmHg, a complacência dos tecidos aumenta expressivamente, permitindo que grandes quantidades de líquido se acumulem nos tecidos com relativamente pouca alteração na pressão hidrostática intersticial. Desse modo, com pressão positiva no tecido, o fator de segurança contra o edema é perdido devido ao grande aumento na complacência.

**A Importância do Gel Intersticial em Prevenir Acúmulo de Líquido no Interstício.** Observe, na Figura 25-8, que em tecidos normais com pressão negativa do líquido intersticial praticamente todos os líquidos do interstício estão na forma de gel. Ou seja, o líquido fica preso na malha de proteoglicanos, de forma que não existe espaço de líquido "livre" maior do que poucos centésimos de micrômetro de diâmetro. O gel impede o líquido de *fluir* facilmente pelo tecido em função dos trilhões de filamentos proteoglicanos. Também, quando a pressão do líquido intersticial cai para valores muito negativos, o gel não é retraído porque a malha dos filamentos proteoglicanos ("pila em escova" [*brush pile*]) oferece resistência elástica à compressão. Em faixas de pressão negativa do interstício, o volume do líquido intersticial pouco se altera, independentemente do grau de sucção ser de apenas poucos milímetros de mercúrio ou de 10 a 20 mmHg de pressão negativa. Em outras palavras, a complacência do tecido é muito baixa no valor negativo de pressão.

Em contraste, quando a pressão do líquido intersticial aumenta para valores positivos de pressão, existe tremendo acúmulo de *líquido livre* nos tecidos. Nesses valores de pressão, os tecidos são complacentes, permitindo que grandes quantidades de líquido se acumulem com relativamente pequenos aumentos da pressão hidrostática do líquido intersticial. Grande parte desse líquido que se acumula é "líquido livre". Assim, o líquido pode fluir livremente pelo espaço intersticial por não mais estar na forma de gel. Quando isto ocorre, o edema é conhecido como *edema depressível*, porque se pode pressionar o dedo contra a área edemaciada e empurrar o líquido para fora da área. Quando o dedo é retirado, é deixada depressão na pele por poucos segundos até que o líquido volte a ocupar o local comprimido. Esse tipo de edema é distinto do *edema não depressível*, que ocorre quando as células incham, em vez do interstício, ou quando o líquido no interstício é coagulado pelo fibrinogênio, de forma que não pode se mover livremente por entre os espaços no tecido.

**Importância dos Filamentos Proteoglicanos como um "Espaçador" das Células e na Prevenção de Fluxo Rápido de Líquido nos Tecidos.** Os filamentos proteoglicanos, juntamente com as fibras colágenas maiores, agem nos espaços intersticiais como um "espaçador" entre as células. Os nutrientes e os íons não se difundem prontamente através das membranas celulares; portanto, sem o espaço adequado entre as células, esses nutrientes, eletrólitos e resíduos celulares não poderiam ser rapidamente trocados entre os capilares sanguíneos e as células localizadas distantes um do outro.

Os filamentos proteoglicanos também impedem o líquido de fluir facilmente pelos espaços teciduais. Sem esses filamentos, o simples ato da pessoa se levantar causaria grande fluxo de líquido intersticial da parte superior para a parte inferior do corpo. Quando muito líquido se acumula nos interstícios, como ocorre no edema, esse líquido extra cria largos canais que permitem que o líquido flua rapidamente pelo interstício. Logo, quando um edema grave ocorre nas pernas, o líquido do edema geralmente pode ser reduzido simplesmente elevando-se as pernas acima do corpo.

Ainda que não haja *fluxo* fácil de líquido pelos tecidos, em presença dos filamentos proteoglicanos compactados, diferentes substâncias do líquido podem se *difundir* pelos tecidos, pelo menos 95% mais facilmente do que normalmente se difundiriam sem os proteoglicanos. Por conseguinte, a difusão usual dos nutrientes para as células e a remoção do resíduo produzido pelas células não são comprometidas pelos filamentos proteoglicanos do interstício.

## Aumento do Fluxo Linfático como um Fator de Segurança Contra o Edema

A principal função do sistema linfático é a de retornar para a circulação o líquido e as proteínas filtradas dos capilares para o interstício. Sem esse retorno contínuo das proteínas filtradas e do líquido para a circulação, o volume do plasma sanguíneo seria rapidamente depletado, e ocorreria edema intersticial.

Os linfáticos agem como fator de segurança contra o edema, pois o fluxo linfático pode aumentar por 10 a 50 vezes quando ocorre acúmulo de líquido nos tecidos. Isso permite que os linfáticos retirem grandes quantidades de líquido e proteínas do interstício para a circulação, em resposta ao aumento da filtração capilar, evitando que a pressão intersticial aumente para valores positivos. O fator de segurança, causado pelo aumento do fluxo linfático, foi calculado como sendo em torno de 7 mmHg.

## "Lavagem" das Proteínas do Líquido Intersticial como Fator de Segurança Contra o Edema

Quando a quantidade de líquido filtrado para o interstício aumenta, a pressão do líquido intersticial também se eleva, causando aumento do fluxo linfático. Na maioria dos tecidos, a concentração de proteínas do interstício diminui devido à maior quantidade de proteínas que os linfáticos transportam em relação à capacidade de filtração capilar; a razão para isso é que os capilares são relativamente impermeáveis às proteínas, quando comparados aos vasos linfáticos. Por conseguinte, as proteínas são "lavadas" do líquido intersticial, conforme o fluxo linfático aumenta.

A diminuição da quantidade de proteínas intersticiais leva à diminuição da força efetiva de filtração capilar pela diminuição da pressão coloidosmótica intersticial, evitando o acúmulo de líquido intersticial. O fator de segurança para esse efeito foi calculado como sendo em torno 7 mmHg.

### Resumo dos Fatores de Proteção Que Previnem o Edema

Colocando juntos os fatores de segurança contra o edema, encontramos o seguinte:

1. O fator de segurança, devido à baixa complacência do tecido, com valor negativo de pressão intersticial é em torno de 3 mmHg.
2. O fator de segurança, devido ao aumento do fluxo linfático, é em torno de 7 mmHg.
3. O fator de segurança, causado pela lavagem de proteínas dos espaços intersticiais, é em torno de 7 mmHg.

Logo, o fator de segurança total contra o edema gira em torno de 17 mmHg. Isto significa que a pressão capilar no tecido periférico pode teoricamente aumentar para 17 mmHg ou aproximadamente o dobro do valor normal, antes que ocorra edema acentuado.

## Líquidos nos "Espaços em Potencial" do Corpo

Alguns exemplos de "espaços em potencial" são: cavidade pleural, cavidade pericárdica, cavidade peritoneal e cavidades sinoviais, incluindo as cavidades das articulações e as bolsas. Na prática, quase todos os espaços em potencial têm superfícies que quase tocam umas nas outras, com apenas fina camada de líquido entre elas, e as superfícies deslizam umas sobre as outras. Para facilitar o deslizamento, líquido viscoso proteico lubrifica as superfícies.

**O Líquido É Trocado Entre os Capilares e os Espaços em Potencial.** A membrana da superfície do espaço em potencial geralmente não oferece resistência significativa à passagem de líquidos, eletrólitos, ou até mesmo das proteínas, podendo se mover com relativa facilidade em ambos os sentidos entre o espaço e o líquido intersticial no tecido circundante. Portanto, cada espaço em potencial é na realidade grande espaço tecidual. Consequentemente, os líquidos dos capilares, adjacentes ao espaço em potencial se difundem não somente para o líquido intersticial, mas também para o espaço em potencial.

**Os Vasos Linfáticos Drenam as Proteínas dos Espaços em Potencial.** Proteínas se acumulam nos espaços em potencial, tal qual ocorre com o líquido intersticial, quando ocorre vazamento de proteína dos capilares para o interstício. A proteína deve ser removida pelos linfáticos ou por outras vias e retornar para a circulação. Cada espaço em potencial está direta ou indiretamente ligado aos vasos linfáticos. Em alguns casos, como na cavidade pleural ou na cavidade peritoneal, grandes vasos linfáticos saem diretamente da própria cavidade.

**O Líquido do Edema no Espaço em Potencial É Chamado de "Efusão".** Quando ocorre edema no tecido subcutâneo adjacente ao espaço em potencial, o líquido do edema geralmente também se acumula no espaço em potencial, e esse líquido é chamado *efusão*. Dessa maneira, o bloqueio dos linfáticos ou qualquer das várias anormalidades que podem causar filtração capilar excessiva podem causar efusão. A cavidade abdominal é especialmente propensa a acumular líquidos de efusão. Neste caso, a efusão é chamada de *ascite*. Em casos graves, 20 litros ou mais de líquido ascítico podem ser acumulados.

Os outros espaços em potencial, como a cavidade pleural, cavidade pericárdica, e as articulações, podem ficar seriamente inchados (edemaciados) quando existe edema generalizado. Também, ferimento ou infecção local, em uma dessas cavidades, geralmente bloqueia a drenagem linfática, causando inchaço (edema) isolado na cavidade.

A dinâmica da troca de líquido na cavidade pleural é discutida em detalhes no Capítulo 38. Essa dinâmica é bastante representativa, assim como a de todas as outras referentes aos espaços em potencial. É particularmente interessante que a pressão normal do líquido, em todos ou quase todos os espaços em potencial, no estado não edematoso, seja *negativa* da mesma maneira que a pressão é negativa (subatmosférica) no tecido subcutâneo frouxo. Por exemplo, a pressão hidrostática do líquido intersticial é normalmente em torno de –7 a –8 mmHg na cavidade pleural, de –3 a –5 mmHg nos espaços das articulações, e de –5 a –6 mmHg na cavidade pericárdica.

### Referências


Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP: The molecular basis of water transport in the brain, *Nat Rev Neurosci* 4:991, 2003.

Aukland K: Why don't our feet swell in the upright position? *News Physiol Sci* 9:214, 1994.

Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives, *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure, *Physiol Rev* 51:527, 1971.

Halperin ML, Bohn D: Clinical approach to disorders of salt and water balance: emphasis on integrative physiology, *Crit Care Clin* 18:249, 2002.

Hull RP, Goldsmith DJ: Nephrotic syndrome in adults, *British Med J* 336:1185, 2008.

Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis, *Physiol Rev* 82:673, 2002.

Lymphatic Filariasis. Centers for Disease Control and Prevention: 2008 http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/lymphaticfilariasis/index.htm.

Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:213, 2008.

Oliver G, Srinivasan RS: Lymphatic vasculature development: current concepts, *Ann N Y Acad Sci* 1131:75, 2008.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.

Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.

Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR: Disorders of sodium balance, *Br Med J* 332:702, 2006.

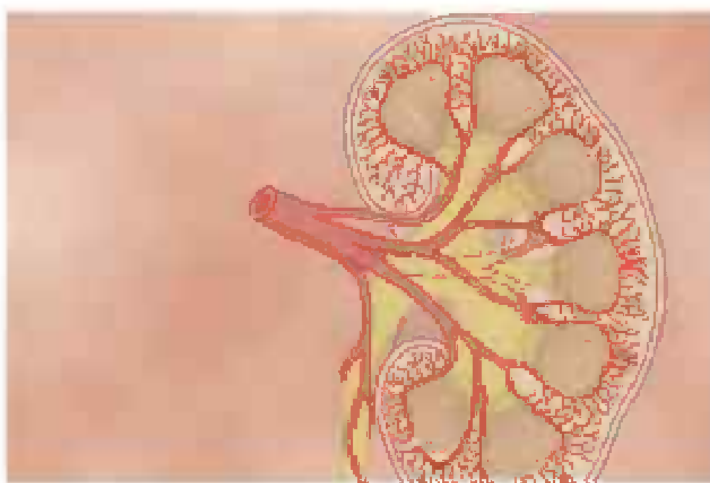
Saaristo A, Karkkainen MJ, Alitalo K: Insights into the molecular pathogenesis and targeted treatment of lymphedema, *Ann N Y Acad Sci* 979:94, 2002.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations, *Am J Med* 120 (11 Suppl 1):S1, 2007.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 26

# Formação da Urina pelos Rins: I. Filtração Glomerular, Fluxo Sanguíneo Renal e seus Controles



## Múltiplas Funções dos Rins

A maioria das pessoas está familiarizada com uma função importante dos rins — eliminar do corpo o material indesejado que é ingerido ou produzido pelo metabolismo. Uma segunda função especialmente crítica é a de controlar o volume e a composição dos líquidos corporais. Para a água e praticamente todos os eletrólitos do corpo, o balanço entre o ganho (devido à ingestão ou produção pelo metabolismo) e a perda (devida à excreção ou consumo metabólico) é mantido em grande parte pelos rins. Essa função regulatória dos rins mantém o ambiente interno estável, necessário às células para a realização de suas várias funções.

Os rins realizam suas funções mais importantes pela filtração do plasma e pela posterior remoção de substâncias do filtrado em intensidades variáveis, dependendo das necessidades do corpo. Portanto, os rins "limpam" as substâncias indesejáveis do filtrado (e, portanto, do sangue) por excretá-las na urina, enquanto devolve as substâncias que são necessárias à corrente sanguínea.

Embora este capítulo e os próximos desta unidade se concentrem principalmente no controle da excreção de água, dos eletrólitos e dos resíduos metabólicos, os rins desempenham muitas funções homeostáticas importantes, incluindo as seguintes:

- Excreção de produtos indesejáveis do metabolismo e de substâncias químicas estranhas
- Regulação do balanço de água e dos eletrólitos
- Regulação da osmolalidade dos líquidos corporais e da concentração de eletrólitos
- Regulação da pressão arterial
- Regulação do balanço acidobásico
- Secreção, metabolismo e excreção de hormônios
- Gliconeogênese

**Excreção de Produtos Indesejáveis do Metabolismo, de Substâncias Químicas Estranhas, de Fármacos e dos Metabólitos Hormonais.** Os rins são os meios primários para a eliminação de produtos indesejáveis do metabolismo que não são mais necessários ao corpo. Esses produtos incluem *ureia* (do metabolismo dos aminoácidos), *creatinina* (da creatina muscular), *ácido úrico* (dos ácidos nucleicos), *produtos finais da degradação da hemoglobina* (tais como a bilirrubina) e *metabólitos de vários hormônios.* Esses produtos indesejáveis devem ser eliminados do corpo tão rapidamente quanto são produzidos. Os rins também eliminam a maioria das toxinas e das outras substâncias estranhas que são produzidas pelo corpo e ingeridas, tais como pesticidas, fármacos e aditivos alimentícios.

**Regulação do Balanço da Água e dos Eletrólitos.** Para a manutenção da homeostasia, a excreção de água e eletrólitos deve ser cuidadosamente combinada com os respectivos ganhos. Caso o ganho exceda a excreção, a quantidade de água e de eletrólitos no corpo aumentará. Caso o ganho seja menor que a excreção, a quantidade de água e de eletrólitos no corpo diminuirá.

A entrada de água e de muitos eletrólitos é controlada principalmente pelos hábitos da ingestão de sólidos e de líquidos da pessoa, requerendo que os rins ajustem suas intensidades de excreção para coincidir com a ingestão de várias substâncias. A Figura 26-1 mostra a resposta dos rins ao aumento súbito de 10 vezes o normal na ingesta de sódio de nível baixo de 30 mEq/dia a nível alto de 300 mEq/dia. Dentro de 2 a 3 dias, após o aumento da ingesta de sódio, a excreção renal também aumenta para cerca de 300 mEq/dia, de forma que o balanço entre a ingestão e a excreção é restabelecido. Entretanto, durante os 2 a 3 dias de adaptação renal, à alta entrada de sódio, ocorre acúmulo modesto de sódio que discretamente eleva o volume de líquido extracelular e desencadeia alterações hormonais e outras respostas compensatórias. Essas respostas sinalizam os rins para que aumente a excreção de sódio.

A capacidade dos rins de alterar a excreção de sódio em resposta às alterações na ingestão de sódio é enorme. Estudos experimentais mostraram que em muitas pessoas a ingestão de sódio pode ser aumentada para 1.500

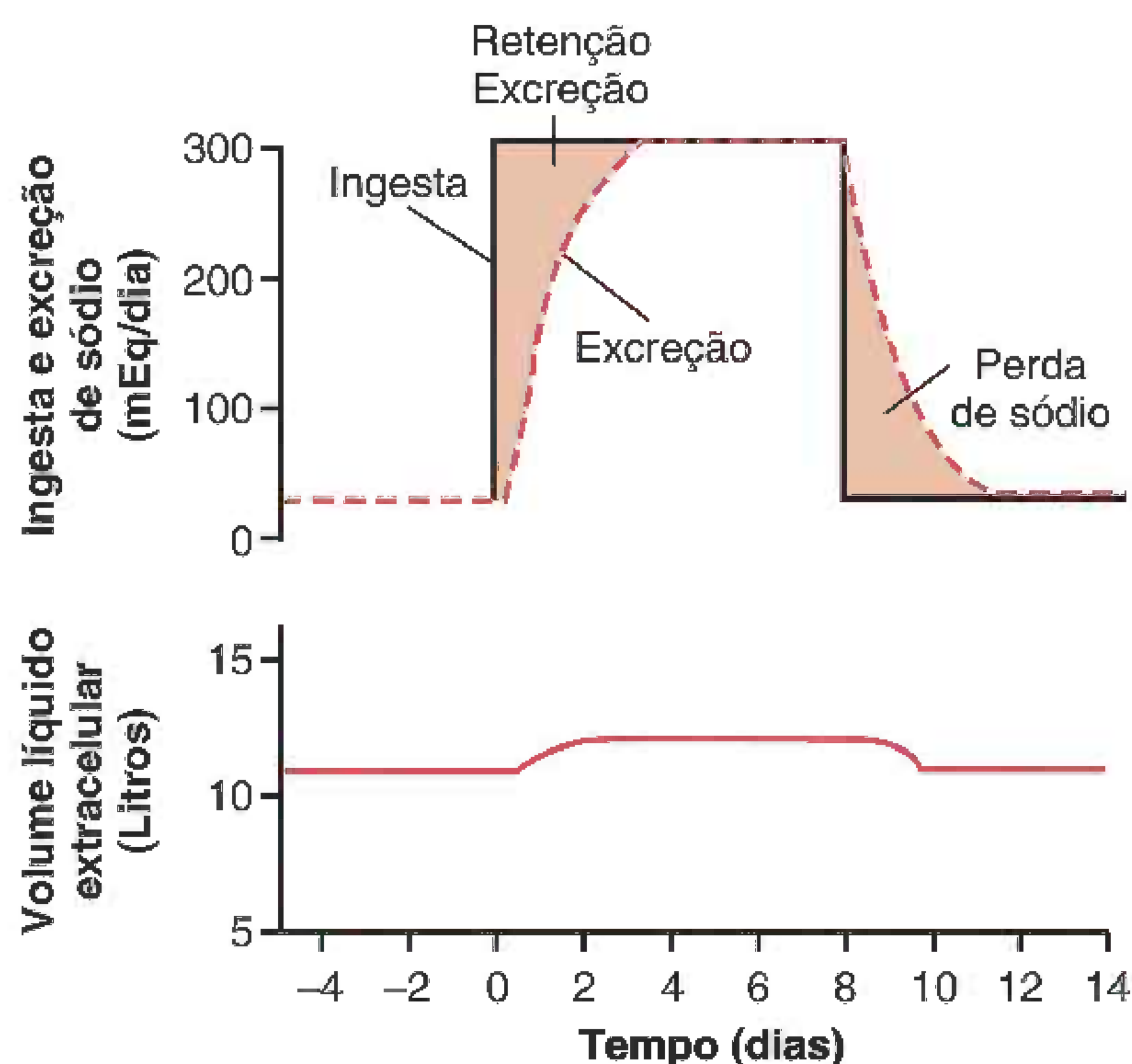



**Figura 26-1** Efeito do aumento da ingesta de sódio em 10 vezes (de 30 para 300 mEq/dia) sobre a excreção urinária de sódio e o volume do líquido extracelular. As áreas sombreadas representam retenção ou perdas líquidas de sódio, determinadas pela diferença entre a ingesta e a excreção de sódio.

mEq/dia (mais de 10 vezes o normal) ou diminuída para 10 mEq/dia (menos de um décimo do normal), com alterações relativamente pequenas no volume de líquido extracelular ou na concentração plasmática de sódio. Isso também se aplica à água e à maioria dos eletrólitos, tais como cloreto, potássio, cálcio, hidrogênio, magnésio e íons fosfato. Nos próximos capítulos, discutiremos os mecanismos específicos que permitem aos rins manter a homeostasia.

**Regulação da Pressão Arterial.** Como discutido no Capítulo 19, os rins têm papel dominante na regulação da pressão arterial a longo prazo, pela excreção de quantidades variáveis de sódio e água. Os rins também contribuem para a regulação a curto prazo da pressão arterial, pela secreção de hormônios e fatores ou substâncias vasoativas (p. ex., *renina*) que levam à formação de produtos vasoativos (p. ex., angiotensina II).

**Regulação do Balanço Acidobásico.** Os rins contribuem para a regulação do balanço acidobásico, junto com os pulmões e os tampões dos líquidos corporais, pela excreção de ácidos e pela regulação dos estoques de tampões dos líquidos corporais. Os rins são a única forma de eliminar certos tipos de ácidos do corpo, tais como os ácidos sulfúrico e fosfórico, gerados pelo metabolismo das proteínas.

**Regulação da Produção de Eritrócitos.** Os rins secretam a *eritropoetina* que estimula a produção de hemácias pelas *células-tronco hematopoéticas* na medula óssea, como discutido no Capítulo 32. Estímulo importante para secreção de eritropoetina pelos rins é a *hipóxia*. Os rins normalmente produzem e secretam quase toda a eritropoetina da circulação. Pessoas com doença renal grave ou que tiveram seus rins removidos e fazem hemodiálise desenvolvem anemia grave, como resultado da diminuição da produção de eritropoetina.

**Regulação da Produção da 1,25-Di-hidroxivitamina $D_3$.** Os rins produzem a forma ativa de vitamina D, 1,25-di-hidroxivitamina $D_3$ (*calcitriol*), pela hidroxilação dessa vitamina na posição "número 1". O calcitriol é essencial para a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal e pela deposição normal de cálcio nos ossos. Como discutido no Capítulo 79, o calcitriol tem papel importante na regulação do cálcio e fosfato.

**Síntese da Glicose.** Durante o jejum prolongado, os rins sintetizam glicose a partir de aminoácidos e outros precursores, processo conhecido como *gliconeogênese*. A capacidade dos rins de adicionar glicose ao sangue, durante períodos prolongados de jejum, equivale à do fígado.

Na doença renal crônica ou na insuficiência renal aguda, essas funções de manutenção da homeostasia são interrompidas e rapidamente ocorrem anormalidades graves dos volumes e da composição do líquido corporal. Com a insuficiência renal total, potássio, ácidos, líquidos e outras substâncias se acumulam no corpo, causando a morte em poucos dias, a não ser que intervenções clínicas, tais como a hemodiálise, sejam iniciadas para restaurar, ao menos parcialmente, o balanço corporal de líquidos e eletrólitos.

## Anatomia Fisiológica dos Rins

### Organização Geral dos Rins e do Trato Urinário

Os dois rins se situam na parede posterior do abdômen, fora da cavidade peritoneal (Fig. 26-2). Cada rim de humano adulto pesa cerca de 150 gramas e tem o tamanho aproximado de uma mão fechada. O lado medial de cada rim apresenta região indentada chamada *hilo*. Pelo hilo passam a artéria e veia renais, vasos linfáticos, suprimento nervoso e o ureter, que carreia urina do rim para a bexiga. Na bexiga, a urina é armazenada e periodicamente eliminada do corpo. O rim é revestido por *cápsula* fibrosa resistente que protege as estruturas internas, que são mais delicadas.

Se o rim for cortado de cima para baixo, as duas principais regiões que podem ser visualizadas são as regiões do córtex externo e da *medula* interna. A medula é dividida em oito a 10 massas de tecidos em forma de cone chamados *pirâmides renais*. A base de cada pirâmide se origina no limite entre as regiões cortical e medular e termina na *papila*, que se projeta para o espaço da *pelve renal*, uma estrutura em formato de funil que continua com a extremidade superior do ureter. A borda externa da pelve é dividida em estruturas de fundo-cego chamadas *cálices maiores* que se dividem em *cálices menores*, que coletam urina dos túbulos de cada papila. As paredes dos cálices, da pelve e do ureter contêm elementos contráteis que propelem a urina em direção à *bexiga*, onde a

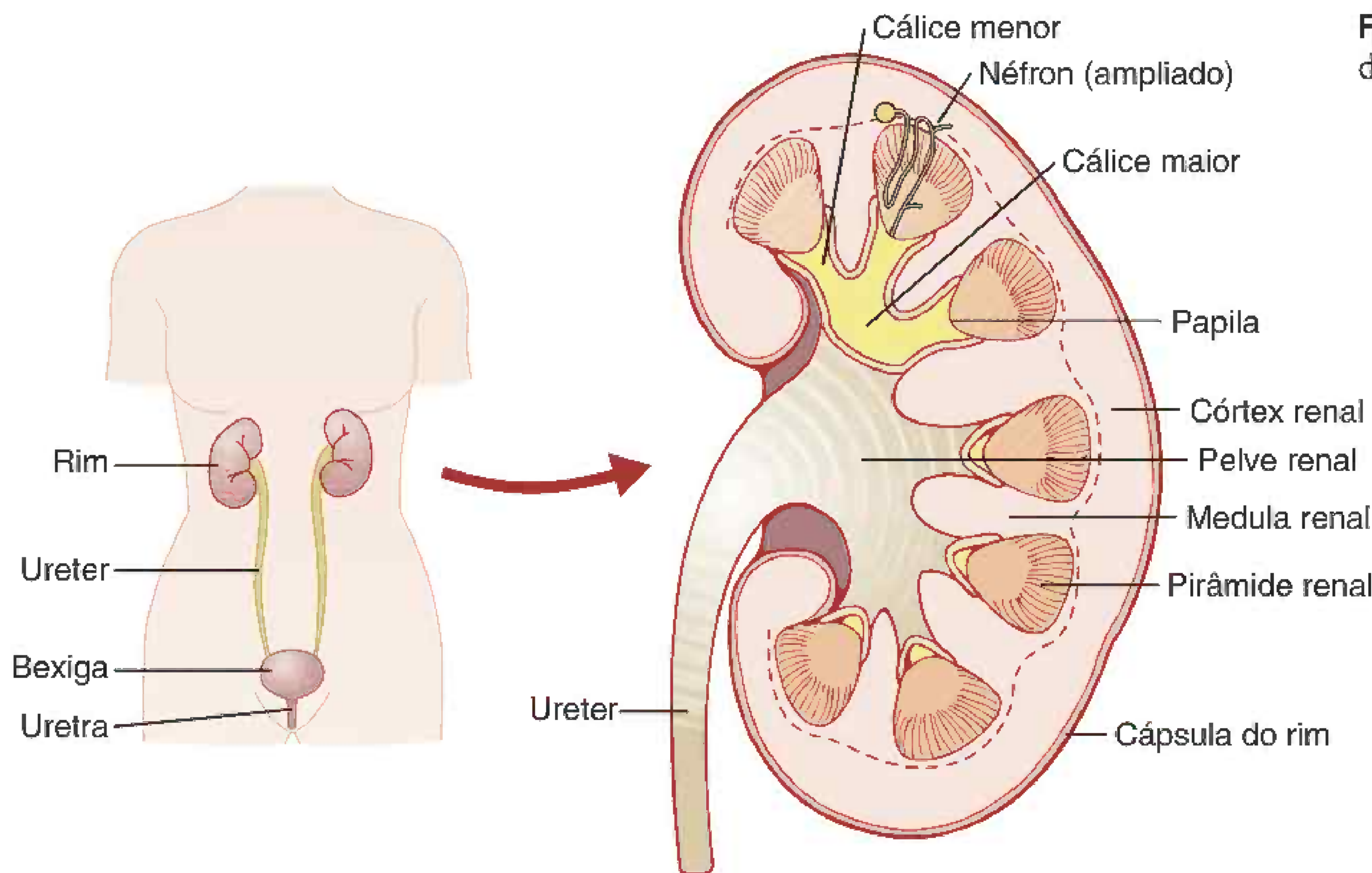



**Figura 26-2** Organização geral dos rins e do sistema urinário.

urina é armazenada até que seja eliminada pela *micção*, discutida adiante neste capítulo.

## Suprimento Sanguíneo Renal

O fluxo sanguíneo para os dois rins corresponde normalmente a 22% do débito cardíaco ou 1.100 mL/min. A artéria renal entra no rim pelo hilo e então se divide progressivamente para formar *artérias interlobares, artérias arqueadas, artérias interlobulares* (também chamadas *artérias radiais*) e *arteríolas aferentes*, que terminam nos *capilares glomerulares*, onde grandes quantidades de líquido e de solutos (exceto as proteínas plasmáticas) são filtradas para iniciar a formação da urina (Fig. 26-3). As extremidades distais dos capilares, de cada glomérulo, coalescem para formar a *arteríola eferente*, que forma segunda rede de capilares, os *capilares peritubulares*, que circundam os túbulos renais.

A circulação renal é única, visto ter dois leitos capilares, o glomerular e o peritubular, organizados em série e separados pelas arteríolas eferentes, que auxiliam na regulação da pressão hidrostática nas duas redes de capilares. A alta pressão hidrostática nos capilares glomerulares (cerca de 60 mmHg) resulta na filtração rápida de líquidos e de eletrólitos, enquanto pressão hidrostática mais baixa, nos capilares peritubulares (cerca de 13 mmHg), permite sua rápida reabsorção. Por meio de modificações da resistência das arteríolas aferente e eferente, os rins podem regular a pressão hidrostática nos capilares glomerulares e peritubulares, alterando assim a intensidade da filtração glomerular, da reabsorção tubular ou de ambas, em resposta às demandas homeostáticas do corpo.

Os capilares peritubulares se esvaziam nos vasos do sistema venoso que cursam paralelos aos vasos arteriolares. Os vasos sanguíneos do sistema venoso progressivamente formam a *veia interlobular, veia arqueada, veia interlobar e veia renal*, que deixa o rim pelo hilo, paralelo à artéria renal e ao ureter.

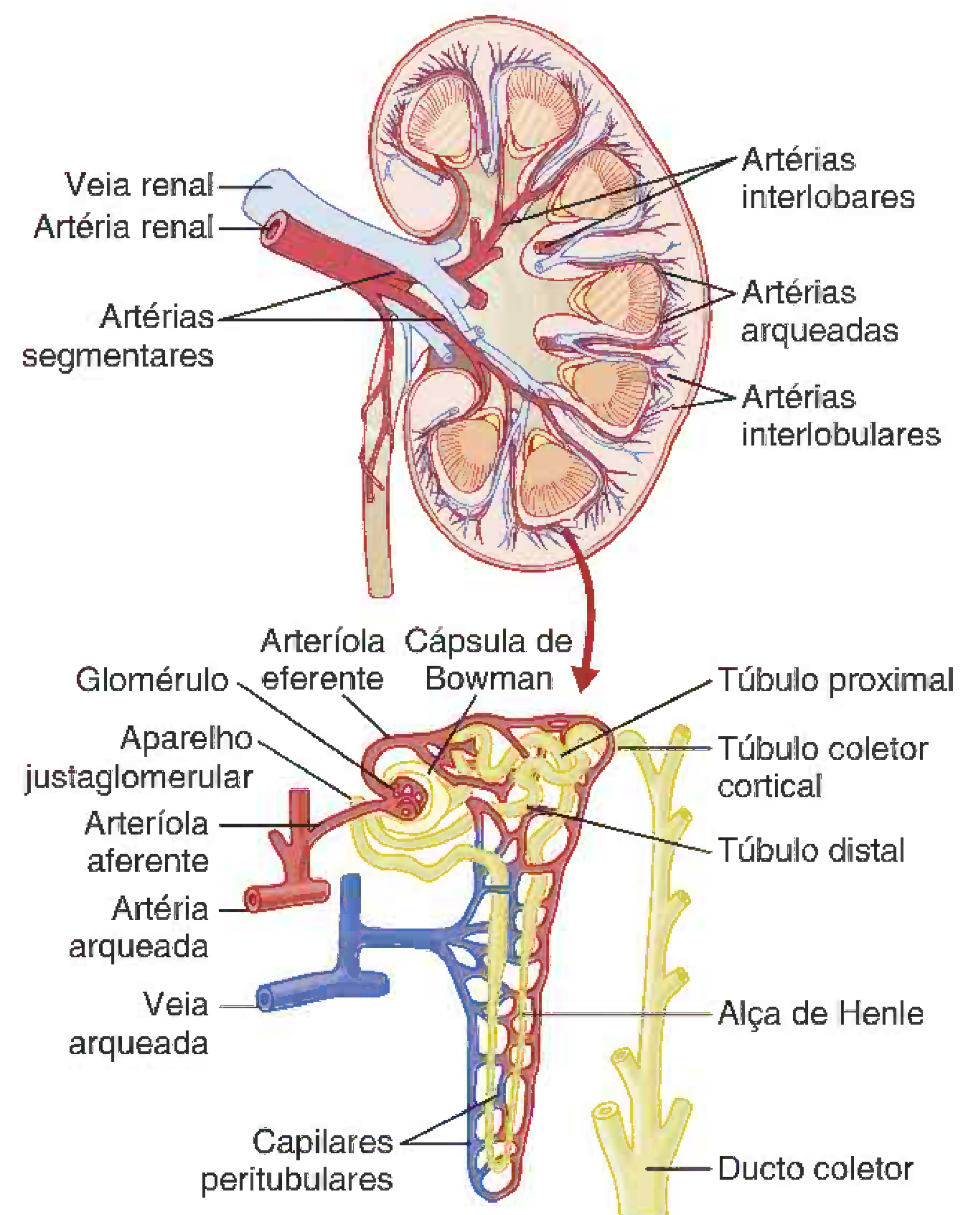



**Figura 26-3** Corte de um rim humano mostrando os vasos principais que suprem com fluxo sanguíneo o rim e esquema da microcirculação de cada néfron.

## O Néfron É a Unidade Funcional do Rim

Cada rim contém cerca de 800.000 a 1 milhão de *néfrons*, cada um capaz de formar urina. O rim não pode regenerar novos néfrons. Portanto, com a lesão renal, doença ou envelhecimento, ocorre declínio gradual do número de néfrons. Após os 40 anos de idade, o número de néfrons funcionais geralmente diminui por cerca de 10% a cada 10 anos; assim, com 80 anos, muitas pessoas têm 40% a

menos de néfrons funcionais em comparação com a idade de 40 anos. Essa perda não põe risco à vida porque alterações adaptativas nos néfrons remanescentes os permitem excretar a quantidade apropriada de água, eletrólitos e produtos residuais, como discutido no Capítulo 31.

Cada néfron contém (1) grupo de capilares glomerulares chamado *glomérulo*, pelo qual grandes quantidades de líquido são filtradas do sangue, e (2) longo *túbulo*, no qual o líquido filtrado é convertido em urina, no trajeto para a pelve renal (Fig. 26-3).

O glomérulo contém rede de capilares glomerulares que se unificam e se anastomosam e que, comparados com outros capilares, têm pressão hidrostática alta (cerca de 60 mmHg). Os capilares glomerulares são recobertos por células epiteliais, e todo o glomérulo é envolvido pela *cápsula de Bowman*.

O líquido filtrado dos capilares glomerulares flui para o interior da cápsula de Bowman e daí para o interior do *túbulo proximal* que se situa na zona cortical renal (Fig. 26-4). A partir do túbulo proximal, o líquido flui para o interior da *alça de Henle*, que mergulha no interior da medula renal. Cada alça consiste em *ramos descendente* e *ascendente*. As paredes do ramo descendente e da parte inferior do ramo ascendente são muito delgadas e, portanto, são denominadas *segmento delgado da alça de Henle*. Após a porção ascendente da alça ter retornado parcialmente de volta ao córtex, as paredes ficam mais espessas e são denominadas *segmento espesso do ramo ascendente*.

No final do ramo ascendente espesso existe um pequeno segmento que tem em sua parede placa de células epiteliais especializadas, conhecidas como *mácula densa*. Como discutiremos adiante, a mácula densa tem um papel importante no controle da função do néfron. Depois da mácula densa, o líquido entra no *túbulo distal* que, como o túbulo proximal, se situa no córtex renal. Este é seguido pelo *túbulo conector* e o *túbulo coletor cortical*, que levam ao *ducto coletor cortical*. As partes iniciais de oito a 10 ductos coletores corticais se unem para formar o único ducto coletor maior que se dirige para a medula e forma o *ducto coletor medular*. Os ductos coletores se unem para formar ductos progressivamente maiores que se esvaziam na pelve renal, pelas extremidades das *papilas renais*. Em cada rim, existem cerca de 250 grandes ductos coletores, cada um dos quais coletam urina de aproximadamente 4.000 néfrons.

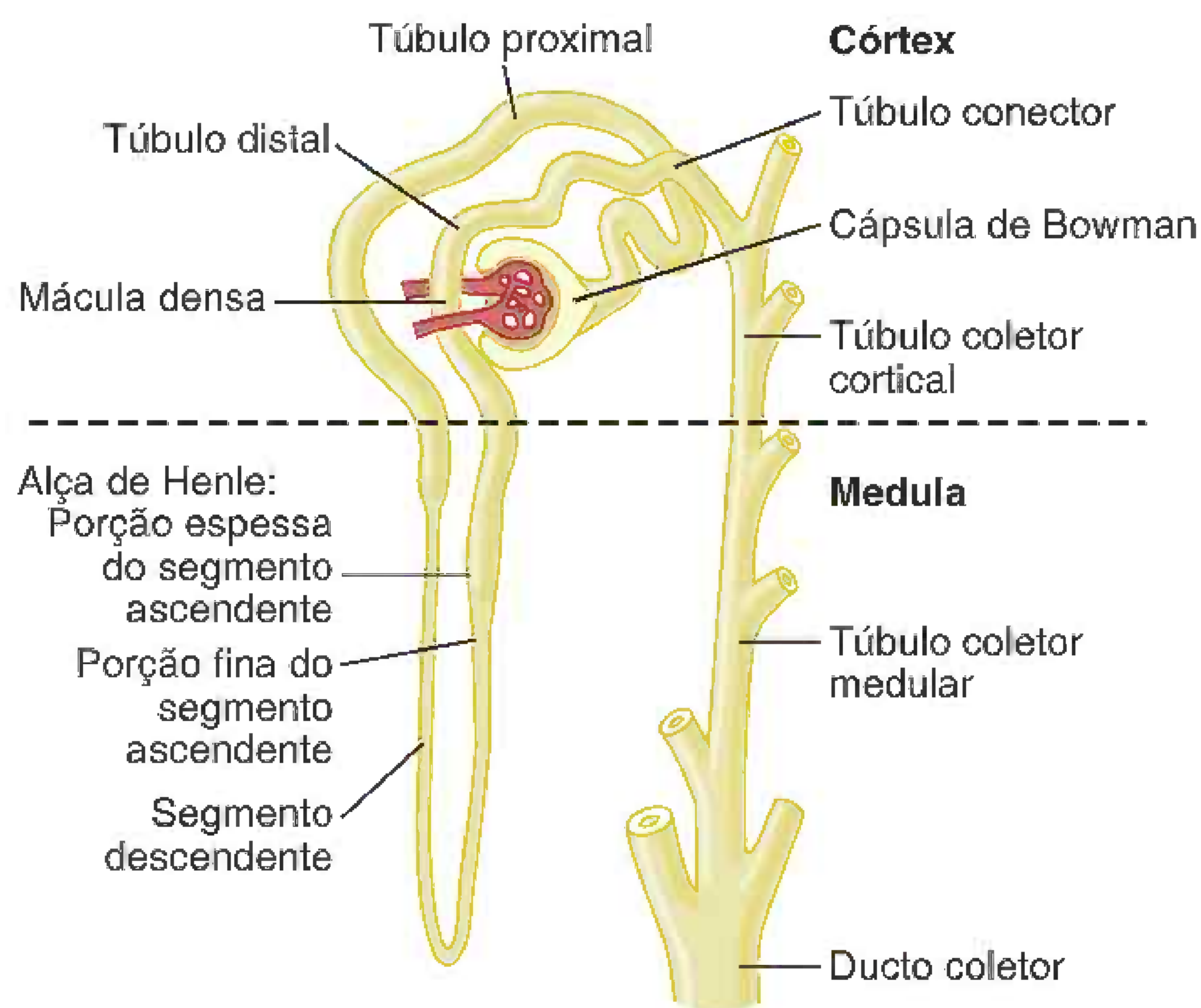



**Figura 26-4** Segmentos tubulares básicos do néfron. Os comprimentos relativos dos diferentes segmentos tubulares não estão representados em escala.

**Diferenças Regionais na Estrutura do Néfron: Néfrons Corticais e Justamedulares.** Embora cada néfron tenha todos os componentes descritos antes, existem algumas diferenças, dependendo de quão profundos os néfrons se situam no interior do parênquima renal. Os néfrons que têm os glomérulos localizados na zona cortical externa são chamados de *néfrons corticais*; eles têm alças de Henle curtas que penetram apenas em pequena extensão no interior da medula (Fig. 26-5).

Cerca de 20% a 30% dos néfrons têm glomérulos mais profundos no córtex renal, perto da medula, e são chamados de *néfrons justamedulares*. Estes néfrons têm longas alças de Henle que mergulham profundamente no interior da medula, em direção às papilas renais.

As estruturas vasculares que suprem os néfrons justamedulares também diferem das que suprem os néfrons corticais. Para os néfrons corticais, todo o sistema tubular é envolvido por extensa malha de capilares peritubulares. Para os néfrons justamedulares, longas arteríolas eferentes se estendem dos glomérulos para a região externa da medula e, então, se dividem em capilares peritubulares especializados, denominados *vasa recta* que se estendem para o interior da medula, acompanhando paralelamente as alças de Henle. Assim como a alça de Henle, os *vasa recta* retornam para a zona cortical e se esvaziam nas veias corticais. Essa rede especializada de capilares na medula tem papel importante na formação de urina concentrada, como discutido no Capítulo 28.

## Micção

Micção é o processo pelo qual a bexiga se esvazia quando fica cheia. Isso envolve duas etapas principais: primeira, a bexiga se enche progressivamente até que a tensão na sua parede atinja nível limiar; isso dá origem ao segundo passo, que é um reflexo nervoso chamado de *reflexo da micção*, que esvazia a bexiga ou, se isso falha, ao menos causa um desejo consciente de urinar. Embora o reflexo da micção seja um reflexo autônomo da medula espinhal, ele também pode ser inibido ou facilitado por centros no córtex ou tronco cerebrais.

## Anatomia Fisiológica da Bexiga

A bexiga, mostrada na Figura 26-6, é câmara de músculo liso, composta por duas partes principais: (1) o *corpo* que

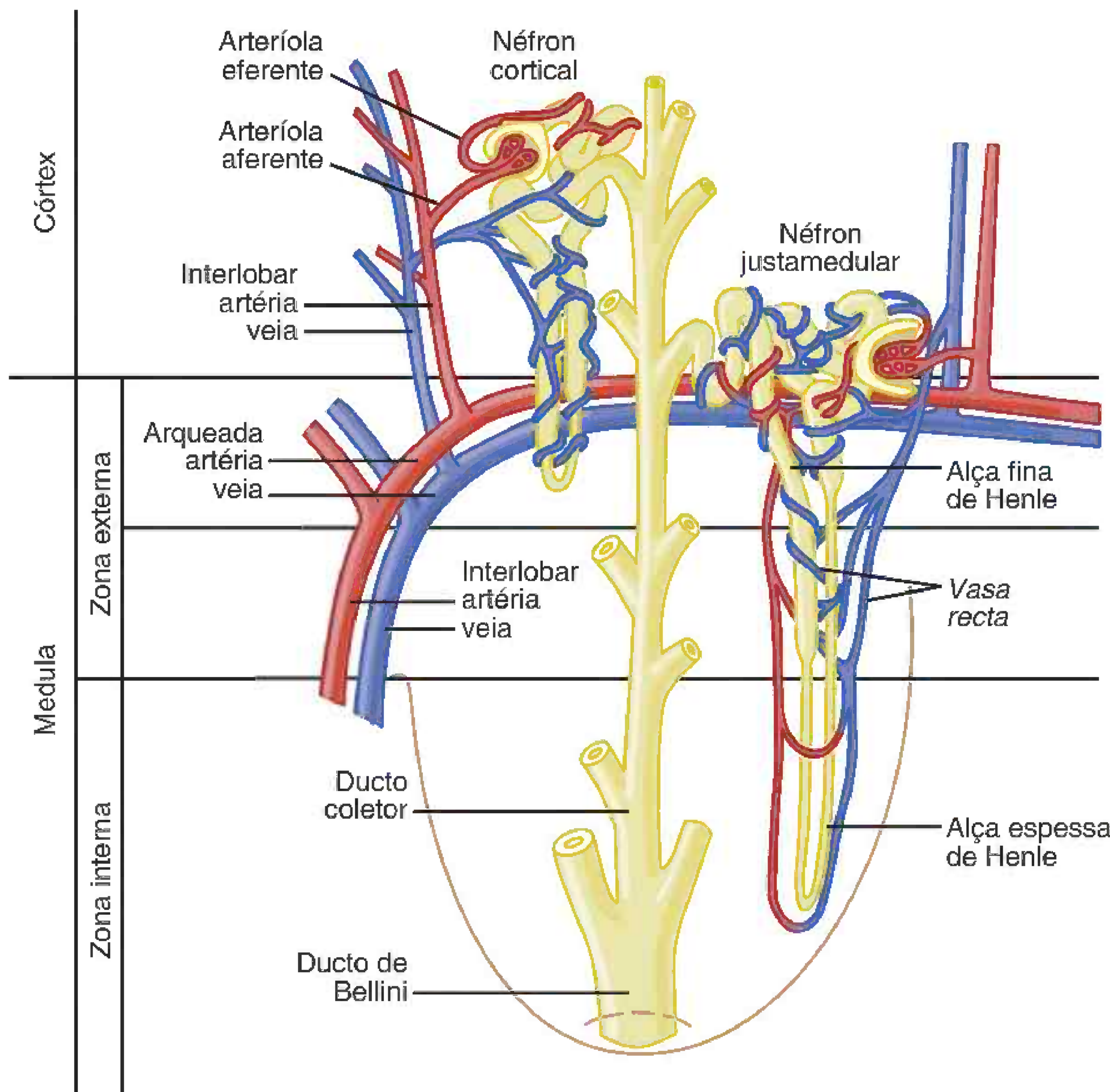



**Figura 26-5** Esquema das relações entre os vasos sanguíneos e estruturas tubulares e diferenças entre os néfrons corticais e justamedulares.

é a parte principal da bexiga e onde a urina é armazenada e (2) o *colo*, extensão afunilada do corpo, passando inferior e anteriormente ao triângulo urogenital e conectando-se com a uretra. A parte inferior do colo da bexiga (colo vesical) também é chamada *uretra posterior*, por causa de sua relação com a uretra.

O músculo liso vesical é chamado *músculo detrusor*. As fibras musculares estendem-se em todas as direções e, quando contraídas, podem aumentar a pressão no interior da bexiga até 40 a 60 mmHg. Assim, *a contração do músculo detrusor é a etapa principal no esvaziamento da bexiga*. As células musculares lisas do músculo detrusor são acopladas eletricamente por vias de baixa resistência elétrica. Portanto, o potencial de ação pode se difundir por todo o músculo detrusor, de uma célula para adjacente, causando contração simultânea de toda a bexiga.

Na parede posterior da bexiga, situada imediatamente acima do colo vesical, existe pequena área triangular, chamada *trígono*. Na porção mais inferior, o ápice do trígono, o colo vesical se abre na *uretra posterior* e os dois ureteres entram na bexiga nos ângulos mais superiores do trígono. O trígono pode ser identificado pelo fato de sua *mucosa*, o revestimento interno da bexiga, ser liso, em contraste com o restante da mucosa vesical que é pregueada, formando *rugas*.

Cada ureter após penetrar na parede da bexiga cursa obliquamente pelo músculo detrusor e, então, passa por mais de 1 a 2 centímetros por baixo da mucosa antes de se esvaziar no interior da bexiga.

O colo vesical (uretra posterior) tem 2 a 3 centímetros de comprimento e sua parede é composta por músculo detrusor, entrelaçado com grande quantidade de tecido elástico. O músculo nessa área é chamado de *esfíncter interno*. Seu tônus normalmente mantém o colo vesical e a uretra posterior vazios e, portanto, evita o esvaziamento da bexiga até que a pressão na porção principal se eleve acima do limiar crítico.

Além da uretra posterior, a uretra passa pelo *diafragma urogenital* que contém camada muscular, chamada *esfíncter externo* da bexiga. Esse músculo é do tipo esquelético voluntário, em contraste com o músculo do corpo vesical e o colo, que são inteiramente do tipo liso. O esfíncter externo está sob controle voluntário do sistema nervoso e pode ser usado para evitar conscientemente a micção, até mesmo quando controles involuntários tentam esvaziar a bexiga.

## Inervação da Bexiga

O principal suprimento nervoso da bexiga é feito pelos *nervos pélvicos* que se conectam à medula espinhal pelo *plexo sacro*, principalmente, se ligando aos segmentos medulares S2 e S3 (Fig. 26-7). Os nervos pélvicos contêm *fibras sensoriais* e *motoras*. As fibras sensoriais detectam o grau de distensão da parede vesical. Os sinais intensos de distensão da uretra posterior são especialmente fortes e os principais responsáveis pelo início dos reflexos que produzem o esvaziamento da bexiga.

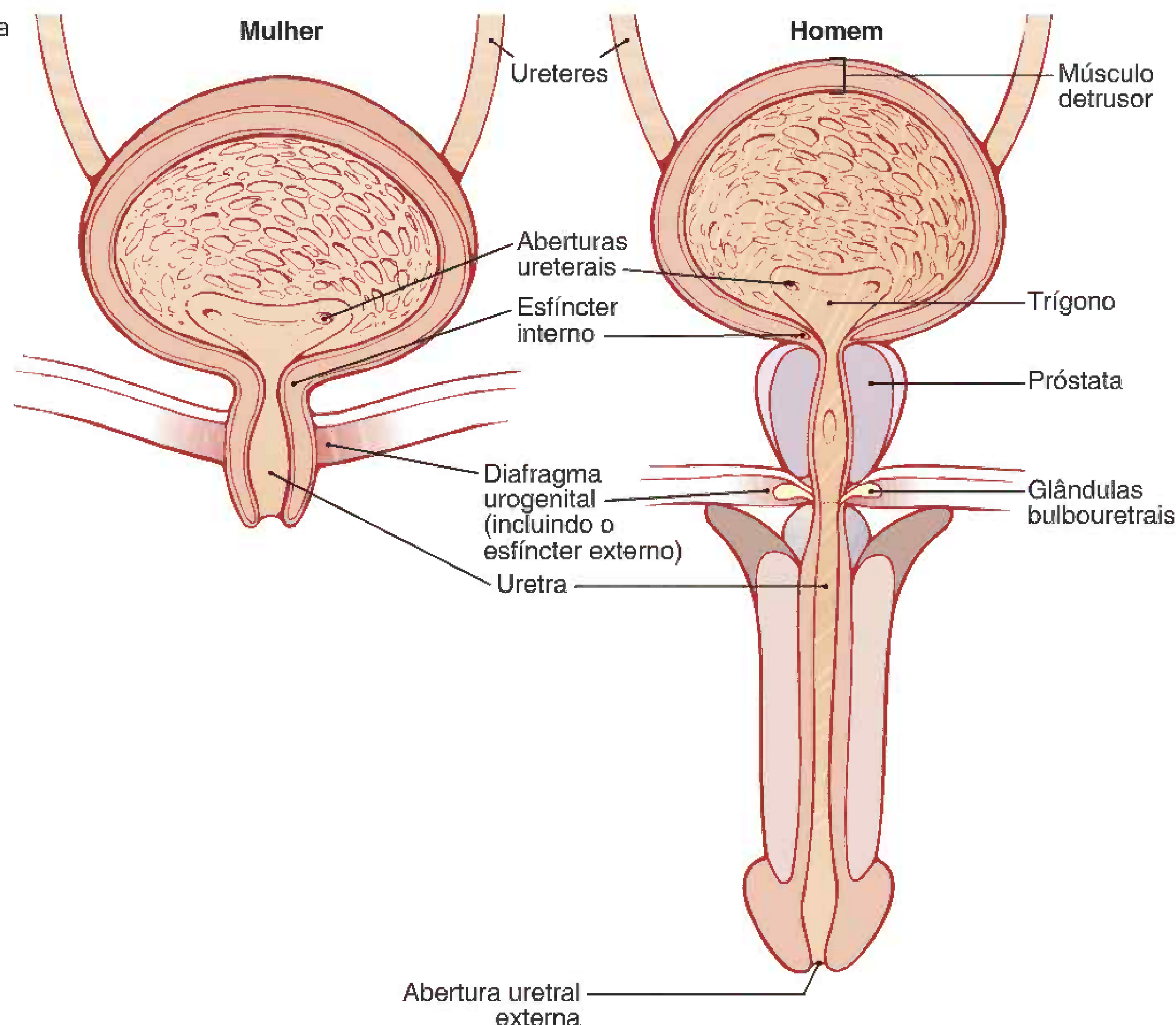



**Figura 26-6** Anatomia da bexiga em homens e mulheres.

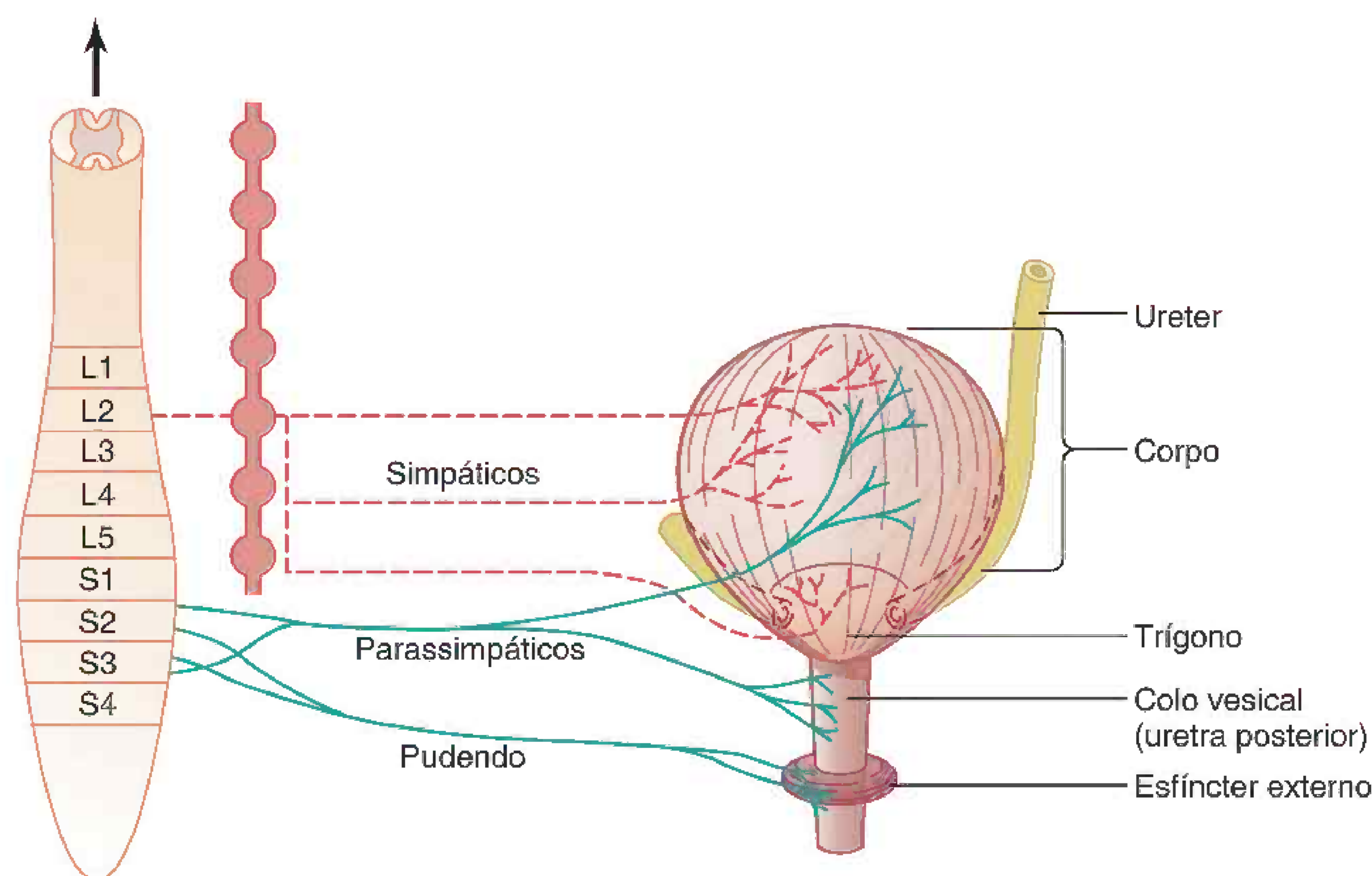



**Figura 26-7** Inervação da bexiga.

As fibras motoras do nervo pélvico são *fibras parassimpáticas*. Elas terminam em células ganglionares localizadas na parede da bexiga. Pequenos nervos pós-ganglionares inervam o músculo detrusor.

Além dos nervos pélvicos, dois outros tipos de inervação são importantes na função vesical. Os mais importantes são as *fibras motoras esqueléticas* no *nervo pudendo* que inervam o esfíncter externo da bexiga. São *fibras somáticas* e inervam e controlam o músculo esquelético voluntário do esfíncter externo. A bexiga recebe também *inervação simpática* das cadeias simpáticas pelos *nervos hipogástricos*, conectados em sua maioria com o segmento L2 da medula espinhal. Essas fibras simpáticas estimulam principalmente os vasos sanguíneos e têm pouca relação com a contração vesical. Algumas fibras nervosas sensoriais também passam pelos nervos simpáticos e podem ser importantes na sensação de plenitude e, em alguns casos, de dor.

## Transporte da Urina do Rim à Bexiga pelos Ureteres

A urina expelida pela bexiga tem essencialmente a mesma composição do líquido que sai dos ductos coletores; não existem alterações significativas na composição da urina que flui pelos cálices renais e ureteres até a bexiga.

O fluxo de urina dos ductos coletores para o interior dos cálices renais os distende e aumenta sua inerente atividade marca-passo. Com isso, são desencadeadas contrações peristálticas que se difundem para a pelve renal e ao longo do ureter, propelindo a urina da pelve renal em direção à bexiga. Nos adultos, os ureteres têm comprimento de 25 a 35 centímetros (10 a 14 polegadas).

As paredes dos ureteres contêm músculo liso, inervado por fibras simpáticas e parassimpáticas, assim como por plexos intramurais de neurônios e fibras nervosas que se estendem ao longo de todo o ureter. Como ocorre com outras musculaturas lisas viscerais, *as contrações peristálticas ao ureter são aumentadas pela estimulação parassimpática e inibidas pela estimulação simpática.*

Os ureteres penetram na bexiga pelo *músculo detrusor* na região do trígono vesical, como mostrado na Figura 26-6. Normalmente, os ureteres percorrem obliquamente vários centímetros pela parede vesical. O tônus normal do músculo detrusor comprime a parte do ureter inserida na parede vesical, evitando o refluxo de urina da bexiga quando ocorre aumento da pressão intravesical durante a micção ou compressão vesical. Cada onda peristáltica ao longo do ureter aumenta a pressão no interior do próprio ureter de forma que a região que passa através da parede vesical se abre, permitindo fluxo de urina para o interior da bexiga.

Em algumas pessoas, a distância na qual o ureter percorre pelo interior da parede vesical é menor que o normal, de forma que a contração da bexiga durante a micção nem sempre leva à oclusão completa do ureter. Como resultado, parte da urina na bexiga é propelida de volta ao ureter, condição chamada de *refluxo vesicoureteral*. Esse refluxo pode levar ao aumento do calibre dos ureteres e, se for grave, também pode aumentar a pressão nos cálices renais e estruturas da medula renal, causando danos a essas regiões.

**A Sensação de Dor nos Ureteres e o Reflexo Ureterorrenal.** Os ureteres são bem supridos com fibras nervosas para a dor. Quando o ureter é obstruído (p. ex., por cálculo ureteral), ocorrem constrições reflexas intensas associadas à dor muito intensa. Os impulsos da dor também causam reflexo simpático nos rins que levam à constrição das arteríolas renais, diminuindo dessa forma o volume de urina produzido pelos rins. Esse efeito é chamado *reflexo ureterorrenal* e é importante para evitar o fluxo excessivo de líquido para o interior da pelve renal quando o ureter está obstruído.

### Enchimento da Bexiga e Tônus da Parede Vesical; o Cistometrograma

A Figura 26-8 mostra as variações aproximadas da pressão intravesical com o enchimento da bexiga com urina. Quando não há urina no interior da bexiga, a pressão intravesical é de cerca de 0, mas, após o enchimento com 30 a 50 mililitros de urina, a pressão se eleva para 5 a 10 centímetros de água. Urina adicional — 200 a 300 mililitros — pode se acumular, originando apenas pequena elevação da pressão; esse nível constante de pressão é gerado pelo tônus intrínseco da própria parede vesical. Além de 300 a 400 mililitros, o acúmulo de mais urina na bexiga causa maior elevação na pressão.

Aumentos rápidos e periódicos da pressão, durando poucos segundos a mais de 1 minuto, se sobrepõem às variações do tônus. Os picos de pressão podem elevar a pressão por apenas poucos centímetros de água, ou em mais de 100 centímetros de água. Esses picos pressóricos são chamados *ondas de micção* no cistometrograma e são causados pelo reflexo da micção.

## Reflexo da Micção

Referindo-se ainda à Figura 26-8, nota-se que, conforme a bexiga se enche, muitas *contrações de micção* se sobrepõem ao tônus basal e começam a aparecer, como mostrado pelos picos pontilhados. Elas são o resultado de reflexo de estiramento iniciado pelos *receptores sensoriais de estiramento* na parede vesical. Esses receptores estão presentes principalmente na uretra posterior, quando esta área começa a ser preenchida com urina nas pressões vesicais mais altas. Os sinais sensoriais dos receptores de estiramento da bexiga são conduzidos aos segmentos sacrais da medula pelos *nervos pélvicos*; por reflexo, o sinal volta à bexiga pelas *fibras nervosas parassimpáticas* pelos mesmos nervos pélvicos.

Quando a bexiga está apenas parcialmente cheia, essas contrações de micção geralmente desaparecem de modo

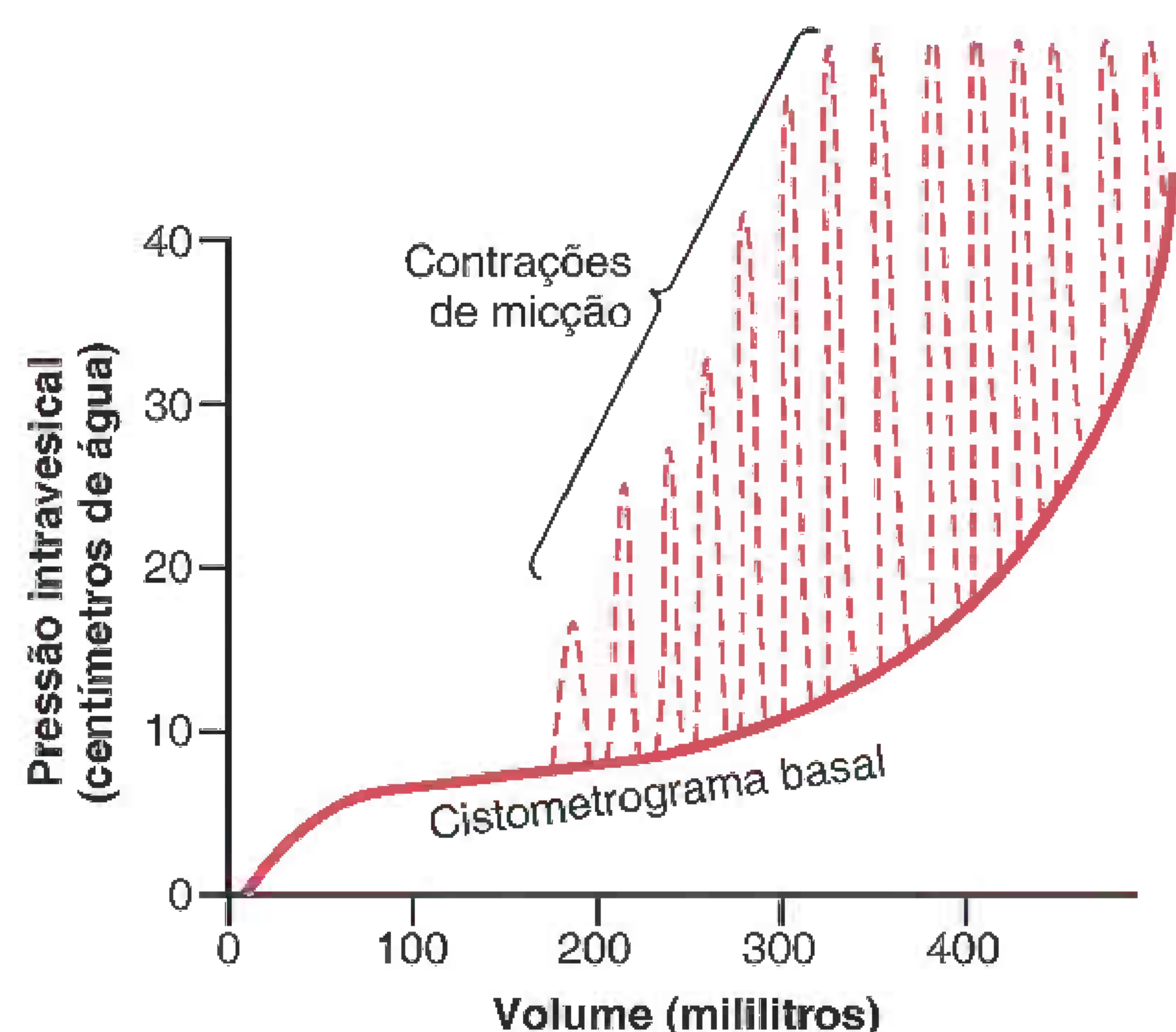



**Figura 26-8** Cistometrograma normal mostrando também ondas de pressão aguda (*picos tracejados*) causadas pelos reflexos da micção.

espontâneo após fração de minuto. Isso ocorre pelo relaxamento do músculo detrusor que leva também à diminuição da pressão para a linha de base. Conforme a bexiga se enche, os reflexos de micção ficam mais frequentes e causam maiores contrações do músculo detrusor.

Uma vez iniciado o reflexo da micção, pode-se considerá-lo "autorregenerativo". Isto é, a contração inicial da bexiga ativa a geração de mais estímulos sensoriais pelos receptores de estiramento da parede da bexiga e da uretra posterior. Isso leva a aumento reflexo da contração da bexiga; assim, o ciclo se repete continuamente até que a bexiga tenha alcançado alto grau de contração. Após alguns segundos a mais de 1 minuto, o reflexo autorregenerativo começa a fatigar e o ciclo regenerativo do reflexo da micção se interrompe, permitindo que a bexiga relaxe.

O reflexo da micção é ciclo único completo com (1) aumento rápido e progressivo da pressão, (2) período de pressão sustentada e (3) retorno da pressão ao tônus basal da bexiga. Com a ocorrência do reflexo de micção, mesmo que não esvazie por completo a bexiga, em geral os elementos nervosos desse reflexo permanecem inibidos por alguns minutos a mais de 1 hora antes que outro reflexo da micção ocorra. Conforme a bexiga fique cada vez mais cheia, o reflexo da micção passa a ocorrer de forma cada vez mais frequente e mais eficaz.

Quando o reflexo da micção se torna suficiente para esvaziar a bexiga, ele produz outro reflexo para relaxar o *esfíncter externo* através dos *nervos pudendos*. Caso este reflexo de relaxamento do esfíncter externo seja mais potente do que sua inibição voluntária, a micção ocorre. Caso contrário, a micção não ocorrerá até que a bexiga se encha mais e o reflexo da micção se torne suficiente para sobrepujar a inibição voluntária.

## Facilitação ou Inibição da Micção pelo Encéfalo

O reflexo da micção é reflexo espinhal totalmente autônomo, mas pode ser inibido ou facilitado pelos centros cerebrais. Esses centros incluem (1) potentes *centros facilitadores e inibitórios no tronco cerebral, localizados principalmente na ponte* e (2) vários *centros localizados no córtex cerebral* que são principalmente inibitórios, mas podem se tornar excitatórios.

O reflexo da micção é a causa básica da micção, mas os centros superiores normalmente exercem o controle final da micção como se segue:

1. Os centros superiores mantêm o reflexo da micção parcialmente inibido, exceto quando se tem vontade de urinar.
2. Os centros superiores podem evitar a micção, até mesmo quando o reflexo da micção está presente, pela contração tônica do esfíncter vesical externo, até o momento conveniente para o esvaziamento.
3. No momento da micção, os centros corticais podem auxiliar os centros sacrais a iniciar o reflexo de micção e, ao mesmo tempo, inibir o esfíncter vesical externo, de forma que a micção ocorra.

A *micção voluntária* é em geral iniciada da seguinte maneira: primeiro, o indivíduo voluntariamente contrai a musculatura abdominal, o que aumenta a pressão na bexiga e permite que quantidade extra de urina, pelo aumento de pressão, entre no colo vesical e na uretra posterior, distendendo suas paredes. Isso estimula os receptores de estiramento e desencadeia o reflexo da micção, inibindo simultaneamente o esfíncter uretral externo. De forma geral, toda a urina é esvaziada, restando resíduo pós-miccional raramente maior que 5 a 10 mililitros.

### Anormalidades da Micção

**Bexiga Atônica e Incontinência Causada pela Destruição das Fibras Nervosas Sensoriais.** A contração pelo reflexo da micção não pode ocorrer se fibras nervosas sensoriais da bexiga para a medula espinhal forem destruídas, impedindo desse modo a transmissão dos sinais de estiramento da bexiga. Quando isso acontece, a pessoa perde o controle vesical, apesar das fibras eferentes que se originam da medula para a bexiga e das conexões neurogênicas estarem intactas no cérebro. Em vez do esvaziamento periódico, a bexiga se enche até atingir a capacidade máxima, quando começam a ser liberadas algumas gotas pela uretra. Isso é chamado de *incontinência de superenchimento.*

Causa comum de bexiga atônica é a lesão por esmagamento na região sacral da medula espinhal. Certas doenças também podem causar lesão às fibras nervosas da raiz dorsal que entram na medula. Por exemplo, a sífilis pode causar fibrose constritiva ao redor das fibras nervosas da raiz dorsal, destruindo-as. Essa condição é chamada de *tabes dorsalis*, e a condição vesical resultante é denominada *bexiga tabética.*

**Bexiga Automática Causada pela Lesão da Medula Espinhal Acima da Região Sacral.** Caso a medula espinhal seja lesada acima da região sacral, e os segmentos sacrais medulares permanecerem intactos, os reflexos da micção ainda podem ocorrer. Entretanto, eles não serão mais controlados pelo encéfalo. Durante os primeiros dias a semanas após a lesão medular ter ocorrido, os reflexos da micção são suprimidos por causa do estado de "choque espinhal" causado pela perda súbita dos impulsos facilitadores, provenientes do tronco cerebral e do encéfalo. No entanto, caso a bexiga seja esvaziada periodicamente por cateterização para evitar lesão vesical por demasiado estiramento, a excitabilidade do reflexo da micção aumenta gradativamente até que o reflexo retorne; então, o esvaziamento vesical periódico (não anunciado) ocorre.

Alguns pacientes ainda podem controlar a micção nessa condição pela estimulação da pele (arranhando ou fazendo cócegas) na região genital, o que algumas vezes origina o reflexo da micção.

**Bexiga Neurogênica não Inibida Causada pela Perda dos Sinais Inibitórios do Encéfalo.** Outra anormalidade da micção é a chamada bexiga neurogênica não inibida que resulta em micção frequente e relativamente descontrolada. Essa condição se origina de lesão parcial da medula espinhal ou do tronco cerebral que interrompe a maior parte dos sinais inibitórios. Como consequência, os impulsos facilitadores que continuam passando pela medula mantêm os centros sacrais tão excitáveis que até mesmo pequena quantidade de urina origina reflexo da micção incontrolável, dessa forma promovendo micções frequentes.

## A Formação da Urina Resulta da Filtração Glomerular, Reabsorção Tubular e Secreção Tubular

As intensidades com que as diferentes substâncias são excretadas na urina representam a soma de três processos renais, mostrados na Figura 26-9: (1) filtração glomerular, (2) reabsorção de substâncias dos túbulos renais para o sangue e (3) secreção de substâncias do sangue para os túbulos renais. Matematicamente isto pode ser expresso por:

**Intensidade de excreção urinária = Intensidade de filtração – Intensidade de reabsorção + Taxa de secreção**

A formação da urina começa quando grande quantidade de líquido praticamente sem proteínas é filtrada dos capilares glomerulares para o interior da cápsula de Bowman. A maior parte das substâncias no plasma, exceto as proteínas, é livremente filtrada, de forma que a concentração dessas substâncias no filtrado glomerular da cápsula de Bowman é a mesma do plasma. Conforme o líquido filtrado sai da cápsula de Bowman e flui pelos túbulos, é modificado pela reabsorção de água e solutos específicos, de volta para os capilares peritubulares ou pela secreção de outras substâncias dos capilares peritubulares para os túbulos.

A Figura 26-10 mostra a depuração renal de quatro substâncias hipotéticas. A substância, mostrada no painel A, é livremente filtrada pelos capilares glomerulares, mas não é reabsorvida e nem tampouco secretada. Portanto, a intensidade da excreção é igual à intensidade com que foi filtrada. Certas substâncias indesejáveis no corpo, tais como a creatinina, são depuradas pelos rins dessa maneira, permitindo a excreção de praticamente todo o filtrado.

No painel B, a substância é livremente filtrada, mas também é parcialmente reabsorvida pelos túbulos de volta para a corrente sanguínea. Portanto, a intensidade da excreção urinária é menor que a da filtração pelos capilares glomerulares. Neste caso, a intensidade da excreção é calculada como a intensidade da filtração menos a da reabsorção. Isto é típico para muitos eletrólitos corporais, como os íons sódio e cloreto.

No painel C, a substância é livremente filtrada pelos capilares glomerulares, mas não é excretada na urina porque toda a substância filtrada é reabsorvida pelos túbulos de volta para a corrente sanguínea. Esse padrão ocorre para algumas substâncias nutricionais que estão presentes no sangue, como aminoácidos e glicose. Esse tipo de depuração permite a conservação dessas substâncias nos líquidos corporais.

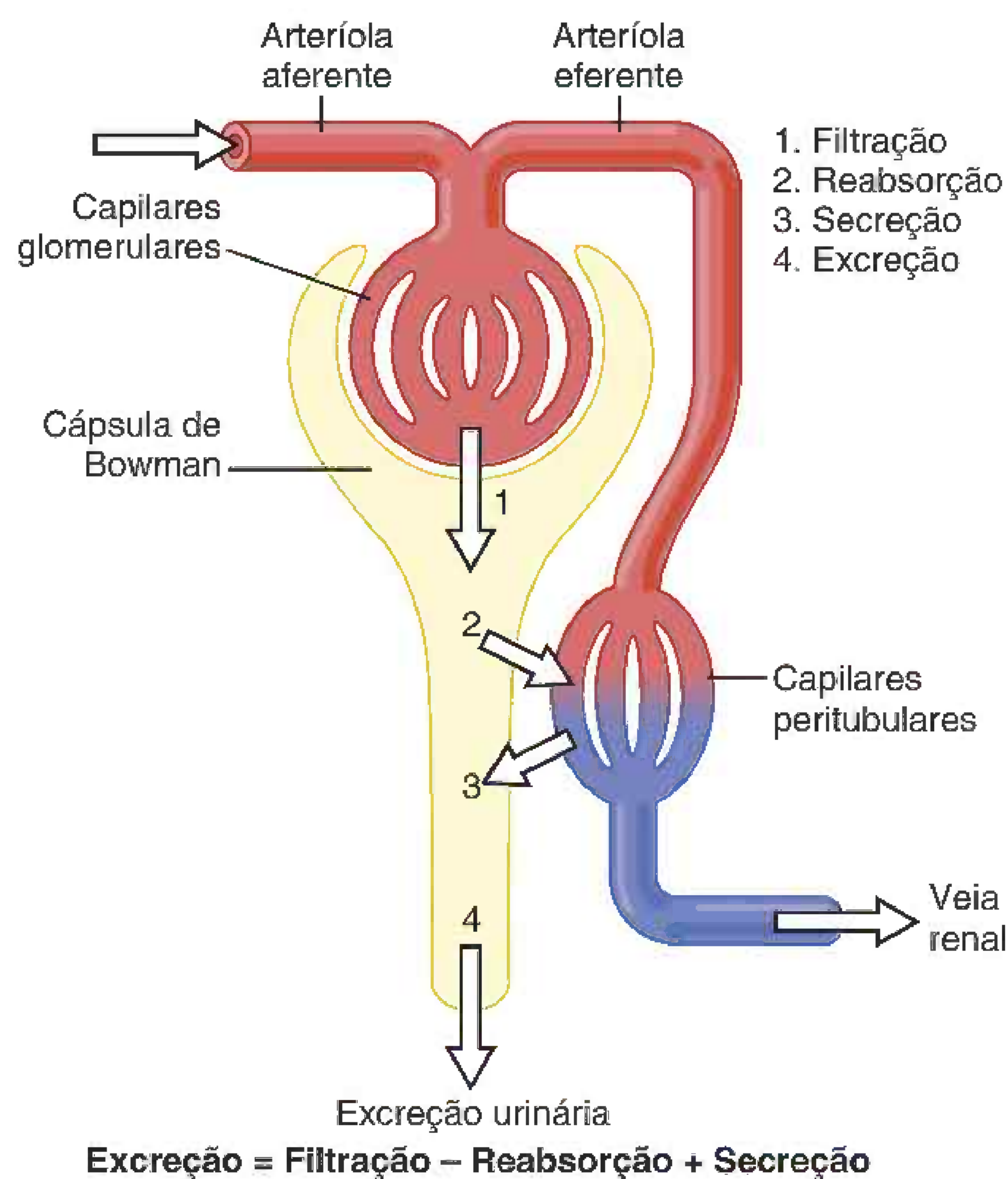



**Figura 26-9** Processos renais básicos que determinam a composição da urina. A taxa de excreção urinária de uma substância é igual à taxa na qual a substância é filtrada pelo glomérulo menos a taxa de reabsorção mais a taxa na qual é secretada pelo sangue capilar peritubular nos túbulos.

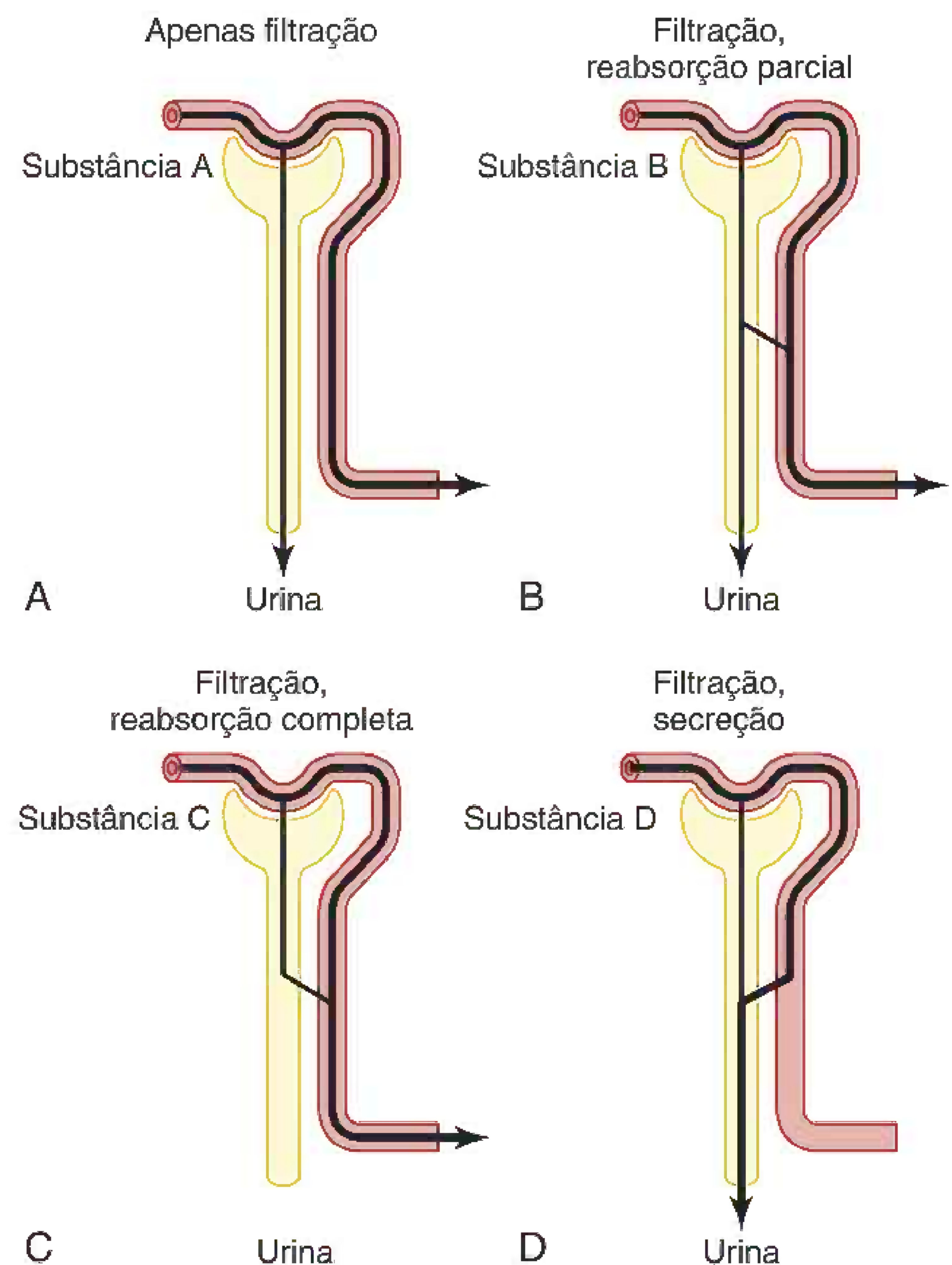



**Figura 26-10** Depuração renal de quatro substâncias hipotéticas. *A*, A substância é livremente filtrada, mas não reabsorvida. *B*, A substância é livremente filtrada, mas parte da carga filtrada é reabsorvida de volta ao sangue. *C*, A substância é livremente filtrada, mas não é excretada na urina porque toda a quantidade filtrada é reabsorvida dos túbulos para o sangue. *D*, A substância é livremente filtrada, não é reabsorvida e é secretada do sangue capilar peritubular para os túbulos renais.

A substância no painel D é livremente filtrada pelos capilares glomerulares, não sendo reabsorvida, mas quantidades adicionais dessa substância são secretadas do sangue capilar peritubular para os túbulos renais. Esse padrão frequentemente ocorre com os ácidos e as bases orgânicos e permite que essas substâncias sejam rapidamente retiradas do sangue para serem excretadas em grande quantidade na urina. A intensidade da excreção, nesse caso, é calculada como a intensidade da filtração mais a de secreção tubular.

Para cada substância plasmática, ocorre combinação de filtração, reabsorção e secreção. A intensidade com que cada substância é excretada na urina depende das intensidades relativas desses três processos renais básicos.

### Filtração, Reabsorção e Secreção de Diferentes Substâncias

Em geral, a reabsorção tubular é quantitativamente mais importante do que a secreção na formação da urina, mas a secreção tem papel importante na determinação das quantidades de potássio, íons hidrogênio e outras poucas substâncias que são excretadas na urina. A maioria das substâncias que devem ser retiradas do sangue, principalmente os produtos finais do metabolismo, como a ureia, creatinina, ácido úrico e uratos, é pouco reabsorvida e, portanto, excretada em grande quantidade na urina. Certos fármacos e substâncias estranhas são também pouco reabsorvidos, mas além disso são secretados do sangue para os túbulos, de forma que suas intensidades de excreção são altas. De modo oposto, eletrólitos como os íons sódio, cloreto e bicarbonato são muito reabsorvidos, e assim pequena quantidade aparece na urina. Certas substâncias nutricionais, como os aminoácidos e a glicose, são completamente reabsorvidas dos túbulos para o sangue e não aparecem na urina, mesmo que grande quantidade seja filtrada pelos capilares glomerulares.

Cada um dos processos — filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular — é regulado de acordo com as necessidades corporais. Por exemplo, quando ocorre excesso de sódio no corpo, a intensidade com que o sódio é filtrado aumenta e pequena fração do sódio filtrado é reabsorvida, resultando em excreção urinária aumentada de sódio.

Para a maioria das substâncias, as intensidades de filtração e de reabsorção são extremamente altas em relação às de excreção. Portanto, ajustes sutis na filtração glomerular ou na reabsorção tubular podem levar a alterações relativamente grandes da excreção renal. Por exemplo, aumento da filtração glomerular (FG) de apenas 10% (de 180 para 198 L/dia) poderia elevar o volume urinário por 13 vezes (de 1,5 para 19,5 L/dia) se a reabsorção tubular permanecesse constante. Na realidade, alterações da filtração glomerular e da reabsorção tubular geralmente agem de forma coordenada para produzir as alterações necessárias da excreção renal.

**Por Que Grandes Quantidades de Solutos São Filtradas e Depois Reabsorvidas pelos Rins?** Pode-se questionar a eficiência da filtração de grande quantidade de água e de solutos e depois da reabsorção da maior parte dessas substâncias. Vantagem da alta FG é que ela permite que os rins rapidamente removam os produtos indesejáveis do corpo que dependem principalmente da filtração glomerular para sua excreção. A maioria dos produtos indesejáveis é pouco reabsorvida pelos túbulos e assim depende da elevada FG para sua remoção efetiva do corpo.

Segunda vantagem da alta FG é que permite que todos os líquidos corporais sejam filtrados e processados pelo rim, muitas vezes, a cada dia. Como todo o volume plasmático é de apenas 3 litros, enquanto a FG é de cerca de 180 L/dia, todo o plasma pode ser filtrado e processado por cerca de 60 vezes a cada dia. Essa alta FG permite aos rins o controle rápido e preciso do volume e da composição dos líquidos corporais.

## Filtração Glomerular — A Primeira Etapa da Formação da Urina

### Composição do Filtrado Glomerular

A formação da urina começa com a filtração de grandes quantidades de líquido, por meio dos capilares glomerulares para a cápsula de Bowman. Como a maioria dos capilares, os capilares glomerulares são relativamente impermeáveis às proteínas, assim, o líquido filtrado (chamado de *filtrado glomerular*) é essencialmente livre de proteínas e desprovido de elementos celulares como as hemácias.

As concentrações de outros constituintes do filtrado glomerular, incluindo a maior parte dos sais e moléculas orgânicas, são similares às concentrações no plasma. Exceções a essa generalização incluem umas poucas substâncias de baixo peso molecular, tais como cálcio e ácidos graxos, que não são livremente filtradas por estarem parcialmente ligadas às proteínas plasmáticas. Por exemplo, quase metade do cálcio e a maior parte dos ácidos graxos plasmáticos estão ligadas às proteínas plasmáticas e essa parte ligada não é filtrada pelos capilares glomerulares.

### A FG Corresponde a Cerca de 20% do Fluxo Plasmático Renal

Como em outros capilares, a FG é determinada pelo (1) balanço das forças hidrostáticas e coloidosmóticas, atuando através da membrana capilar e (2) o coeficiente de filtração capilar ($K_f$), o produto da permeabilidade e da área de superfície de filtração dos capilares. Os capilares glomerulares têm elevada intensidade de filtração, muito maior que a maioria dos outros capilares, devido à alta pressão hidrostática glomerular e ao alto $K_f$. No humano adulto médio, a FG é de cerca de 125 mL/min, ou 180 L/dia. A fração do fluxo plasmático renal filtrado (a fração de filtração) é, em média, de 0,2; isso significa que cerca de 20% do plasma que flui pelos rins são filtrados pelos capilares glomerulares. A fração de filtração é calculada como se segue:

**Fração de filtração = FG/Fluxo plasmático renal**

## Membrana Capilar Glomerular

A membrana capilar glomerular é semelhante à encontrada em outros capilares, exceto por ter três (em vez de duas) camadas principais: (1) o *endotélio* capilar, (2) a *membrana basal* e (3) a camada de *células epiteliais* (*podócitos*), sobre a superfície externa da membrana basal capilar (Fig. 26-11). Juntas, essas camadas compõem barreira à filtração que, apesar das três camadas, filtra diversas centenas de vezes mais água e solutos do que membrana capilar normal. Mesmo com essa alta intensidade da filtração, a membrana capilar glomerular normalmente não filtra proteínas plasmáticas.

A alta intensidade da filtração pela membrana capilar glomerular é devida em parte à sua característica especial. O *endotélio* capilar é perfurado por milhares de pequenos orifícios chamados *fenestrações*, semelhantes aos capilares fenestrados encontrados no fígado. Embora as fenestrações sejam relativamente grandes, as células endoteliais são ricamente dotadas de cargas fixas negativas que impedem a passagem das proteínas plasmáticas.

Revestindo o endotélio, está a *membrana basal* que consiste em trama de colágeno e fibrilas proteoglicanas com grandes espaços, pelos quais grande quantidade de água e de pequenos solutos pode ser filtrada. A membrana basal evita de modo eficiente a filtração das proteínas plasmáticas, em parte devido a fortes cargas elétricas negativas associadas aos proteoglicanos.

A última parte da membrana glomerular é a camada de células epiteliais que recobre a superfície externa do glomérulo. Essas células não são contínuas, mas têm longos processos semelhantes a pés (podócitos) que revestem a superfície externa dos capilares (Fig. 26-11). Os podócitos são separados por lacunas, chamadas *fendas de filtração*, pelas quais o filtrado glomerular se desloca. As células epiteliais, que também contêm cargas negativas, criam restrições adicionais para a filtração das proteínas plasmáticas. Assim, todas as camadas da parede capilar glomerular representam barreiras à filtração das proteínas do plasma.

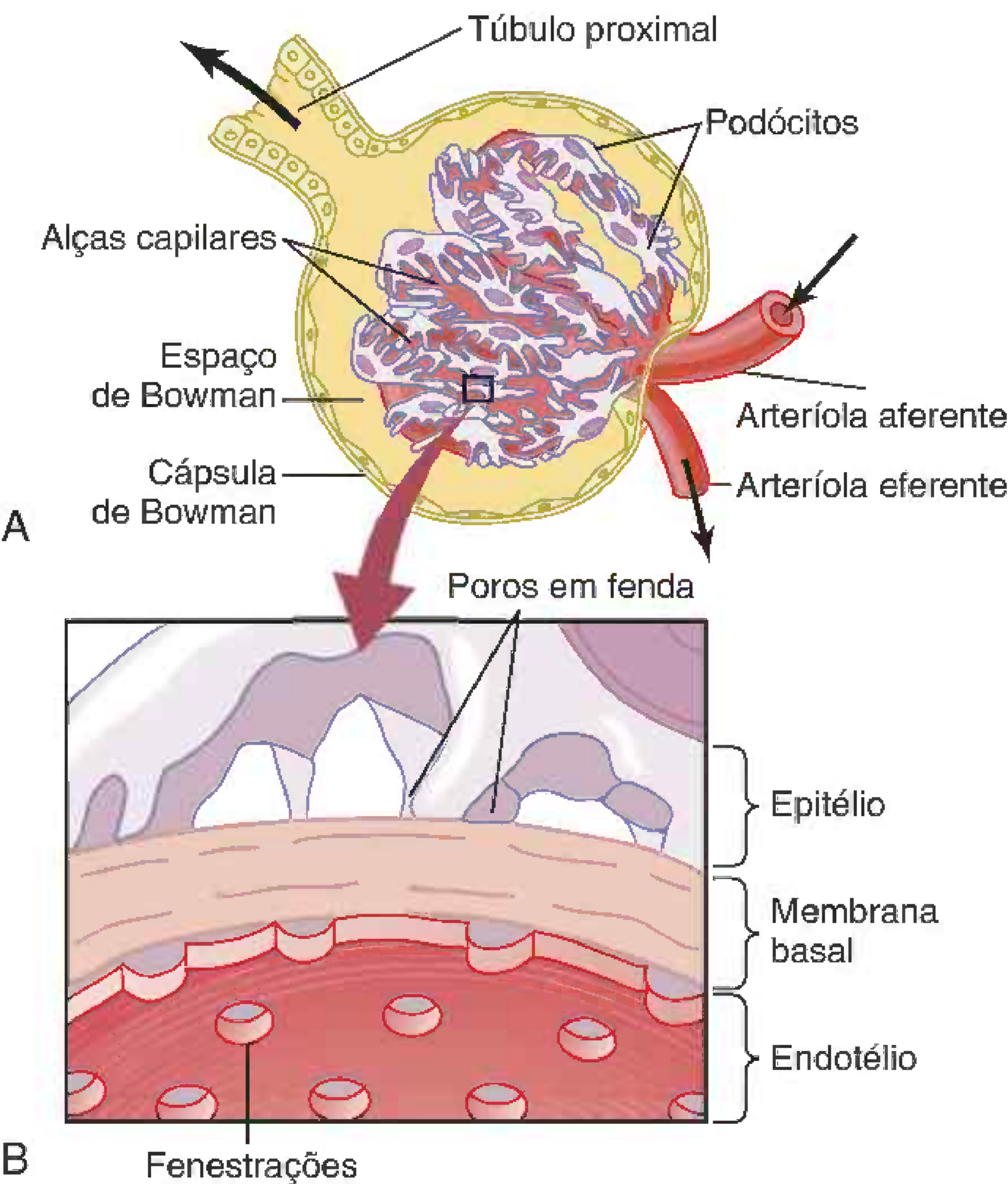



**Figura 26-11** *A*, Ultraestrutura básica dos capilares glomerulares. *B*, Corte transversal da membrana capilar glomerular e seus principais componentes: endotélio capilar, membrana basal e epitélio (podócitos).

**A Filtrabilidade dos Solutos É Inversamente Relacionada a seu Tamanho.** A membrana capilar glomerular é mais espessa que a da maioria dos outros capilares, mas também é muito mais porosa e, portanto, filtra líquidos com mais alta intensidade. Apesar da alta intensidade da filtração, a barreira de filtração glomerular é seletiva na determinação de quais moléculas serão filtradas, com base no seu tamanho e em sua carga elétrica.

A Tabela 26-1 lista o efeito do tamanho molecular sobre a filtrabilidade de diferentes moléculas. A filtrabilidade de 1,0 significa que a substância é filtrada tão livremente quanto a água; filtrabilidade de 0,75 significa que a substância é filtrada apenas 75% tão rapidamente quanto a água. Note que eletrólitos, tais como sódio e pequenos compostos orgânicos como a glicose, são livremente filtrados. Conforme o peso molecular da molécula se aproxima ao da albumina, a filtrabilidade rapidamente diminui em direção ao de zero.

**Grandes Moléculas, com Carga Negativa, São Filtradas Menos Facilmente Que Moléculas com Carga Positiva com Igual Dimensão Molecular.** O diâmetro molecular da proteína plasmática albumina é de apenas cerca de 6 nanômetros, enquanto se supõe que os poros da membrana glomerular tenham cerca de 8 nanômetros (80 ângstrons). No entanto, a albumina tem filtração restrita por causa da sua carga negativa e da repulsão eletrostática exercida pelas cargas negativas dos proteoglicanos presentes na parede dos capilares glomerulares.

A Figura 26-12 mostra como a carga elétrica afeta a filtração glomerular de dextrana com diferentes pesos moleculares. Dextranas são polissacarídeos que podem ser produzidas como moléculas neutras, com carga positiva ou com carga negativa. Note que para qualquer raio mole-

**Tabela 26-1** Filtrabilidade de Substâncias pelos Capilares Glomerulares Baseada no Peso Molecular

| Substância | Peso Molecular | Filtrabilidade |
|---|---|---|
| Água | 18 | 1,0 |
| Sódio | 23 | 1,0 |
| Glicose | 180 | 1,0 |
| Inulina | 5.500 | 1,0 |
| Mioglobina | 17.000 | 0,75 |
| Albumina | 69.000 | 0,005 |

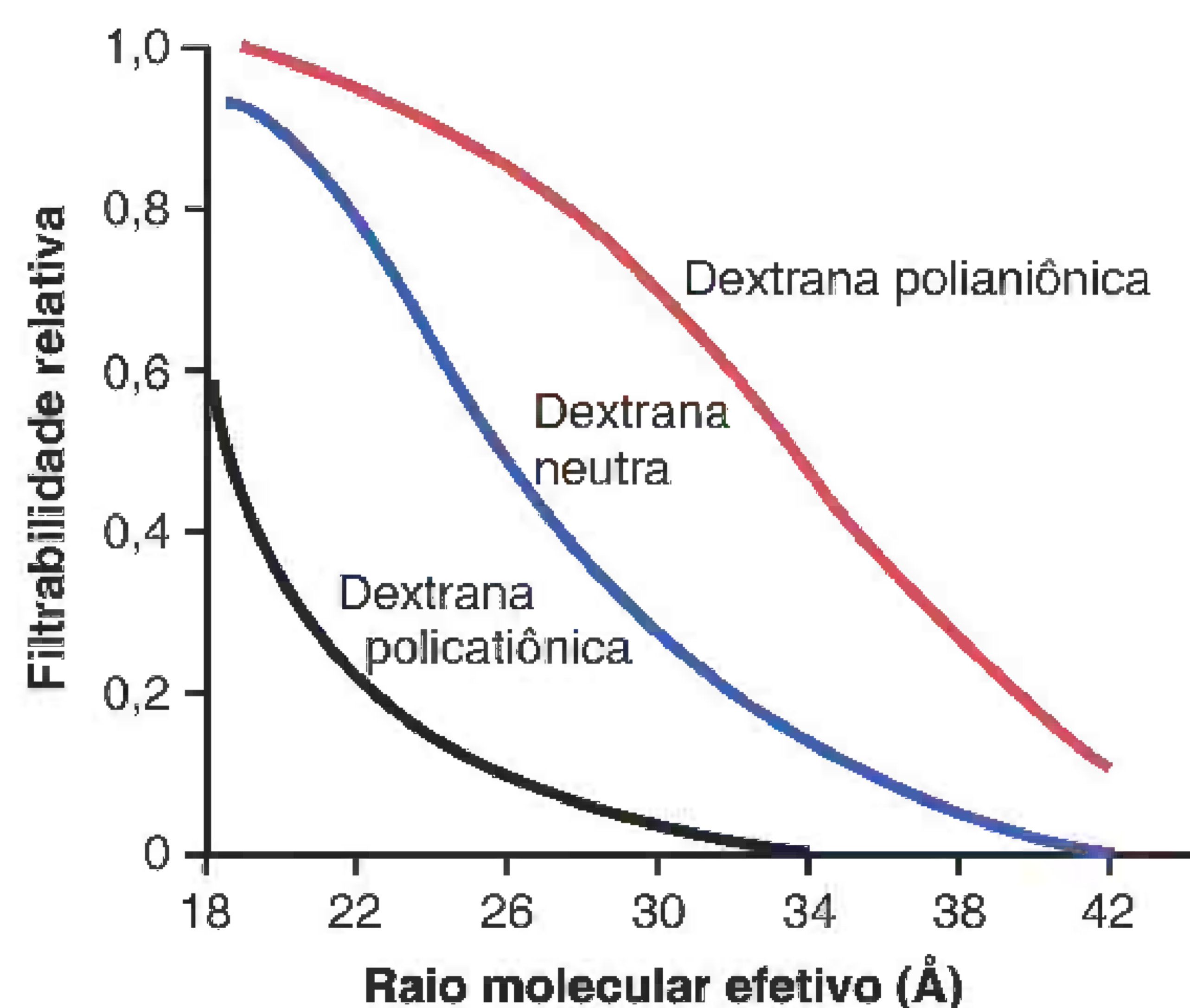
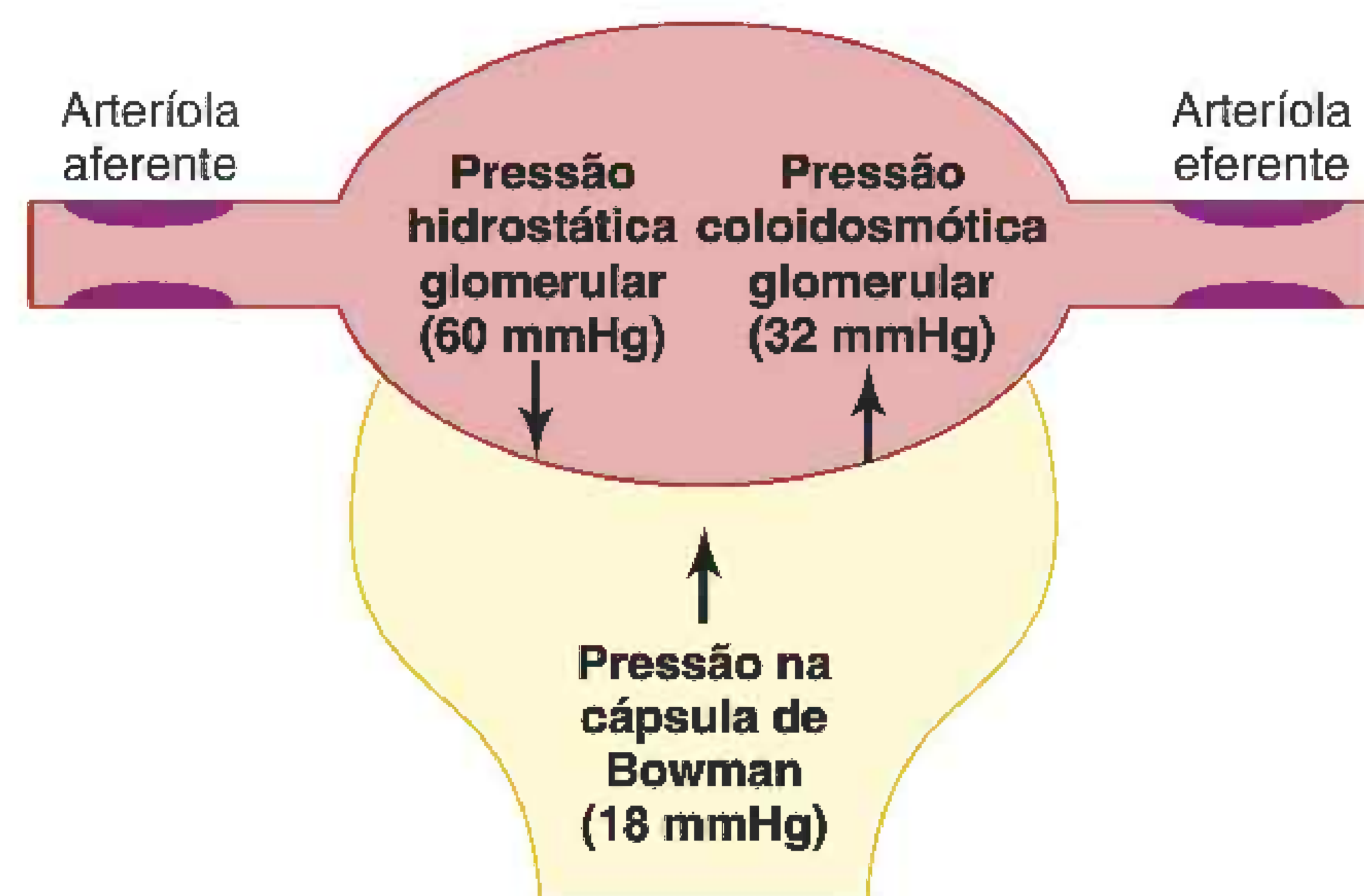



**Figura 26-12** Efeito do tamanho e carga elétrica da dextrana sobre a sua filtrabilidade pelos capilares glomerulares. Um valor de 1,0 indica que a substância é filtrada tão livremente quanto a água, enquanto um valor de 0 indica que ela não é filtrada. Dextranas são polissacarídeos que podem ser manufaturados como moléculas neutras ou com cargas positivas ou negativas e com variados pesos moleculares.




Pressão líquida de filtração (10 mmHg) = Pressão hidrostática glomerular (60 mmHg) − Pressão na cápsula de Bowman (18 mmHg) − Pressão oncótica glomerular (32 mmHg)

**Figura 26-13** Resumo das forças que causam filtração pelos capilares glomerulares. Os valores mostrados são estimados para humanos saudáveis.

cular moléculas com carga positiva são filtradas muito mais rapidamente do que as moléculas com carga negativa. Polímeros neutros também são filtrados mais prontamente que polímeros com carga negativa, com peso molecular igual. A razão para essas diferenças da filtrabilidade é que as cargas negativas da membrana basal e dos podócitos são meio importante para restringir a passagem de grandes moléculas com carga negativa, incluindo as proteínas plasmáticas.

Em certas doenças renais, as cargas negativas, na membrana basal, são perdidas até mesmo antes que ocorram alterações histológicas dignas de nota, condição referida como *nefropatia com alteração mínima*. Como resultado dessa perda das cargas negativas nas membranas basais, algumas das proteínas, com baixo peso molecular, especialmente a albumina, são filtradas e aparecem na urina, condição conhecida como *proteinúria* ou *albuminúria*.

## Determinantes da FG

A FG é determinada (1) pela soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas através da membrana glomerular que fornecem a *pressão efetiva de filtração* e (2) pelo coeficiente de filtração capilar glomerular $K_f$. Expressa matematicamente, a FG é igual ao produto de $K_f$ pela pressão líquida de filtração:

$$FG = K_f \times \text{Pressão líquida de filtração}$$

A pressão efetiva de filtração representa a soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas que favorecem ou se opõem à filtração através dos capilares glomerulares (Fig. 26-13). Essas forças incluem (1) a pressão hidrostática, nos capilares glomerulares (pressão hidrostática glomerular, $P_G$) que promove a filtração; (2) a pressão hidrostática na cápsula de Bowman ($P_B$), por fora dos capilares que se opõe à filtração; (3) a pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas ($\pi_G$) que se opõe à filtração; e (4) a pressão coloidosmótica das proteínas na cápsula de Bowman ($\pi_B$) que promove a filtração. (Sob condições normais, a concentração de proteínas, no filtrado glomerular é tão baixa que a pressão coloidosmótica do líquido, na cápsula de Bowman, é considerada nula.)

Portanto, a FG pode ser expressa como:

$$FG = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

Embora os valores normais para os determinantes da FG não tenham sido medidos diretamente em humanos, eles foram estimados em animais como cães e ratos. Com base nos resultados em animais, as forças normais aproximadas que favorecem e se opõem à filtração glomerular nos humanos são as seguintes (Fig. 26-13):

| | |
|---|---|
| **Forças Favoráveis à Filtração (mmHg)** | |
| Pressão hidrostática glomerular | 60 |
| Pressão coloidosmótica na cápsula de Bowman | 0 |
| **Forças Que se Opõem à Filtração (mmHg)** | |
| Pressão hidrostática na cápsula de Bowman | 18 |
| Pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares | 32 |

**Pressão efetiva de filtração = 60 − 18 − 32 = +10 mmHg**

Alguns desses valores podem ser substancialmente alterados em diferentes condições fisiológicas, enquanto outros são alterados principalmente em estados patológicos, como discutido adiante.

### O Aumento no Coeficiente de Filtração Capilar Glomerular Eleva a FG

O $K_f$ é a medida do produto da condutividade hidráulica e da área de superfície dos capilares glomerulares. O $K_f$ não pode ser medido diretamente, mas é estimado expe-

rimentalmente pela divisão da intensidade da filtração glomerular pela pressão efetiva de filtração:

$$K_f = \text{FG/Pressão efetiva de filtração}$$

Como a FG total para ambos os rins é de cerca de 125 mL/min e a pressão efetiva de filtração é de 10 mmHg, o $K_f$ normal é calculado como sendo de aproximadamente 12,5 mL/min/mmHg de pressão de filtração. Quando o $K_f$ é expresso por 100 gramas de peso renal, seu valor é 4,2 mL/min/mmHg, valor cerca de 400 vezes mais alto que o $K_f$ da maioria dos outros sistemas capilares do corpo; o $K_f$ médio, de muitos outros tecidos no corpo, é de apenas cerca de 0,01 mL/min/mmHg por 100 gramas. Esse alto $K_f$ para os capilares glomerulares contribui de modo muito acentuado para a rápida intensidade de filtração do líquido.

Embora o $K_f$ elevado aumente a FG e o $K_f$ diminuído reduza a FG, alterações no $K_f$, provavelmente não são mecanismo primário para regulação normal da FG no dia a dia. Algumas doenças, no entanto, reduzem o $K_f$ pela redução do número de capilares glomerulares funcionantes (portanto, reduzindo a área de superfície para filtração) ou pelo aumento da espessura da membrana capilar glomerular e redução da sua condutividade hidráulica. Por exemplo, hipertensão crônica não controlada e diabetes melito gradualmente reduzem o $K_f$ pelo aumento da espessura da membrana capilar glomerular e, eventualmente, pela lesão grave dos capilares, o que ocasiona perda da função capilar.

## A Pressão Hidrostática Aumentada na Cápsula de Bowman Diminui a FG

Medidas diretas da pressão hidrostática, na cápsula de Bowman, utilizando micropipetas em diferentes pontos no túbulo proximal em animais experimentais sugerem que estimativa razoável para pressão, na cápsula de Bowman em adultos, é aproximadamente 18 mmHg sob condições normais. Aumentando-se a pressão hidrostática na cápsula de Bowman, reduz-se a FG, enquanto ao se diminuir essa pressão, a FG aumenta. No entanto, alterações na pressão da cápsula de Bowman normalmente não servem como meio primário de regulação da FG.

Em certas condições patológicas, associadas à obstrução do trato urinário, a pressão na cápsula de Bowman pode aumentar de forma acentuada causando redução grave da FG. Por exemplo, precipitação de cálcio ou de ácido úrico pode levar à formação de "cálculos" que se alojam no trato urinário, frequentemente no ureter e, dessa maneira, obstruindo a eliminação da urina e aumentando a pressão na cápsula de Bowman. Isso reduz a FG e eventualmente pode causar *hidronefrose* (distensão e dilatação da pelve renal e dos cálices) e lesar ou até mesmo destruir o rim, a menos que a obstrução seja revertida.

## A Pressão Coloidosmótica Capilar Aumentada Reduz a FG

À medida que o sangue passa da arteríola aferente ao longo dos capilares glomerulares para as arteríolas eferentes, a concentração de proteínas plasmáticas aumenta por cerca de 20% (Fig. 26-14). A razão para isso é que aproximadamente um quinto do líquido nos capilares passa por filtração para o interior da cápsula de Bowman, concentrando as proteínas plasmáticas glomerulares que não são filtradas. Assumindo-se que a pressão coloidosmótica do plasma que entra nos capilares glomerulares seja de 28 mmHg, esse valor geralmente aumenta para cerca de 36 mmHg, quando o sangue alcança a terminação eferente dos capilares. Portanto, a pressão coloidosmótica média das proteínas plasmáticas nos capilares glomerulares, fica entre 28 e 36 mmHg, ou aproximadamente 32 mmHg.

Assim, dois fatores que influenciam a pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares são (1) a pressão coloidosmótica no plasma arterial e (2) a fração de plasma filtrada pelos capilares glomerulares (fração de filtração). Aumentando-se a pressão coloidosmótica do plasma arterial, eleva-se a pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares, que por sua vez diminui a FG.

*Aumentando-se a fração de filtração também se concentram as proteínas plasmáticas e se eleva a pressão coloidosmótica glomerular* (Fig. 26-14). Como a fração de filtração é definida como FG/fluxo plasmático renal, a fração de filtração pode ser aumentada pelo aumento da FG ou pela redução do fluxo plasmático renal. Por exemplo, redução do fluxo plasmático renal, sem nenhuma alteração inicial na FG, tenderia a aumentar a fração de filtração, o que elevaria a pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares e reduziria a FG. Por essa razão, alterações do fluxo sanguíneo renal podem influenciar a FG, independentemente de variações da pressão hidrostática glomerular.

Com o aumento do fluxo sanguíneo renal, fração mais baixa de plasma é inicialmente filtrada para fora dos capilares glomerulares, causando aumento mais lento na

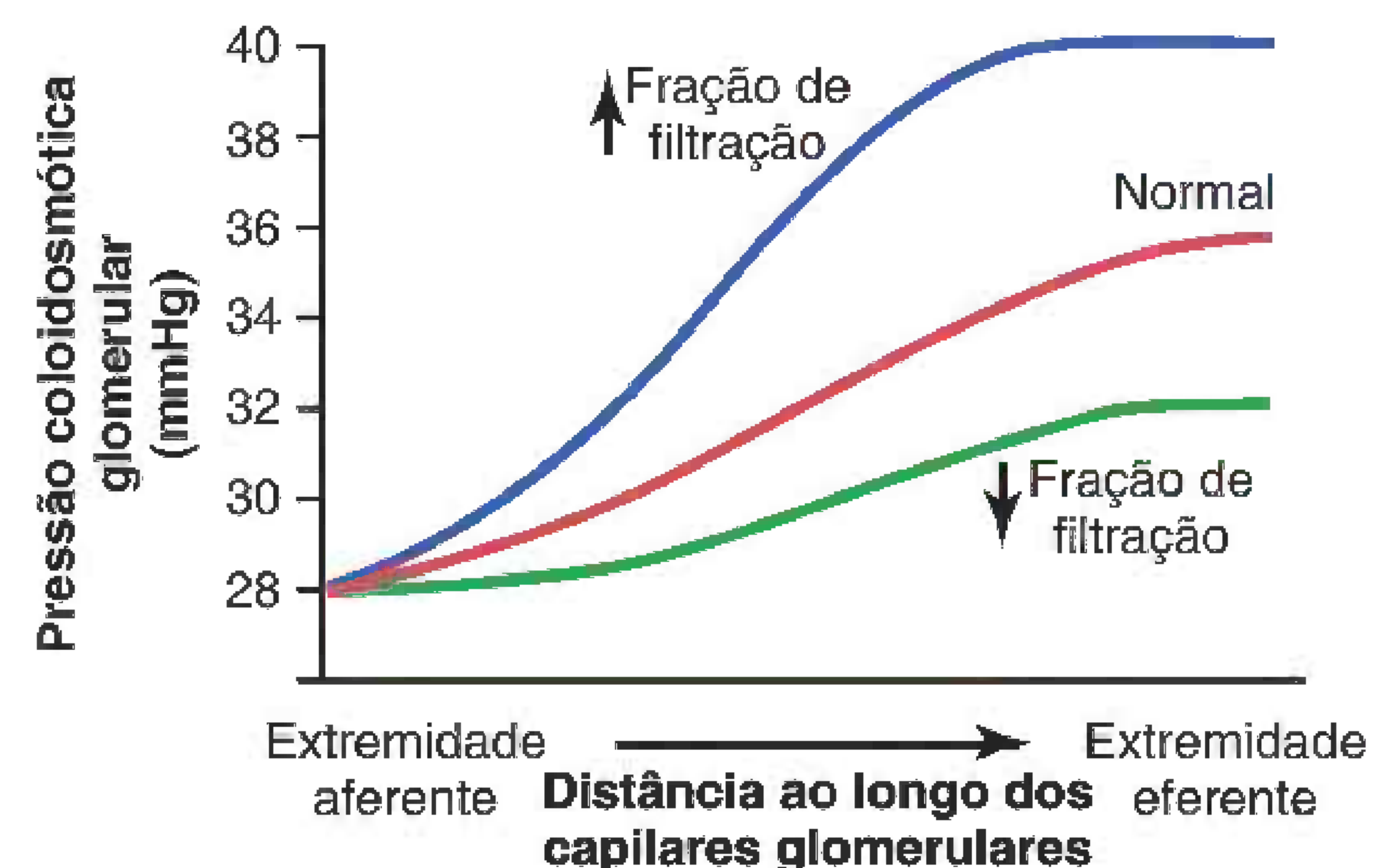



**Figura 26-14** Aumento na pressão coloidosmótica no plasma que flui através dos capilares glomerulares. Normalmente, cerca de um quinto do líquido dos capilares glomerulares filtra para o interior da cápsula de Bowman, desta forma concentrando as proteínas plasmáticas que não são filtradas. Aumentos na fração de filtração (taxa de filtração glomerular/fluxo plasmático renal) elevam a taxa com a qual a pressão coloidosmótica do plasma sobe ao longo dos capilares glomerulares; diminuições na fração de filtração têm o efeito oposto.

pressão coloidosmótica, nos capilares glomerulares e menos efeito inibidor da FG. *Consequentemente, até mesmo, com pressão hidrostática glomerular constante, a maior intensidade do fluxo sanguíneo para o glomérulo tende a aumentar a FG, e menor intensidade do fluxo sanguíneo tende a diminuir a FG.*

## A Pressão Hidrostática Glomerular Aumentada Eleva a FG

A pressão hidrostática capilar glomerular foi estimada em cerca de 60 mmHg nas condições normais. Variações da pressão hidrostática glomerular servem como modo primário para a regulação fisiológica da FG. Aumentos da pressão hidrostática glomerular elevam a FG, enquanto diminuições da pressão hidrostática glomerular reduzem a FG.

A pressão hidrostática glomerular é determinada por três variáveis, cada uma das quais sob controle fisiológico: (1) *pressão arterial,* (2) *resistência arteriolar aferente* e (3) *resistência arteriolar eferente.*

O aumento da pressão arterial tende a elevar a pressão hidrostática glomerular e portanto aumentar a FG. (No entanto, como será discutido adiante, esse efeito é atenuado por mecanismos autorregulatórios que mantêm a pressão glomerular relativamente constante durante flutuações da pressão arterial.)

A resistência aumentada das arteríolas aferentes reduz a pressão hidrostática glomerular e diminui a FG. De modo oposto, a dilatação das arteríolas aferentes aumenta tanto a pressão hidrostática glomerular como a FG (Fig. 26-15).

A constrição das arteríolas eferentes aumenta a resistência ao fluxo de saída dos capilares glomerulares. Isso eleva a pressão hidrostática glomerular, e, enquanto o aumento da resistência eferente não reduzir demasiadamente o fluxo sanguíneo renal, a FG se elevará discretamente (Fig. 26-15), No entanto, como a constrição arteriolar eferente também reduz o fluxo sanguíneo renal, a fração de filtração e a pressão coloidosmótica glomerular aumentam, à medida que a resistência arteriolar eferente aumenta. Portanto, se a constrição das arteríolas eferentes é grave (mais que três vezes o normal), a elevação da pressão coloidosmótica excede o aumento na pressão hidrostática capilar glomerular causada pela constrição arteriolar eferente. Quando isto ocorre, a *força efetiva* de filtração na realidade diminui, causando redução na FG.

Assim, a constrição arteriolar eferente tem efeito bifásico na FG. Em níveis moderados de constrição ocorre leve aumento da FG, mas com maior constrição ocorre diminuição da FG. A causa primária para eventual diminuição da FG é a seguinte: conforme a constrição eferente se agrava, e a concentração de proteínas plasmáticas aumenta, ocorre aumento rápido não linear da pressão coloidosmótica causado pelo efeito Donnan; quanto maior a concentração proteica, mais rapidamente a pressão coloidosmótica se elevará por causa da interação dos íons ligados às proteínas plasmáticas, que também exercem efeito

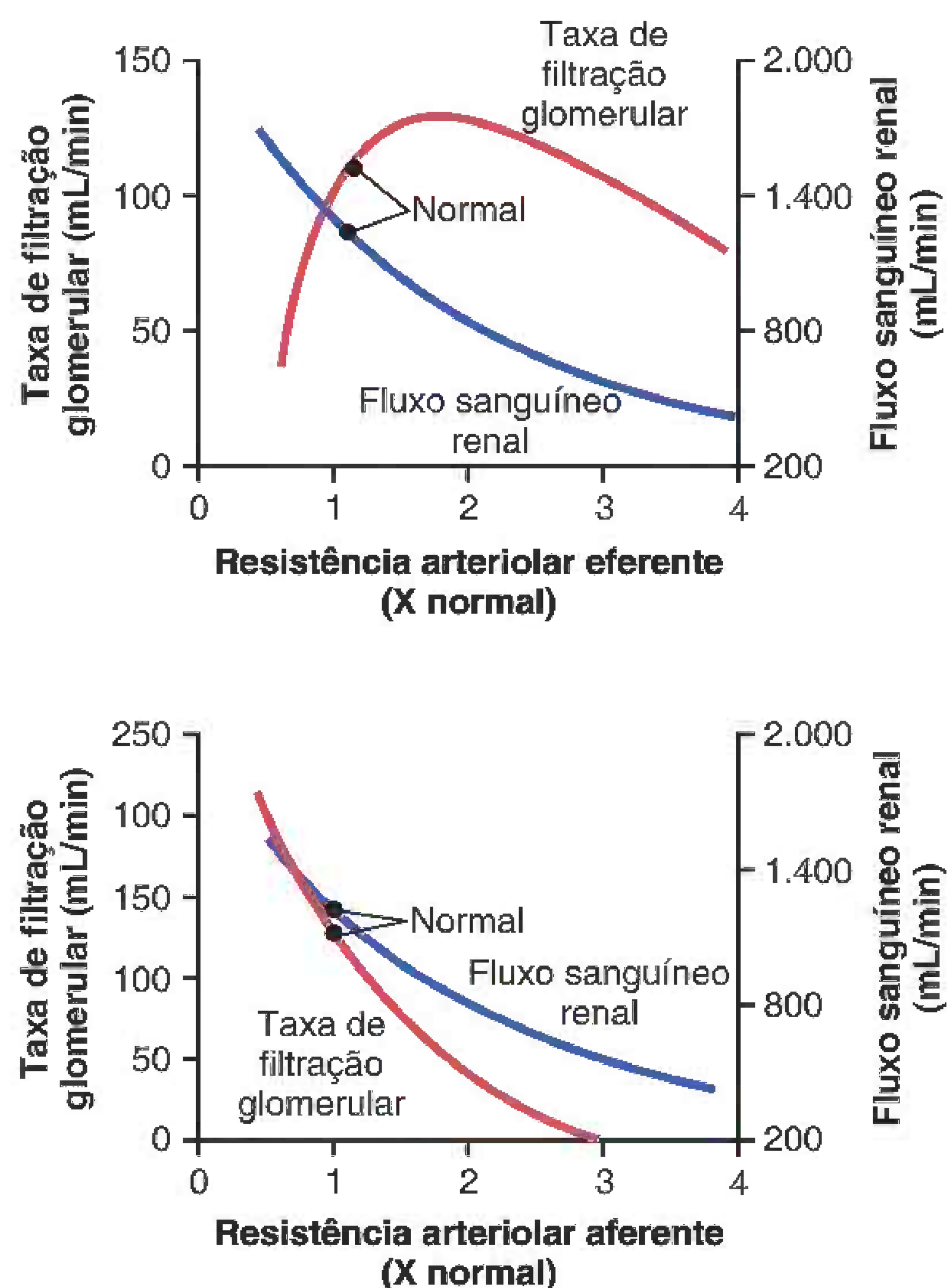



**Figura 26-15** Efeito da alteração na resistência arteriolar aferente ou resistência arteriolar eferente na taxa de filtração glomerular e no fluxo sanguíneo renal.

osmótico com as cargas negativas das proteínas plasmáticas, como discutido no Capítulo 16.

Em resumo, a constrição de arteríolas aferentes reduz a FG. Entretanto, o efeito da constrição arteriolar eferente depende do grau de constrição; constrição eferente moderada eleva a FG, mas constrição eferente grave (aumento na resistência de mais de três vezes) tende a reduzir a FG.

A Tabela 26-2 resume os fatores que podem diminuir a FG.

## Fluxo Sanguíneo Renal

Em um homem médio de 70 quilos, o fluxo sanguíneo para ambos os rins é de cerca de 1.100 mL/min ou, aproximadamente, 22% do débito cardíaco. Considerando o fato de que os dois rins constituem apenas cerca de 0,4% do peso corporal total, pode-se observar que eles recebem fluxo sanguíneo extremamente elevado, comparado com outros órgãos.

Assim como em outros tecidos, o fluxo sanguíneo supre os rins com nutrientes e remove produtos indesejáveis. Entretanto, o elevado fluxo para os rins excede em muito essa necessidade. O propósito desse fluxo adicional é suprir plasma suficiente para se ter altas intensidades da filtração glomerular, necessárias para a regulação precisa dos volumes dos líquidos corporais e das concentrações de solutos. Como é de se esperar, os

**Tabela 26-2** Fatores Que Podem Diminuir a Taxa de Filtração Glomerular (FG)

| Determinantes Físicos* | Causas Fisiológicas/Fisiopatológicas |
|---|---|
| $\downarrow K_f \rightarrow \downarrow$ FG | Doença renal, diabetes melito, hipertensão |
| $\uparrow P_B \rightarrow \downarrow$ FG | Obstrução do trato urinário (p. ex., cálculos renais) |
| $\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow$ FG | ↓ Fluxo sanguíneo renal, proteínas plasmáticas aumentadas |
| $\downarrow P_G \rightarrow \downarrow$ FG | |
| $\downarrow A_P \rightarrow \downarrow P_G$ | ↓ Pressão arterial (tem apenas um pequeno efeito devido à autorregulação) |
| $\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$ | ↓ Angiotensina II (drogas que bloqueiam a formação da angiotensina II) |
| $\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$ | ↑ Atividade simpática, hormônios vasoconstritores (p. ex., norepinefrina, endotelina) |

*Mudanças contrárias nos determinantes geralmente aumentam a FG.
$K_f$, coeficiente de filtração glomerular; $P_B$, pressão hidrostática da cápsula de Bowman; $\pi_G$, pressão osmótica coloidal capilar glomerular; $P_G$, pressão hidrostática capilar glomerular; $A_P$, pressão arterial sistêmica; $R_E$, resistência arteriolar eferente; $R_A$, resistência arteriolar aferente.

mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo renal estão intimamente ligados ao controle da FG e das funções excretoras dos rins.

## Fluxo Sanguíneo Renal e Consumo de Oxigênio

Com base no peso por grama, os rins normalmente consomem duas vezes mais oxigênio que o cérebro, mas têm o fluxo sanguíneo quase sete vezes maior. Assim, o oxigênio fornecido aos rins excede em muito suas necessidades metabólicas, e a extração arteriovenosa de oxigênio é relativamente baixa, comparada com a da maioria dos tecidos.

Grande fração do oxigênio consumido pelos rins está relacionada à alta intensidade de reabsorção ativa do sódio pelos túbulos renais. Caso o fluxo sanguíneo renal e a FG sejam reduzidos e menos sódio seja filtrado, ocorrerá diminuição da reabsorção de sódio e do oxigênio consumido. Portanto, o consumo de oxigênio renal varia proporcionalmente à reabsorção de sódio nos túbulos renais que, por sua vez, está intimamente relacionada à FG e à intensidade do sódio filtrado (Fig. 26-16). Caso a filtração glomerular cesse completamente, a reabsorção renal de sódio também cessará e o consumo de oxigênio diminuirá para cerca de um quarto do normal. Esse consumo de oxigênio residual reflete as necessidades metabólicas básicas das células renais.

## Determinantes do Fluxo Sanguíneo Renal

O fluxo sanguíneo renal é determinado pelo gradiente de pressão ao longo da vasculatura renal (a diferença entre as pressões hidrostáticas na artéria renal e na veia renal) dividido pela resistência vascular renal total:

$$\frac{\textbf{(Pressão na artéria renal} - \textbf{Pressão na veia renal)}}{\textbf{Resistência vascular renal total}}$$

A pressão na artéria renal é aproximadamente igual à pressão arterial sistêmica, e a pressão na veia renal é, em média, de 3 a 4 mmHg na maioria das condições. Como em outros leitos vasculares, a resistência vascular total através dos rins é determinada pela soma das resistências nos segmentos vasculares individuais, incluindo as artérias, arteríolas, capilares e veias (Tabela 26-3).

A maior parte da resistência vascular renal reside em três segmentos principais: artérias interlobulares, arteríolas aferentes e arteríolas eferentes. A resistência desses vasos é controlada pelo sistema nervoso simpático, vários hormônios e pelos mecanismos renais de controle local, como discutido adiante. Aumento da resistência de qualquer um desses segmentos vasculares dos rins tende a reduzir o fluxo sanguíneo renal, enquanto diminuição da resistência vascular aumenta o fluxo sanguíneo renal se as pressões na artéria e veia renal permanecerem constantes.

Embora as alterações da pressão arterial tenham alguma influência sobre o fluxo sanguíneo renal os rins têm mecanismos efetivos para manter o fluxo sanguíneo renal e a FG relativamente constantes em faixa de pressão arterial entre 80 e 170 mmHg, processo chamado *autorregulação*. Essa capacidade para a autorregulação ocorre por mecanismos que são completamente intrínsecos aos rins, como discutido adiante neste capítulo.

## O Fluxo Sanguíneo nos *Vasa Recta* da Medula Renal É Muito Baixo, Comparado ao Fluxo no Córtex Renal

A parte externa do rim, o córtex renal, recebe a maior parte do fluxo sanguíneo renal. O fluxo sanguíneo para a

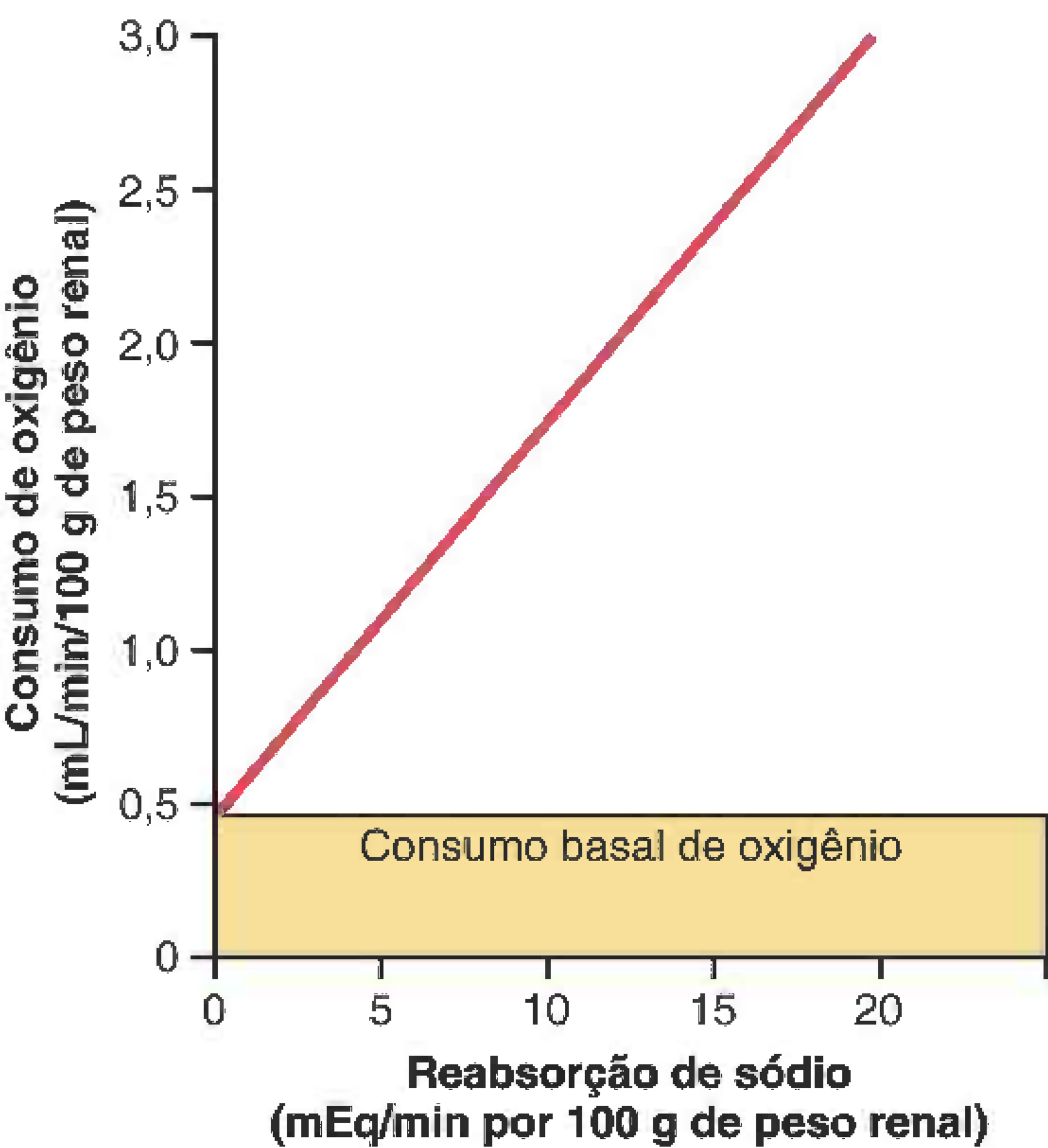



**Figura 26-16** Relação entre o consumo de oxigênio e a reabsorção de sódio em rins de cães. (Kramer K, Deetjen P: Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. Pflugers Arch Physiol 271:782, 1960.)

**Tabela 26-3** Pressões Aproximadas e Resistências Vasculares na Circulação de um Rim Normal

| Vaso | Pressão no Vaso (mmHg) | | Porcentagem da Resistência Vascular Renal Total |
|---|---|---|---|
| | *Início* | *Final* | |
| Artéria renal | 100 | 100 | ≈ 0 |
| Artérias interlobares, arqueadas e interlobulares | ≈ 100 | 85 | ≈ 16 |
| Arteríola aferente | 85 | 60 | ≈ 26 |
| Capilares glomerulares | 60 | 59 | ≈ 1 |
| Arteríola eferente | 59 | 18 | ≈ 43 |
| Capilares peritubulares | 18 | 8 | ≈ 10 |
| Veias interlobares, interlobulares e arqueadas | 8 | 4 | ≈ 4 |
| Veia renal | 4 | ≈ 4 | ≈ 0 |

medula renal corresponde a apenas 1% a 2% do fluxo sanguíneo renal total. O fluxo para a medula renal é suprido por parte especializada do sistema capilar peritubular, denominada *vasa recta*. Esses vasos entram na medula paralelamente ao ramo descendente das alças de Henle, formam várias alças em diferentes níveis da medula e retornam ao córtex, também paralelo, às alças de Henle, antes de se escoarem para o sistema venoso. Como discutido no Capítulo 28, os *vasa recta* têm papel importante na formação de urina concentrada pelo rim.

## Controle Fisiológico da Filtração Glomerular e do Fluxo Sanguíneo Renal

Os determinantes da FG mais variáveis e sujeitos ao controle fisiológico incluem a pressão hidrostática glomerular e a pressão coloidosmótica capilar glomerular. Essas variáveis, por sua vez, são influenciadas pelo sistema nervoso simpático, por hormônios e por autacoides (substâncias vasoativas são liberadas nos rins, agindo localmente) e outros controles por *feedback* intrínsecos aos rins.

### A Ativação do Sistema Nervoso Simpático Diminui a FG

Essencialmente, todos os vasos sanguíneos renais, incluindo as arteríolas aferentes e eferentes, são ricamente inervados pelas fibras nervosas simpáticas. A forte ativação dos nervos simpáticos renais pode produzir constrição das arteríolas renais e diminuir o fluxo sanguíneo renal e a FG. A estimulação simpática leve ou moderada tem pouca influência no fluxo sanguíneo renal e na FG. Por exemplo, a ativação reflexa do sistema nervoso simpático, resultante de diminuições moderadas na pressão dos barorreceptores do seio carotídeo ou receptores cardiopulmonares, tem pouca influência sobre o fluxo sanguíneo renal ou a FG.

Os nervos simpáticos renais parecem ser mais importantes na redução da FG durante distúrbios graves agudos que duram de alguns minutos a algumas horas, tais como os suscitados pela reação de defesa, isquemia cerebral ou hemorragia grave. No indivíduo saudável em repouso, o tônus simpático parece ter pouca influência sobre o fluxo sanguíneo renal.

**Tabela 26-4** Hormônios e Autacoides que Influenciam a Taxa de Filtração Glomerular (FG)

| Hormônio ou Autacoide | Efeito na FG |
|---|---|
| Norepinefrina | ↓ |
| Epinefrina | ↓ |
| Endotelina | ↓ |
| Angiotensina II | ⇔ (previne ↓) |
| Óxido nítrico derivado do endotélio | ↑ |
| Prostaglandinas | ↑ |

### Controle Hormonal e Autacoide da Circulação Renal

Existem vários hormônios e autacoides que podem influenciar a FG e o fluxo sanguíneo renal, como resumido na Tabela 26-4.

**Norepinefrina, Epinefrina e Endotelina Provocam Constrição dos Vasos Sanguíneos Renais e Diminuem a FG.** Os hormônios que provocam constrição das arteríolas aferentes e eferentes, causando reduções na FG e no fluxo sanguíneo renal, incluem a *norepinefrina* e *epinefrina* liberadas pela medula adrenal. Em geral, os níveis sanguíneos desses hormônios acompanham a atividade do sistema nervoso simpático; assim, a norepinefrina e a epinefrina têm pouca influência sobre a hemodinâmica renal, exceto sob condições extremas, como hemorragia grave.

Outro vasoconstritor, a *endotelina*, é peptídeo que pode ser liberado por células endoteliais vasculares lesionadas dos rins, assim como por outros tecidos. O papel fisiológico desse autacoide não está completamente esclarecido. Entretanto, a endotelina pode contribuir para a hemostasia (minimizando a perda sanguínea) quando um vaso sanguíneo é cortado, o que lesiona o endotélio e libera este poderoso vasoconstritor. Os níveis de endotelina plasmática também estão aumentados em certas doenças associadas à lesão vascular, tais como toxemia da gravidez, insuficiência renal aguda e uremia crônica, e podem contribuir para a vasoconstrição renal e diminuição da FG, em algumas dessas condições fisiopatológicas.

**A Angiotensina II Preferencialmente Provoca Constrição das Arteríolas Eferentes na Maioria das Condições Fisiológicas.** Poderoso vasoconstritor renal, a *angiotensina II* pode ser considerada como hormônio circulante ou como autacoide produzido localmente, visto que é formado nos rins e na circulação. Receptores para a angiotensina II estão presentes em virtualmente todos os vasos sanguíneos dos rins. No entanto, os vasos sanguíneos pré-glomerulares, especialmente as arteríolas aferentes, aparentam estar relativamente protegidos da constrição mediada pela angiotensina II, na maioria das condições fisiológicas, associadas à ativação do sistema renina-angiotensina, tais como dieta pobre em sódio duradoura ou pressão de perfusão renal reduzida devido à estenose da artéria renal. Essa proteção se deve à liberação de vasodilatadores, especialmente *óxido nítrico* e *prostaglandinas*, que neutralizam o efeito vasoconstritor da angiotensina II nesses vasos sanguíneos.

As arteríolas eferentes, no entanto, são muito sensíveis à angiotensina II. Como a angiotensina II preferencialmente ocasiona constrição das arteríolas eferentes, o aumento dos níveis de angiotensina II eleva a pressão hidrostática glomerular enquanto reduz o fluxo sanguíneo renal. Deve-se considerar que a formação aumentada de angiotensina II, em geral, ocorre em circunstâncias associadas à diminuição da pressão arterial ou de depleção volumétrica que tendem a diminuir a FG. Nessas circunstâncias, o nível aumentado de angiotensina II, ao provocar constrição das arteríolas eferentes, auxilia *prevenindo* as diminuições da pressão hidrostática glomerular e da FG; ao mesmo tempo, entretanto, a redução do fluxo sanguíneo renal causada pela constrição arteriolar eferente contribui para o fluxo reduzido pelos capilares peritubulares, o que, por sua vez, aumenta a reabsorção de sódio e água, como discutido no Capítulo 27.

Assim, níveis aumentados de angiotensina II que ocorrem com dieta hipossódica ou com depleção de volume ajudam a preservar a FG e a excreção normal de produtos indesejáveis do metabolismo, tais como a ureia e a creatinina, que dependem da filtração glomerular para sua excreção; ao mesmo tempo, a constrição das arteríolas eferentes, induzida pela angiotensina II, aumenta a reabsorção tubular de sódio e de água, o que ajuda a restaurar o volume e a pressão sanguínea. Esse efeito da angiotensina II em auxiliar na "autorregulação" da FG é discutido em mais detalhes adiante neste capítulo.

**O Óxido Nítrico Derivado do Endotélio Diminui a Resistência Vascular Renal e Aumenta a FG.** Autacoide que diminui a resistência vascular renal e é liberado pelo endotélio vascular de todos os capilares do corpo é o *óxido nítrico derivado do endotélio*. O nível basal de produção do óxido nítrico parece ser importante para a manutenção da vasodilatação dos rins. Isso permite que os rins excretem quantidades normais de sódio e água. Portanto, a administração de fármacos que inibem a síntese normal de óxido nítrico aumenta a resistência vascular renal e diminui a FG, diminuindo também a excreção urinária de sódio, o que pode causar aumento da pressão sanguínea. Em alguns pacientes hipertensos ou em pacientes com aterosclerose, o dano ao endotélio vascular e a produção prejudicada de óxido nítrico podem contribuir para o aumento da vasoconstrição renal e para a elevação da pressão sanguínea.

**Prostaglandinas e Bradicininas Tendem a Aumentar a FG.** Hormônios e autacoides que causam vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo renal e da FG incluem as prostaglandinas ($PGE_2$ e $PGI_2$) e bradicinina. Essas substâncias são discutidas no Capítulo 17. Embora esses vasodilatadores não pareçam ter importância significativa na regulação do fluxo sanguíneo renal ou da FG, em condições normais eles podem amenizar os efeitos vasoconstritores renais dos nervos simpáticos ou da angiotensina II, especialmente os efeitos constritores sobre as arteríolas aferentes.

Pela oposição da vasoconstrição das arteríolas aferentes, as prostaglandinas podem ajudar a evitar reduções excessivas na FG e no fluxo sanguíneo renal. Sob condições de estresse, tais como depleção volumétrica ou após cirurgias, a administração de anti-inflamatórios não esteroides, tais como a aspirina que inibe a síntese de prostaglandinas, pode causar reduções significativas na FG.

## Autorregulação da FG e Fluxo Sanguíneo Renal

Mecanismos de *feedback* intrínsecos dos rins normalmente mantêm o fluxo sanguíneo renal e a FG relativamente constantes, mesmo com alterações acentuadas da pressão sanguínea arterial. Esses mecanismos ainda funcionam independentes das influências sistêmicas em rins perfundidos com sangue removidos do corpo. Essa relativa constância da FG e do fluxo sanguíneo renal é conhecida como *autorregulação* (Fig. 26-17).

A função primária da autorregulação do fluxo sanguíneo na maioria dos tecidos, excetuando-se os rins, é manter o fornecimento de oxigênio e de nutrientes em nível normal e remover os produtos indesejáveis do metabolismo, a despeito das variações da pressão arterial. Nos rins, o fluxo sanguíneo normal é muito maior do que o requerido para essas funções. A principal função da autorregulação nos rins é manter a FG relativamente constante e permitir o controle preciso da excreção renal de água e solutos.

A FG normalmente permanece autorregulada (isto é, permanece relativamente constante), apesar de consideráveis flutuações da pressão arterial que ocorrem durante as atividades diárias da pessoa. Por exemplo, diminuição na pressão arterial, para de cerca de 75 mmHg, ou aumento que chegue a 160 mmHg comumente alteram a FG por menos de 10%. Em geral, o fluxo sanguíneo renal é autorregulado em paralelo com a FG, mas a FG é mais eficientemente autorregulada em certas condições.

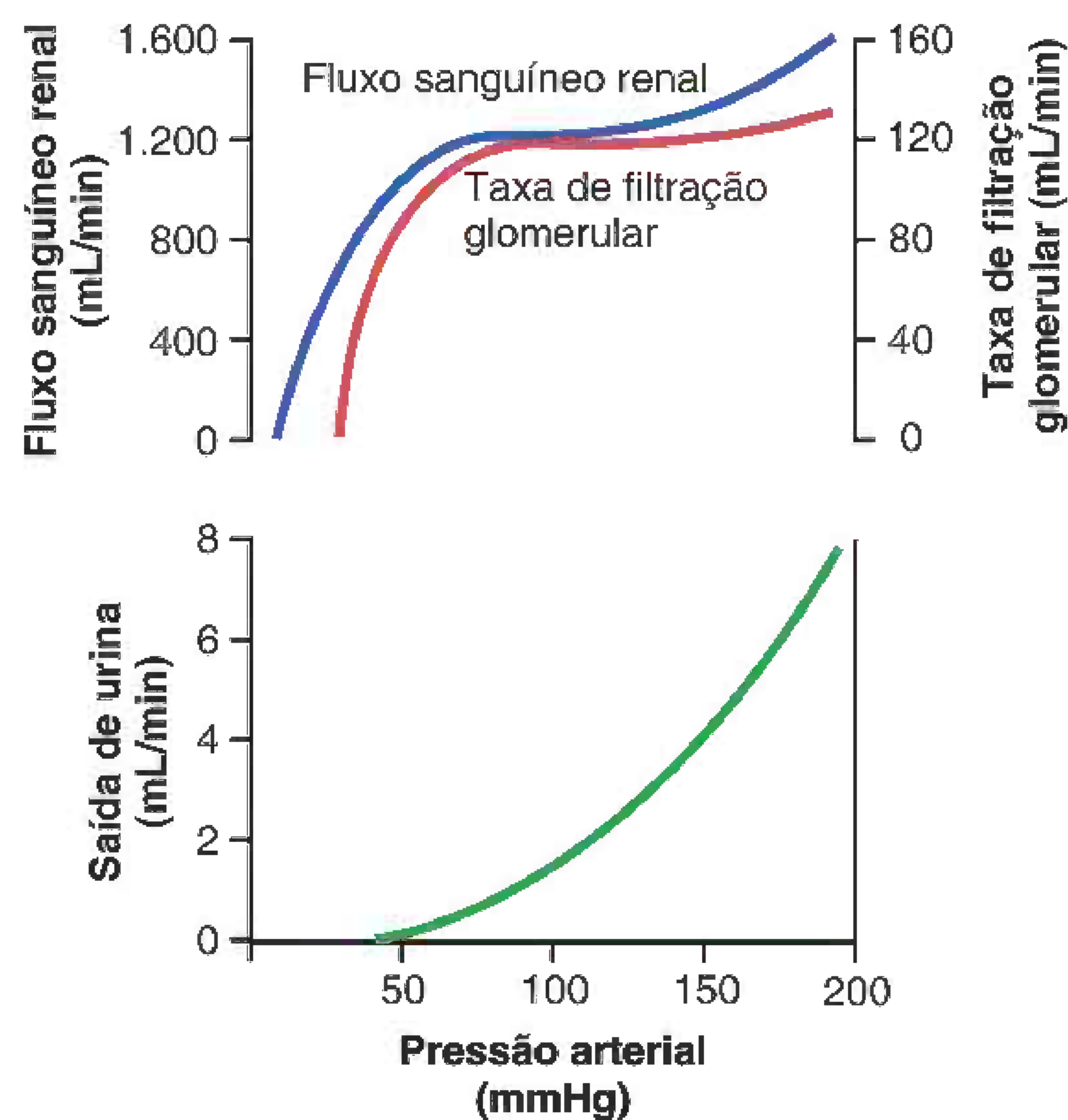



**Figura 26-17** Autorregulação do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, mas perda da autorregulação do fluxo urinário durante alterações na pressão arterial.

## A Importância da Autorregulação da FG, na Prevenção de Alterações Extremas da Excreção Renal

Os mecanismos autorregulatórios do rim não são perfeitos, mas evitam grandes alterações que poderiam ocorrer na FG e na excreção renal da água e solutos que de outra forma ocorreriam com variações da pressão sanguínea. Pode-se entender a importância quantitativa da autorregulação considerando-se as magnitudes relativas da filtração glomerular, reabsorção tubular e excreção renal e as alterações da excreção renal que ocorreriam sem mecanismos autorregulatórios.

Normalmente, a FG é de cerca de 180 L/dia e a reabsorção tubular é de 178,5 L/dia, deixando 1,5 L/dia de líquido para ser excretado pela urina. Na ausência de autorregulação, aumento relativamente pequeno na pressão sanguínea (de 100 a 125 mmHg) poderia causar aumento semelhante de 25% na FG (de aproximadamente 180 a 225 L/dia). Caso a reabsorção tubular permanecesse constante em 178,5 L/dia, isso aumentaria o fluxo de urina para 46,5 L/dia (a diferença entre a FG e a reabsorção tubular) — aumento total na urina de mais de 30 vezes. Como o volume plasmático total é de apenas cerca de 3 litros, tal alteração depletaria rapidamente o volume sanguíneo.

Na realidade, as variações da pressão arterial costumam exercer muito menos efeito sobre o volume de urina por dois motivos: (1) a autorregulação renal evita grandes alterações da FG e (2) existem mecanismos adaptativos adicionais nos túbulos renais que os permitem aumentar a intensidade da reabsorção, quando a FG se eleva, fenômeno conhecido como *balanço glomerulotubular* (discutido no Cap. 27). Até mesmo com esses mecanismos especiais de controle, variações da pressão arterial ainda têm efeitos significativos na excreção renal de água e sódio; isto é conhecido como *diurese pressórica* ou *natriurese pressórica* e é crucial para a regulação do volume dos líquidos corporais e da pressão arterial, como discutido nos Capítulos 19 e 29.

## Papel do *Feedback* Tubuloglomerular na Autorregulação da FG

Para realizar a função de autorregulação, os rins têm mecanismo de *feedback* que relaciona as mudanças na concentração de cloreto de sódio na mácula densa com o controle da resistência arteriolar renal. Esse *feedback* permite assegurar o fornecimento relativamente constante de cloreto de sódio ao túbulo distal e ajuda a prevenir flutuações espúrias da excreção renal que de outro modo ocorreriam. Em muitas circunstâncias, esse *feedback* autorregula o fluxo sanguíneo renal e em paralelo a FG. Entretanto, já que esse mecanismo é especificamente direcionado para a estabilização do fornecimento de cloreto de sódio ao túbulo distal, ocorrem momentos em que a FG é autorregulada a expensas de mudanças no fluxo sanguíneo renal, como discutido adiante.

O mecanismo de *feedback* tubuloglomerular tem dois componentes que agem em conjunto para controlar a FG: (1) mecanismo de *feedback* arteriolar aferente e (2) mecanismo de *feedback* arteriolar eferente. Esses mecanismos de *feedback* dependem da disposição anatômica especial do *complexo justaglomerular* (Fig. 26-18).

O complexo justaglomerular consiste de *células da mácula densa* na parte inicial do túbulo distal e de *células*-

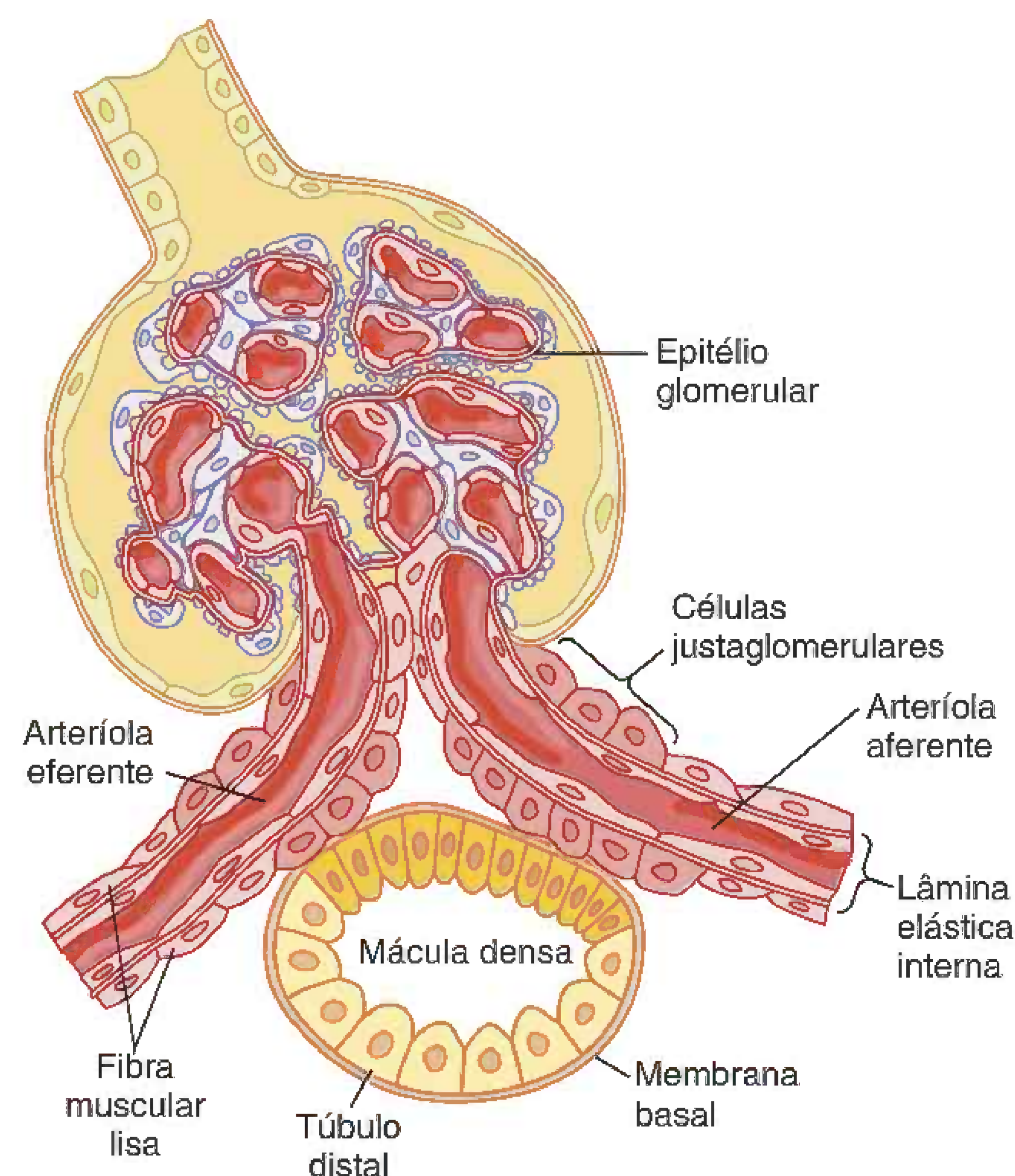



**Figura 26-18** Estrutura do aparelho justaglomerular demonstrando o possível papel do *feedback* no controle da função do néfron.

*las justaglomerulares* nas paredes das arteríolas aferentes e eferentes. A mácula densa é um grupo de células especializadas nos túbulos distais em íntimo contato com as arteríolas aferentes e eferentes. As células da mácula densa contêm o aparelho de Golgi, organelas secretoras intracelulares, direcionadas para as arteríolas, sugerindo que essas células possam secretar substâncias direcionadas para as arteríolas.

**A Diminuição da Concentração de Cloreto de Sódio na Mácula Densa Causa Dilatação das Arteríolas Aferentes e Aumento da Liberação de Renina.** As células da mácula densa detectam alterações do volume que chega ao túbulo distal por meio de sinais que não são completamente entendidos. Estudos experimentais sugerem que a FG diminuída torne mais lento o fluxo na alça de Henle, causando reabsorção aumentada de íons sódio e cloreto no ramo ascendente, reduzindo por meio disso a concentração de cloreto de sódio nas células da mácula densa. Essa redução da concentração de cloreto de sódio na mácula densa desencadeia sinal que tem dois efeitos (Fig. 26-19): (1) reduz a resistência ao fluxo sanguíneo nas arteríolas aferentes, o que eleva a pressão hidrostática glomerular e ajuda a retornar a FG ao normal e (2) aumenta a liberação de renina, pelas células justaglomerulares das arteríolas aferentes e eferentes que são os locais de maior estocagem da renina. A renina liberada por essas células funciona como enzima que aumenta a formação de angiotensina I que é convertida em angiotensina II. Por fim, a angiotensina II contrai as arteríolas eferentes, o que aumenta a pressão hidrostática glomerular e auxilia no retorno da FG ao normal.

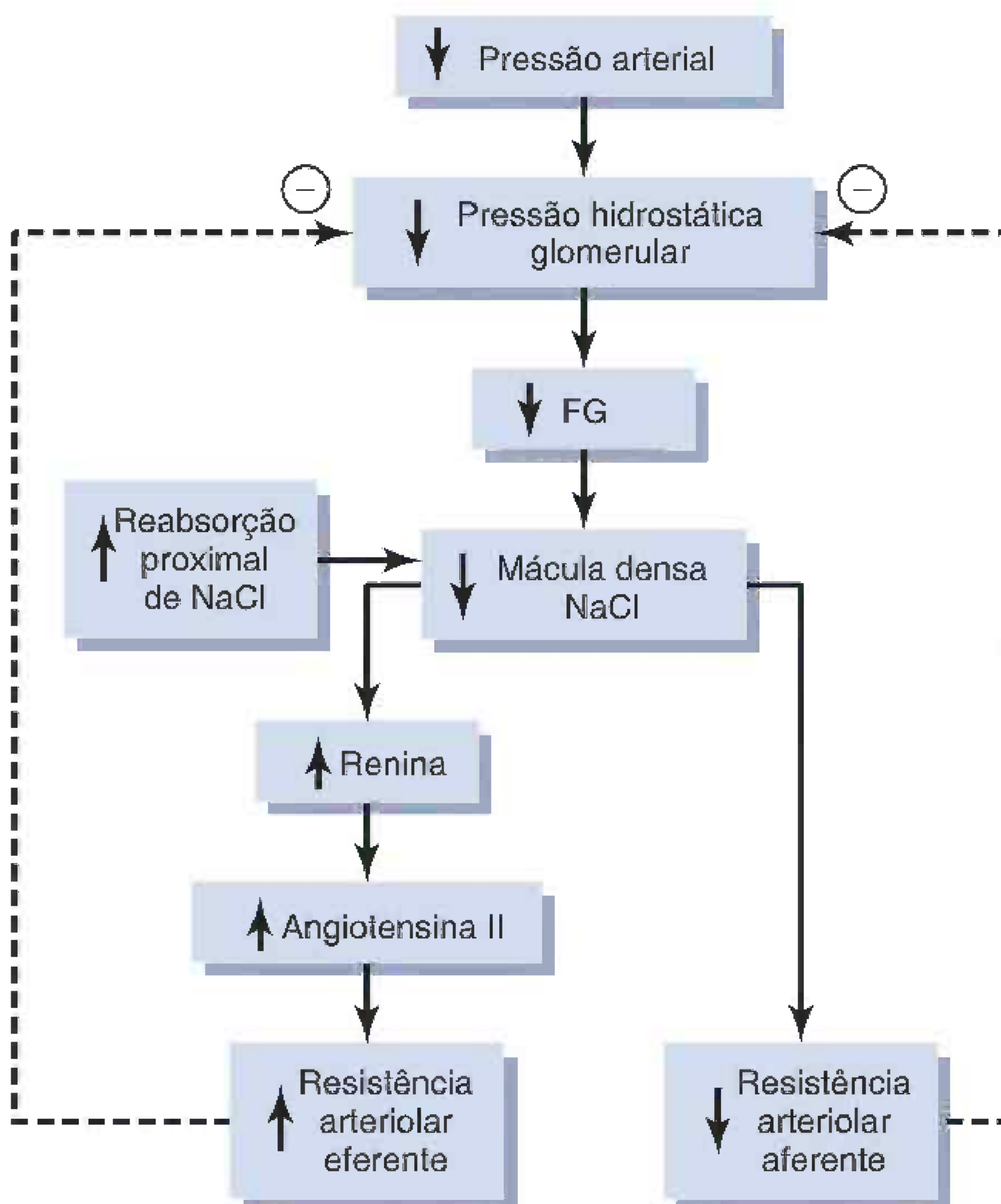



**Figura 26-19** Mecanismo de *feedback* da mácula densa para autorregulação da pressão hidrostática glomerular e da taxa de filtração glomerular (FG) durante a diminuição da pressão arterial renal.

Esses dois componentes do mecanismo de *feedback* tubuloglomerular operam em conjunto, por meio da estrutura anatômica especial do aparelho justaglomerular, fornecendo sinais de *feedback* às arteríolas aferentes e eferentes para a autorregulação eficiente da FG durante as variações da pressão arterial. Quando ambos os mecanismos estão funcionando em conjunto, a FG se altera apenas por poucos pontos percentuais, até mesmo com grandes flutuações da pressão arterial entre os limites de 75 e 160 mmHg.

**O Bloqueio da Formação de Angiotensina II Reduz a FG Durante a Hipoperfusão Renal.** Como discutido antes, a ação constritora preferencial da angiotensina II sobre as arteríolas eferentes ajuda a evitar reduções graves da pressão hidrostática glomerular e na FG quando a pressão de perfusão renal cai abaixo do normal. A administração de fármacos que bloqueiam a formação de angiotensina II (inibidores da enzima conversora de angiotensina) ou que bloqueiam a ação da angiotensina II (antagonistas dos receptores de angiotensina II) causa reduções maiores que o normal na FG quando a pressão arterial renal cai abaixo da normal. Portanto, complicação importante do uso desses fármacos, para tratar pacientes hipertensos, devido à estenose da artéria renal (bloqueio parcial da artéria renal) é a grave diminuição da FG que pode, em alguns casos, causar insuficiência renal aguda. No entanto, os que bloqueiam a angiotensina II podem ser agentes terapêuticos úteis em muitos pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e outras condições, desde que exista monitoramento que assegure a não ocorrência de diminuições graves na FG.

## Autorregulação Miogênica do Fluxo Sanguíneo Renal e FG

Outro mecanismo que contribui para manutenção do fluxo sanguíneo renal e a FG relativamente constantes é a capacidade dos vasos sanguíneos individuais resistirem ao estiramento, durante o aumento da pressão arterial, fenômeno conhecido como *mecanismo miogênico*. Estudos em vasos sanguíneos isolados (especialmente, pequenas arteríolas) de todo o corpo mostraram que respondem à tensão aumentada de parede ou ao estiramento da parede com contração do músculo liso vascular. O estiramento da parede vascular permite movimento aumentado de íons cálcio do líquido extracelular para as células, causando sua contração pelos mecanismos discutidos no Capítulo 8. Essa contração evita a distensão excessiva do vaso e, ao mesmo tempo, pela elevação da resistência vascular, ajuda a prevenir o aumento excessivo do fluxo sanguíneo renal e da FG quando ocorre aumento da pressão arterial.

Embora o mecanismo miogênico provavelmente opere na maioria das arteríolas por todo o corpo, sua importância, no fluxo sanguíneo renal e na autorregulação da FG, tem sido questionada por alguns fisiologistas porque esse mecanismo sensível ao estiramento da parede não tem

meios de detectar diretamente alterações do fluxo sanguíneo renal ou da FG *per se*. Por outro lado, esse mecanismo pode ser mais importante na proteção do rim da lesão induzida por hipertensão. Em resposta ao aumento súbito da pressão sanguínea, a resposta constritora miogênica, nas arteríolas aferentes, ocorre em segundos e assim atenua a transmissão da pressão arterial aumentada para os capilares glomerulares.

**Outros Fatores Que Aumentam o Fluxo Sanguíneo Renal e a FG: Alta Ingestão Proteica e Glicose Sanguínea Aumentada**

Embora o fluxo sanguíneo renal e a FG sejam relativamente estáveis na maior parte das condições, existem circunstâncias em que essas variáveis variam significativamente. Por exemplo, sabe-se que *a ingestão rica em proteínas aumenta tanto o fluxo sanguíneo renal como a FG.* Com dieta crônica rica em proteínas, como as que contêm grande quantidade de carne, o aumento da FG e do fluxo sanguíneo renal é devido parcialmente ao crescimento dos rins. Contudo, a FG e o fluxo sanguíneo renal aumentam 20% a 30% dentro de 1 a 2 horas após a ingestão de refeição rica em proteínas.

A explicação provável para o aumento da FG é a seguinte: a refeição rica em proteínas aumenta a liberação de aminoácidos para o sangue, reabsorvidos nos túbulos renais proximais. Como os aminoácidos e o sódio são reabsorvidos juntos pelo túbulo proximal, a reabsorção aumentada de aminoácidos também estimula a reabsorção de sódio nos túbulos proximais. Isso diminui o aporte de sódio para a mácula densa (Fig. 26-19), o que suscita diminuição na resistência das arteríolas aferentes, mediada pelo *feedback* tubuloglomerular, como discutido antes. A resistência arteriolar aferente diminuída então eleva o fluxo sanguíneo renal e a FG. Essa FG aumentada permite a manutenção da excreção de sódio em nível próximo do normal enquanto aumenta a excreção de produtos indesejáveis do metabolismo proteico, como a ureia.

*Mecanismo semelhante também pode explicar o aumento acentuado do fluxo sanguíneo renal e na FG que ocorre com grandes aumentos nos níveis de glicose sanguínea, como os encontrados no diabetes melito não tratado.* Visto que a glicose, como alguns dos aminoácidos, também é reabsorvida junto com o sódio no túbulo proximal, o aumento do aporte de glicose aos túbulos faz com que eles reabsorvam sódio em excesso, junto com a glicose. Isso, por sua vez, diminui o aporte de cloreto de sódio à mácula densa, ativando *feedback* que leva à dilatação de arteríolas aferentes e ao subsequente aumento no fluxo sanguíneo renal e na FG.

Esses exemplos demonstram que o fluxo sanguíneo renal e a FG *per se* não são as principais variáveis controladas pelo mecanismo do *feedback* tubuloglomerular. O principal objetivo desse *feedback* é assegurar o aporte constante de cloreto de sódio ao túbulo distal, onde ocorre o processamento final da urina. Dessa maneira, distúrbios que tendem a aumentar a reabsorção do cloreto de sódio, nas regiões tubulares antes da mácula densa, ocasionam aumento do fluxo sanguíneo renal e da FG, o que contribui para a normalização do aporte de cloreto de sódio, de forma que intensidades normais da excreção de sódio e da água possam ser mantidas (Fig. 26-19).

Sequência oposta de eventos ocorre quando a reabsorção tubular proximal está reduzida. Por exemplo, quando os túbulos proximais estão danificados (o que pode ocorrer como resultado de envenenamento por metais pesados, como mercúrio, ou por grandes doses de fármacos, como a tetraciclina), a capacidade de reabsorção do cloreto de sódio é diminuída. Como consequência, grandes quantidades de cloreto de sódio chegam ao túbulo distal e, sem as compensações apropriadas, causam rapidamente a depleção excessiva do volume. Uma das respostas compensatórias importantes parece ser a vasoconstrição renal, mediada por *feedback*, que ocorre em resposta ao aporte aumentado de cloreto de sódio à mácula densa, nessas circunstâncias. Esses exemplos novamente demonstram a importância do mecanismo de *feedback* para assegurar que o túbulo distal receba quantidades apropriadas de cloreto de sódio e de outros solutos tubulares e, também, volume de líquido adequado para que quantidades apropriadas dessas substâncias sejam excretadas na urina.

## Referências


Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney, *Annu Rev Physiol* 42:531, 1980.

Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J: Macula densa cell signaling, *Annu Rev Physiol* 65:481, 2003.

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, et al: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.

Cupples WA, Braam B: Assessment of renal autoregulation, *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1105, 2007.

Deen WN: What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 114:1412, 2004.

DiBona GF: Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.

Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition, *Nat Rev Neurosci* 9:453, 2008.

Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10:(Suppl 12):s258, 1999.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 1009–1046.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.

Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier, *News Physiol Sci* 19:7, 2004.

Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 587–654.

Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, et al: Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R1153, 2006.

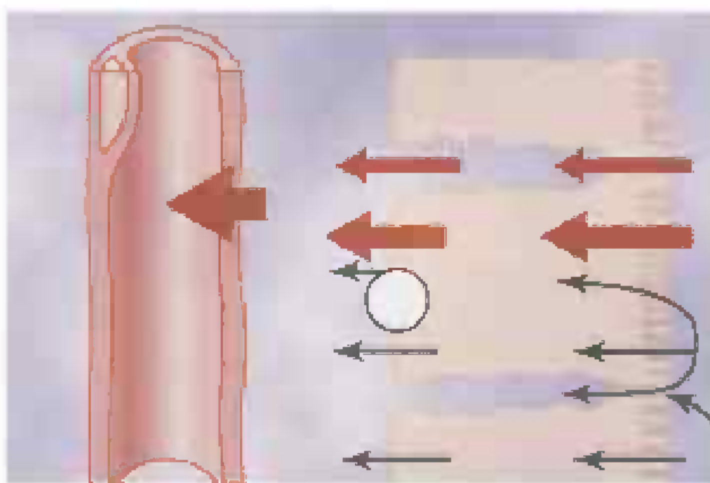
Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.

Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function, *Physiol Rev* 82:131, 2002.

Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide, *Annu Rev Physiol* 65:501, 2003.

CAPÍTULO 27

# Formação da Urina pelos Rins: II. Reabsorção e Secreção Tubulares



## Reabsorção e Secreção pelos Túbulos Renais

Após o filtrado glomerular entrar nos túbulos renais, ele flui pelas porções sucessivas do túbulo — *túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal, túbulo coletor* e, finalmente, *ducto coletor* — antes de ser excretado como urina. Ao longo desse curso, algumas substâncias são seletivamente reabsorvidas dos túbulos de volta para o sangue enquanto outras são secretadas, do sangue para o lúmen tubular. Por fim, a urina total formada representa a soma de três processos renais básicos — filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular — como se segue:

**Excreção urinária = Filtração glomerular – Reabsorção tubular + Secreção tubular**

Para muitas substâncias, a reabsorção tem papel bem mais importante do que o da secreção na determinação da intensidade final de excreção urinária. No entanto, a secreção é responsável por quantidades significativas de íons potássio, íons hidrogênio e de outras poucas substâncias que aparecem na urina.

### A Reabsorção Tubular É Quantitativamente Grande e Muito Seletiva

A Tabela 27-1 mostra a depuração renal de várias substâncias que são filtradas livremente nos rins e reabsorvidas em quantidades variáveis. A intensidade com que cada uma dessas substâncias é filtrada é calculada como:

**Filtração = Intensidade da filtração glomerular × Concentração plasmática**

Esse cálculo presume que a substância seja filtrada livremente e não se ligue às proteínas plasmáticas. Por exemplo, se a concentração plasmática de glicose é de 1 g/L, a quantidade de glicose filtrada a cada dia é de cerca de 180 L/dia × 1 g/L, ou 180 g/dia. Já que, em termos práticos, nenhuma glicose filtrada é normalmente excretada na urina, a intensidade da reabsorção de glicose também é de 180 g/dia.

Pela Tabela 27-1, dois fatos são evidentes. Primeiro, os processos de filtração glomerular e de reabsorção tubular são quantitativamente maiores, em relação à excreção urinária, para muitas substâncias. Isso significa que pequena alteração da filtração glomerular ou da reabsorção tubular é, em potencial, capaz de causar alteração relativamente grande na excreção urinária. Por exemplo, diminuição de 10% na reabsorção tubular, de 178,5 para 160,7 L/dia, aumentaria o volume urinário de 1,5 para 19,3 L/dia (aumento de quase 13 vezes), caso a filtração glomerular (FG) permanecesse constante. Na realidade, no entanto, as alterações na reabsorção tubular e na filtração glomerular são precisamente coordenadas, de forma que grandes flutuações na excreção urinária são evitadas.

Segundo, diferentemente da filtração glomerular, que é relativamente não seletiva (isto é, praticamente todos os solutos do plasma são filtrados, exceto as proteínas plasmáticas ou substâncias ligadas a elas), *a reabsorção tubular é muito seletiva*. Algumas substâncias, como glicose e aminoácidos, são quase que completamente reabsorvidas pelos túbulos, de forma que a intensidade da excreção urinária é, em termos práticos, zero. Muitos dos íons do plasma, como sódio, cloreto e bicarbonato, também são muito reabsorvidos, mas suas intensidades de reabsorção e de excreção urinárias são variáveis, dependendo das necessidades do organismo. Resíduos de produtos como ureia e creatinina, ao contrário, são pouco reabsorvidos pelos túbulos, sendo excretados em quantidades relativamente altas.

Assim, pelo controle da intensidade com que reabsorvem diferentes substâncias, os rins regulam a excreção de solutos, independentemente uns dos outros, característica essencial para o controle preciso da composição dos líquidos corpóreos. Neste capítulo, discutiremos os mecanismos que permitem que os rins seletivamente reabsorvam ou secretem substâncias diferentes com intensidades variáveis.

## A Reabsorção Tubular Inclui Mecanismos Passivos e Ativos

Para que a substância seja reabsorvida, ela deve primeiro ser transportada (1) através das membranas epiteliais

**Tabela 27-1** Intensidades da Filtração, da Reabsorção e da Excreção de Substâncias Diferentes pelos Rins

| | Quantidade Filtrada | Quantidade Reabsorvida | Quantidade Excretada | % da Carga Filtrada Reabsorvida |
|---|---|---|---|---|
| Glicose (g/dia) | 180 | 180 | 0 | 100 |
| Bicarbonato (mEq/dia) | 4.320 | 4.318 | 2 | > 99,9 |
| Sódio (mEq/dia) | 25.560 | 25.410 | 150 | 99,4 |
| Cloreto (mEq/dia) | 19.440 | 19.260 | 180 | 99,1 |
| Potássio (mEq/dia) | 756 | 664 | 92 | 87,8 |
| Ureia (g/dia) | 46,8 | 23,4 | 23,4 | 50 |
| Creatinina (g/dia) | 1,8 | 0 | 1,8 | 0 |

tubulares para o líquido intersticial renal e, posteriormente, (2) através da membrana dos capilares peritubulares, retornar ao sangue (Fig. 27-1). Dessa forma, a reabsorção de água e de solutos inclui uma série de etapas de transporte. A reabsorção, através do epitélio tubular, para o líquido intersticial inclui transporte ativo ou passivo pelos mesmos mecanismos básicos, discutidos no Capítulo 4, para o transporte através de outras membranas do corpo. Por exemplo, água e solutos podem ser transportados, tanto através das próprias membranas celulares (*via transcelular*) quanto através dos espaços juncionais entre as junções celulares (*via paracelular*). A seguir, após a absorção, através das células epiteliais tubulares, para o líquido intersticial, a água e os solutos são transportados pelo restante do caminho através das paredes dos capilares peritubulares, para o sangue, por *ultrafiltração* (bulk flow) que é mediada por forças hidrostáticas e coloidosmóticas. Os capilares peritubulares têm comportamento bem parecido com o das extremidades venosas da maioria dos outros capilares, pois neles existe força efetiva de reabsorção, que move o líquido e os solutos do interstício para o sangue.

## Transporte Ativo

O transporte ativo pode mover o soluto contra gradiente eletroquímico e requer energia derivada do metabolismo. O transporte que é acoplado diretamente à fonte de energia, como, por exemplo, a hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP), é denominado *transporte ativo primário*. Bom exemplo disso é a bomba sódio-potássio ATPase que funciona ao longo da maior parte do túbulo renal. O transporte que é acoplado *indiretamente* à fonte de energia, como, por exemplo, a fornecida por gradiente iônico, é chamado *transporte ativo secundário*. A reabsorção de glicose pelo túbulo renal é exemplo de transporte ativo secundário. Embora os solutos possam ser reabsorvidos pelo túbulo, por mecanismos ativos e/ou passivos, a água é sempre reabsorvida por mecanismo físico passivo (não ativo) denominado *osmose*, o que significa difusão da água de região de baixa concentração de soluto (alta concentração de água) para uma de alta concentração de soluto (baixa concentração de água).

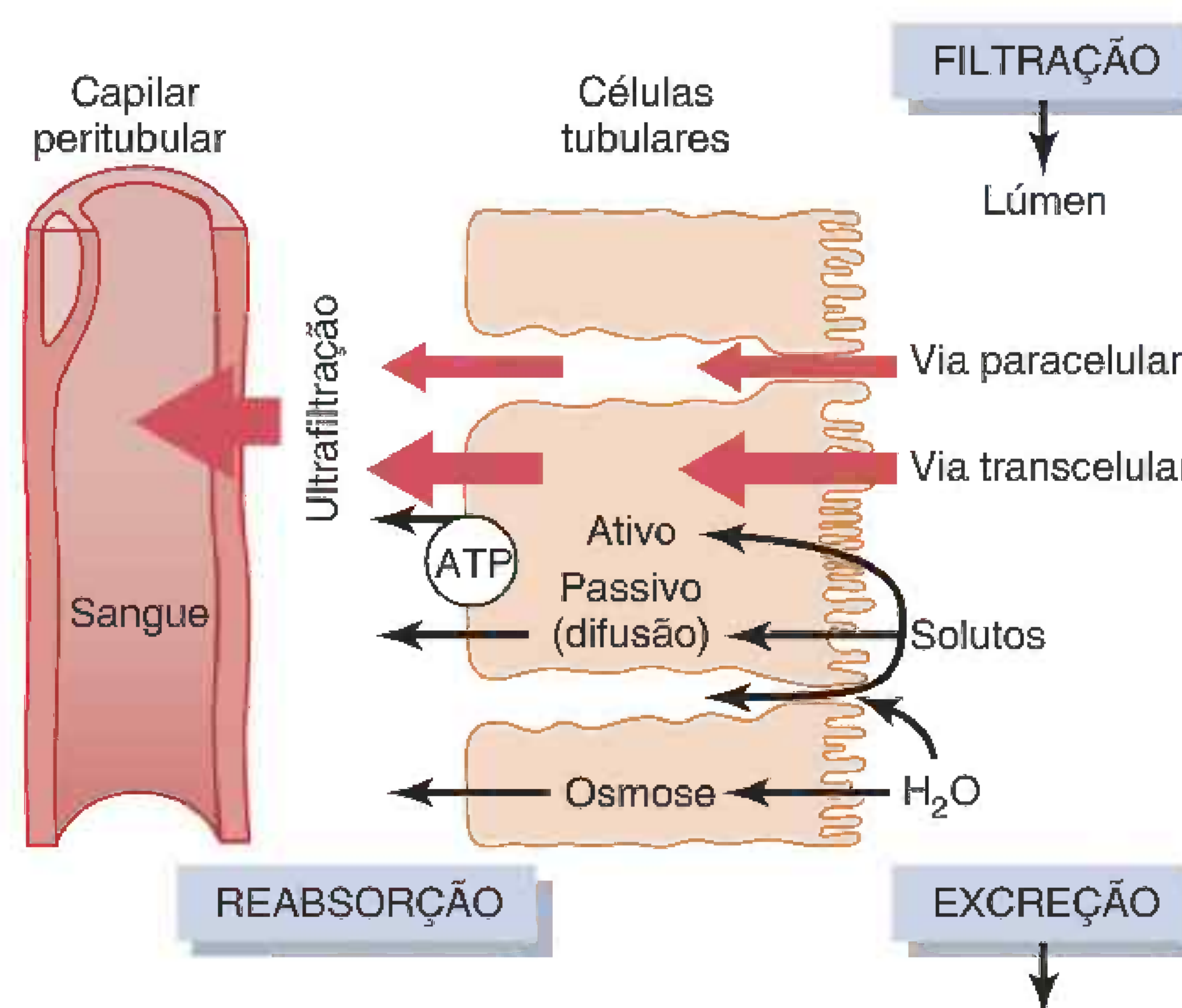



**Figura 27-1** Reabsorção de água e solutos filtrados, do lúmen tubular através das células epiteliais tubulares, interstício renal e de volta ao sangue. Os solutos são transportados através das células (*via transcelular*) por difusão passiva ou transporte ativo, ou entre as células (*via paracelular*) por difusão. A água é transportada através das células e por entre as células tubulares por osmose. O transporte de água e solutos do líquido intersticial para os capilares peritubulares ocorre por ultrafiltração (*bulk flow*).

**Os Solutos Podem Ser Transportados através das Células Epiteliais ou por Entre as Células.** As células tubulares renais, como outras células epiteliais, são mantidas unidas por *junções oclusivas*. Os espaços intercelulares laterais se situam atrás das junções oclusivas e separam as células epiteliais tubulares. Os solutos podem ser reabsorvidos ou secretados através das células pela *via transcelular*, ou por entre as células movendo-se através das junções oclusivas e dos espaços intercelulares pela *via paracelular*. O sódio é substância que se move por ambas as vias, embora a maior parte do sódio seja transportada pela via transcelular. Em alguns segmentos do néfron, especialmente o túbulo proximal, a água também é reabsorvida pela via paracelular, e substâncias dissolvidas na água, principalmente íons potássio, magnésio e cloreto, são transportadas com o líquido reabsorvido entre as células.

**O Transporte Ativo Primário através da Membrana Tubular Está Ligado à Hidrólise de ATP.** *A importância especial do transporte ativo primário é que ele pode mover solutos contra seu gradiente eletroquímico.* A energia para esse transporte ativo vem da hidrólise de ATP, por meio da ATPase ligada à membrana; a ATPase também é componente do mecanismo transportador que liga e move solutos através das membranas celulares. Os transportadores ativos primários conhecidos nos rins incluem a *sódio-potássio ATPase*, a *hidrogênio ATPase*, a *hidrogênio-potássio ATPase* e a *cálcio ATPase*.

Bom exemplo de sistema de transporte ativo primário é a reabsorção de íons sódio através da membrana tubular proximal, mostrado na Figura 27-2. Nos lados basolaterais da célula epitelial tubular, a membrana celular tem extenso sistema de sódio-potássio ATPase que hidrolisa ATP e usa a energia liberada para transportar íons sódio para fora da célula em direção ao interstício. Ao mesmo tempo, o potássio é transportado do interstício para o interior da célula. A operação dessa bomba iônica mantém concentrações intracelulares baixas de sódio e altas de potássio, e cria carga efetiva negativa de cerca de −70 milivolts dentro da célula. Esse bombeamento ativo do sódio para fora da célula, através da membrana *basolateral* da célula, favorece a difusão passiva de sódio através da membrana *luminal* da célula, do lúmen tubular para dentro da célula, por duas razões: (1) Existe gradiente de concentração que favorece a difusão de sódio para dentro da célula, pois a concentração intracelular de sódio é baixa (12 mEq/L) e a concentração de sódio do líquido tubular é elevada (140 mEq/L). (2) O potencial intracelular negativo de −70 milivolts atrai os íons sódio positivos do lúmen tubular para dentro da célula.

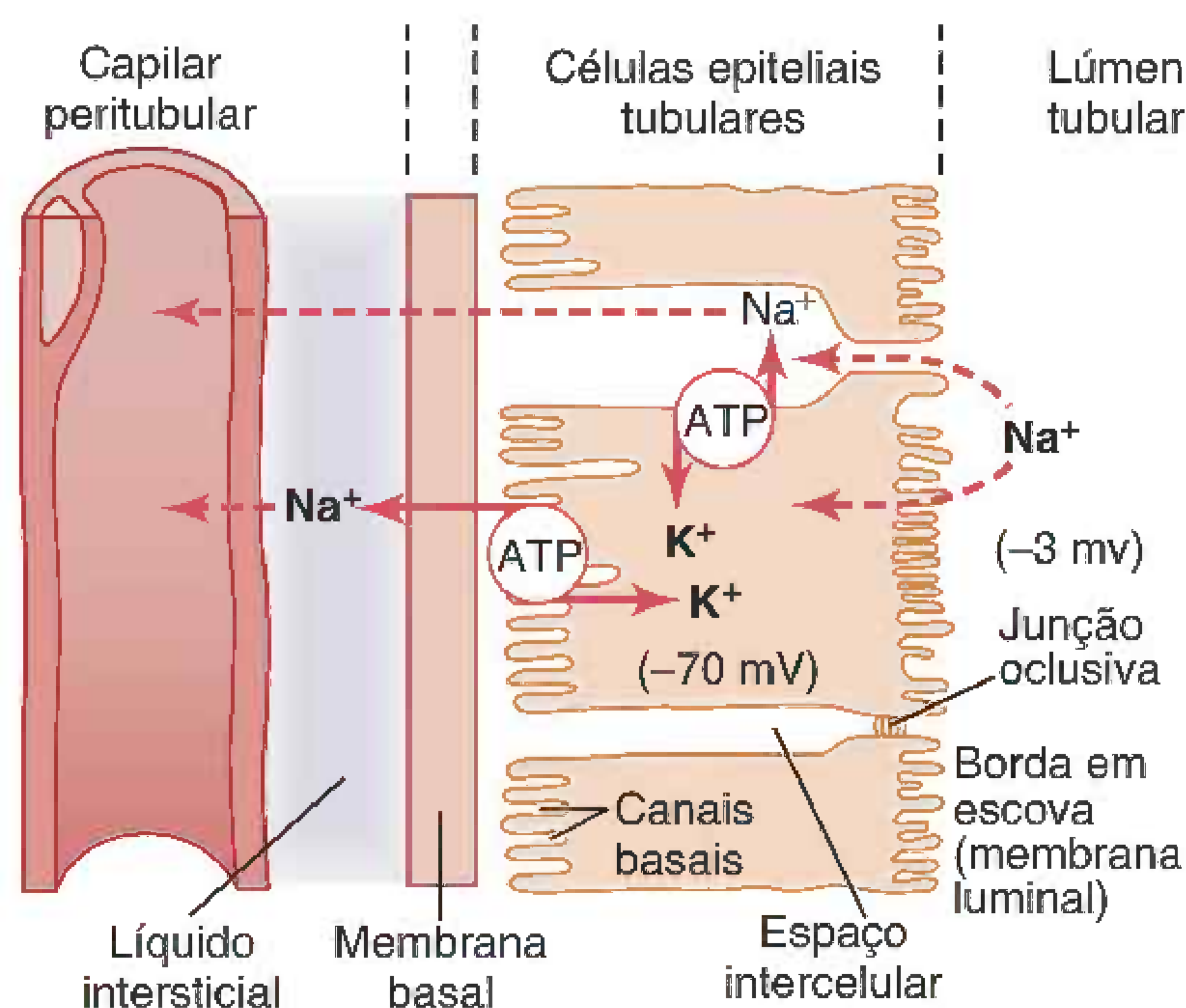



**Figura 27-2** Mecanismo básico para transporte ativo de sódio através da célula epitelial tubular. A bomba de sódio-potássio transporta sódio do interior da célula através da membrana basolateral, criando baixa concentração intracelular de sódio e potencial elétrico intracelular negativo. A baixa concentração intracelular de sódio e o potencial elétrico negativo fazem com que os íons sódio se difundam do lúmen tubular para a célula, através da borda em escova.

A reabsorção ativa de sódio pela sódio-potássio ATPase ocorre na maioria dos segmentos do túbulo. Em certas partes do néfron, existe provisão adicional para a movimentação de grandes quantidades de sódio presentes dentro da célula. No túbulo proximal existe também a extensa borda em escova no lado luminal da membrana (o lado que está para o lúmen tubular), que multiplica a área da superfície por cerca de 20 vezes. Existem também proteínas transportadoras de sódio que se ligam aos íons sódio na superfície luminal da membrana e os liberam dentro da célula, provendo *difusão facilitada* de sódio através da membrana para dentro da célula. Essas proteínas transportadoras de sódio também são importantes para o transporte ativo secundário de outras substâncias, como glicose e aminoácidos, discutidos adiante.

Dessa forma, a reabsorção resultante dos íons sódio, do lúmen tubular de volta para o sangue, envolve pelo menos três etapas:

1. O sódio se difunde através da membrana luminal (também chamada de *membrana apical*) para dentro da célula a favor do gradiente eletroquímico estabelecido pela bomba sódio-potássio ATPase, na porção basolateral da membrana.
2. O sódio é transportado, através da membrana basolateral, contra o gradiente eletroquímico pela bomba sódio-potássio ATPase.
3. Sódio, água e outras substâncias são reabsorvidos do líquido intersticial para os capilares peritubulares por ultrafiltração, processo passivo movido pelos gradientes de pressão hidrostática e coloidosmótica.

**Reabsorção Ativa Secundária através da Membrana Tubular.** No transporte ativo secundário, duas ou mais substâncias interagem com uma proteína específica de membrana (molécula transportadora) e são ambas transportadas através da membrana. Uma vez que uma das substâncias (p. ex., sódio) se difunde por seu gradiente eletroquímico, a energia liberada é utilizada para mover outra substância (p. ex., glicose) contra seu gradiente eletroquímico. Dessa forma, o transporte ativo secundário não necessita de energia diretamente do ATP ou de outras fontes com fosfato de alta energia. Em vez disso, a fonte direta de energia é liberada pela difusão facilitada simultânea de outra substância transportada a favor de seu gradiente eletroquímico.

A Figura 27-3 mostra o transporte ativo secundário de glicose e aminoácidos no túbulo proximal. Em ambos os casos, a proteína transportadora específica, na borda em escova, se combina com o íon sódio e uma molécula de aminoácido ou de glicose ao mesmo tempo. Esses mecanismos de transporte são tão eficientes que removem quase toda a glicose e os aminoácidos do lúmen tubular. Após a entrada na célula, glicose e aminoácidos saem

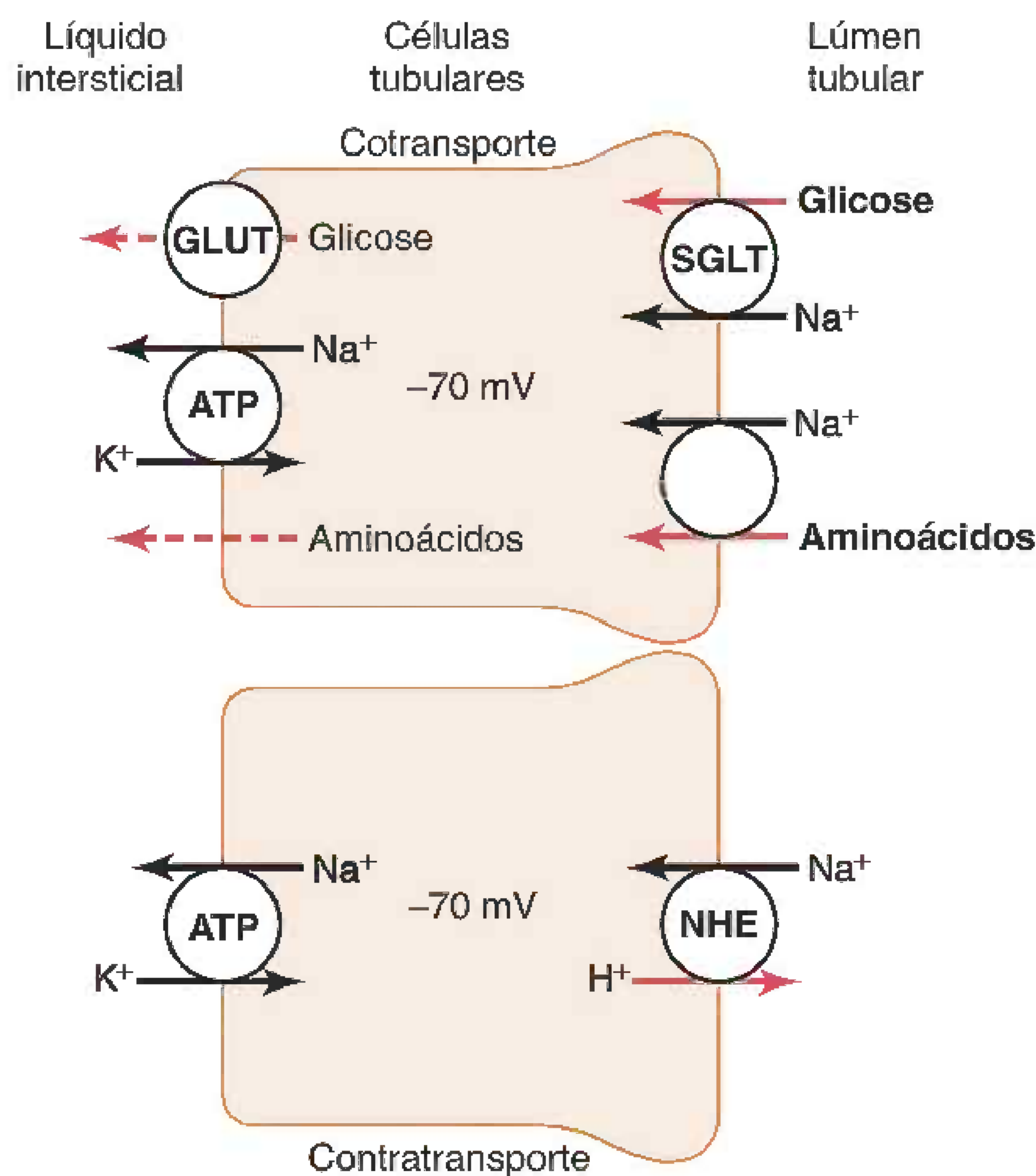



**Figura 27-3** Mecanismos de transporte ativo secundário. A célula superior mostra o *cotransporte* de glicose e de aminoácidos juntamente com íons sódio, através do lado apical das células epiteliais tubulares, seguido por difusão facilitada, através das membranas basolaterais. A célula inferior mostra o *contratransporte* de íons hidrogênio do interior da célula através da membrana apical e para dentro do lúmen tubular; o movimento de íons sódio para a célula, a favor do gradiente eletroquímico estabelecido pela bomba sódio-potássio na membrana basolateral, fornece energia para o transporte dos íons hidrogênio da célula para o lúmen tubular. GLUT, transportador de glicose; NHE, trocador de sódio-hidrogênio; SGLT, cotransportador de sódio-glicose.

através das membranas basolaterais por difusão, movidos pelas concentrações elevadas de glicose e aminoácido na célula, facilitada por proteínas transportadoras específicas.

*Cotransportadores de sódio e glicose (SGLT2 e SGLT1)* ficam localizados na borda em escova das células tubulares proximais e levam a glicose para o citoplasma celular, contra seu gradiente e concentração, como descrito antes. Cerca de 90% da glicose filtrada são reabsorvidos pelo SGLT2 na parte inicial do tubo coletor (segmento S1) e os 10% residuais são transportados pelo SGLT1 nos segmentos finais do túbulo coletor. Na parte basolateral da membrana, a glicose se difunde para fora da célula nos espaços intersticiais, com ajuda de *transportadores de glicose GLUT2*, no segmento S1, e *GLUT1*, no segmento S3 final do túbulo proximal.

Embora o transporte de glicose contra seu gradiente químico não use diretamente o ATP, a reabsorção de glicose depende da energia consumida pela bomba sódio-potássio ATPase na membrana basolateral. Por causa da atividade dessa bomba, é mantido o gradiente eletroquímico para difusão facilitada de sódio através da membrana luminal, e é essa difusão dissipativa de sódio para o interior da célula que fornece a energia para o transporte ativo simultâneo de glicose, através da membrana luminal. Dessa forma, essa reabsorção de glicose é denominada "transporte ativo secundário" porque a própria glicose é reabsorvida, de forma ativa, contra seu gradiente químico, mas é "secundária" em relação ao transporte ativo primário de sódio.

Outro ponto importante é que substância é submetida a transporte "ativo" quando, pelo menos, uma das etapas da reabsorção envolve transporte ativo primário ou secundário, muito embora outras etapas, no processo de reabsorção, possam ser passivas. Para a reabsorção de glicose, o transporte ativo secundário ocorre na membrana luminal, mas a difusão facilitada passiva ocorre na membrana basolateral, e a captação passiva por ultrafiltração ocorre nos capilares peritubulares.

**Secreção Ativa Secundária nos Túbulos.** Algumas substâncias são secretadas nos túbulos por transporte ativo secundário. Isso envolve, frequentemente, o *contratransporte* da substância com íons sódio. No contratransporte, a energia liberada do movimento dissipativo de uma das substâncias (p. ex., íons sódio) permite o movimento ativo da segunda substância, na direção oposta.

Exemplo de contratransporte, mostrado na Figura 27-3, é a secreção ativa de íons hidrogênio acoplada à reabsorção de sódio, na membrana luminal do túbulo proximal. Neste caso, a entrada de sódio na célula está acoplada à extrusão de hidrogênio da célula por contratransporte sódio-hidrogênio. Este transporte é mediado por proteína específica (*trocador de sódio-hidrogênio*) na borda em escova da membrana luminal. Quando o sódio é transportado para o interior da célula, os íons hidrogênio são forçados para fora, na direção oposta, para o lúmen tubular. Os princípios básicos dos transportes ativos primário e secundário são discutidos com mais detalhes no Capítulo 4.

**Pinocitose — Um Mecanismo de Transporte Ativo para Reabsorção de Proteínas.** Algumas porções do túbulo, especialmente o túbulo proximal, reabsorvem moléculas grandes, como proteínas, por *pinocitose*. Nesse processo, a proteína se adere à borda em escova da membrana luminal e, então, essa porção da membrana se invagina para o interior da célula, até que esteja completamente envolvida e destacada e seja formada vesícula contendo a proteína. Uma vez dentro da célula, a proteína é digerida em seus aminoácidos constituintes, que são reabsorvidos, através da membrana basolateral, para o líquido intersticial. Como a pinocitose requer energia, é considerada forma de transporte ativo.

**Transporte Máximo para Substâncias Que São Reabsorvidas Ativamente.** Para a maioria das substâncias reabsorvidas ou secretadas ativamente, existe limite para a intensidade com que o soluto pode ser transportado, frequentemente denominado *transporte máximo*. Esse limite é devido à saturação dos sistemas específicos de transporte envolvidos, quando a quantidade de soluto

liberada para o túbulo (denominada *carga tubular*) excede a capacidade das proteínas transportadoras e de enzimas específicas envolvidas no processo de transporte.

O sistema de transporte de glicose, no túbulo proximal, é bom exemplo. Normalmente, não há glicose mensurável na urina, porque praticamente toda a glicose filtrada é reabsorvida no túbulo proximal. No entanto, quando a carga filtrada excede a capacidade dos túbulos em reabsorver a glicose, ocorre excreção urinária de glicose.

No humano adulto, o transporte máximo para glicose é, em média, de cerca de 375 mg/min, enquanto a carga filtrada de glicose é de apenas cerca de 125 mg/min (FG × glicose plasmática = 125 mL/min × 1 mg/mL). Com grandes aumentos da FG e/ou na concentração plasmática de glicose que aumentem a carga filtrada de glicose, para valores acima de 375 mg/min, a glicose filtrada em excesso não é reabsorvida e passa para a urina.

A Figura 27-4 mostra a relação entre a concentração plasmática de glicose, a carga filtrada de glicose, o transporte tubular máximo para glicose e a intensidade da perda de glicose na urina. Observe que quando a concentração plasmática de glicose é de 100 mg/100 mL e a carga filtrada está em seu nível normal, 125 mg/min, não há perda de glicose na urina. No entanto, quando a concentração plasmática de glicose ultrapassa cerca de 200 mg/100 mL, aumentando a carga filtrada para até cerca de 250 mg/min, pequena quantidade de glicose começa a aparecer na urina. Esse ponto é denominado *limiar* para glicose. *Observe que essa aparição de glicose na urina (no limiar) ocorre antes do transporte máximo ser alcançado.* Razão para a diferença entre limiar e transporte máximos é que nem todos os néfrons têm o mesmo transporte máximo para glicose, e alguns dos néfrons, portanto, começam a excretar glicose antes que outros tenham alcançado seu transporte máximo. *O transporte máximo global para os rins, que normalmente é cerca de 375 mg/min, é alcançado quando todos os néfrons já atingiram sua capacidade máxima para reabsorver glicose.*

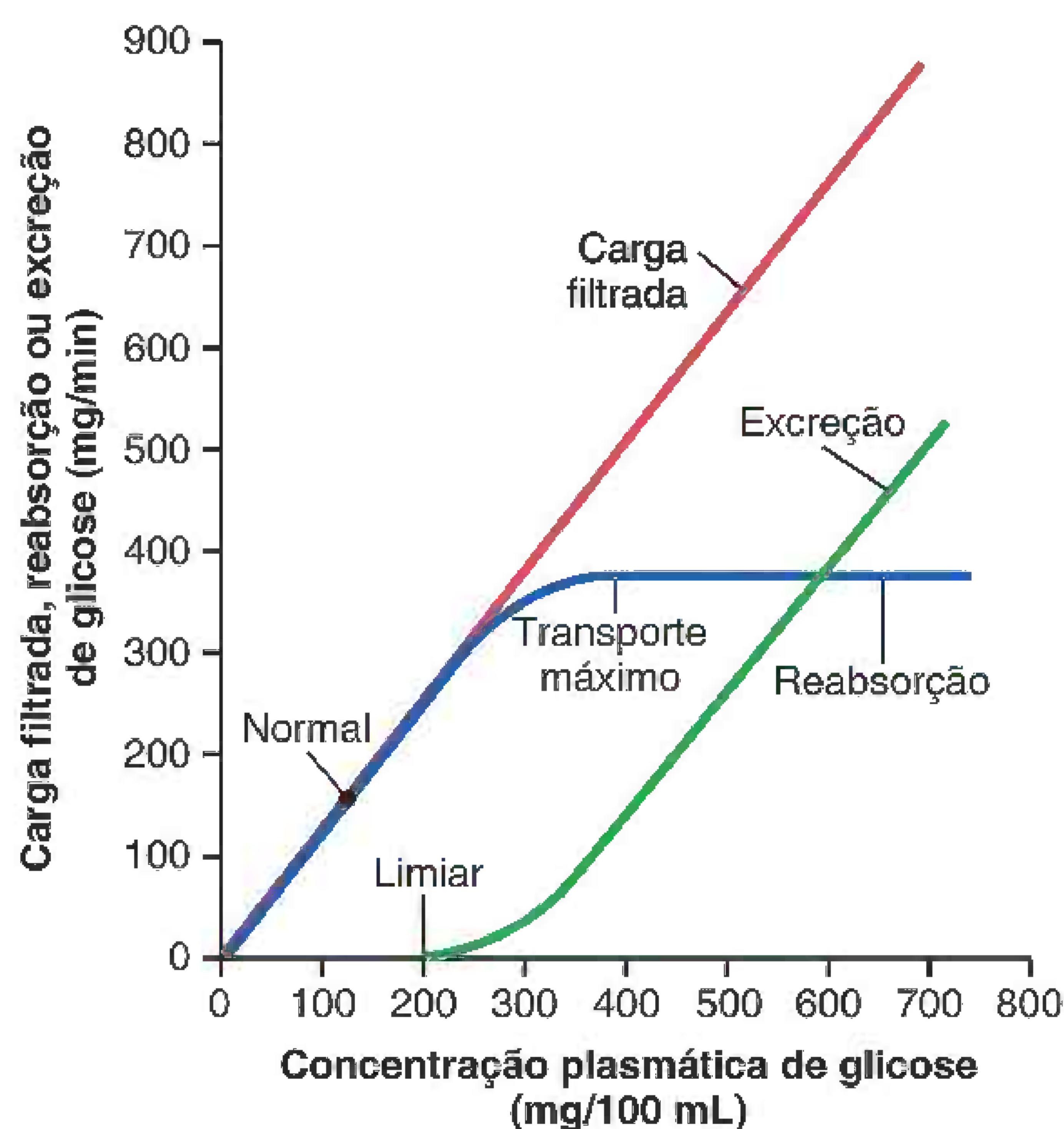



**Figura 27-4** Relações entre a carga filtrada de glicose, a reabsorção de glicose pelos túbulos renais e a excreção de glicose na urina. O *transporte máximo* é a intensidade máxima com que a glicose pode ser reabsorvida dos túbulos. O *limiar* para glicose refere-se à carga filtrada de glicose na qual a glicose começa a ser excretada na urina.

A glicose plasmática de pessoa saudável quase nunca se torna suficientemente alta a ponto de causar excreção de glicose na urina, mesmo após refeição. No entanto, no *diabetes mellitus* não controlado, a glicose plasmática pode atingir níveis elevados, fazendo com que a carga filtrada de glicose exceda o transporte máximo, o que causa excreção urinária de glicose. Alguns dos transportes máximos importantes para substâncias *reabsorvidas ativamente* pelos túbulos são os seguintes:

| Substância | Transporte Máximo |
|---|---|
| Glicose | 375 mg/min |
| Fosfato | 0,10 mM/min |
| Sulfato | 0,06 mM/min |
| Aminoácidos | 1,5 mM/min |
| Urato | 15 mg/min |
| Lactato | 75 mg/min |
| Proteína plasmática | 30 mg/min |

**Transportes Máximos para Substâncias Que São Secretadas Ativamente.** Substâncias que são *secretadas ativamente* também exibem transportes máximos da seguinte forma:

| Substância | Transporte Máximo |
|---|---|
| Creatinina | 16 mg/min |
| Ácido paramino-hipúrico | 80 mg/min |

**Substâncias Que São Transportadas Ativamente, mas Que não Exibem Transporte Máximo.** A razão pela qual os solutos transportados ativamente com frequência exibem transporte máximo é que o sistema de transporte fica saturado à medida que a carga tubular aumenta. *Algumas substâncias que são reabsorvidas passivamente não demonstram transporte máximo*, pois sua intensidade de transporte é determinada por outros fatores, como (1) o gradiente eletroquímico para difusão da substância através da membrana, (2) a permeabilidade da membrana para a substância, e (3) o tempo que o líquido que contém a substância permanece no túbulo. O transporte desse tipo é denominado *transporte gradiente-tempo* porque a intensidade do transporte depende do gradiente eletroquímico e do tempo que a substância permanece no túbulo, o que, por sua vez, depende da intensidade do fluxo tubular.

*Algumas substâncias transportadas ativamente também possuem características de transporte gradiente-tempo.* Exemplo é a reabsorção de sódio no túbulo proximal. A razão principal pela qual o transporte de sódio no túbulo

proximal não exibe transporte máximo é que outros fatores limitam a intensidade da reabsorção, além da intensidade máxima do transporte ativo. Por exemplo, nos túbulos proximais, a capacidade máxima de transporte da bomba sódio-potássio ATPase basolateral é normalmente bem maior do que a intensidade real da reabsorção efetiva do sódio. Uma das razões para isso é que quantidade significativa de sódio transportado para fora da célula vaza de volta para o lúmen tubular, pelas junções oclusivas epiteliais. A intensidade com que esse retrovazamento ocorre depende de vários fatores que incluem (1) a permeabilidade das junções oclusivas e (2) as forças físicas intersticiais, que determinam a intensidade da reabsorção da ultrafiltração do líquido intersticial para os capilares peritubulares. Portanto, o transporte de sódio, nos túbulos proximais, obedece, principalmente, aos princípios do transporte gradiente-tempo, em detrimento das características do transporte máximo tubular. Isso significa que, quanto maior a concentração de sódio nos túbulos proximais, maior sua reabsorção. Além disso, quanto mais lenta for a intensidade do fluxo do líquido tubular, maior a porcentagem de sódio que pode ser reabsorvida pelos túbulos proximais.

Nas porções mais distais do néfron, as células epiteliais têm junções oclusivas bem mais aderentes e transportam quantidades bem menores de sódio. Nesses segmentos, a reabsorção de sódio exibe transporte máximo similar ao de outras substâncias transportadas ativamente. Além disso, esse transporte máximo pode ser aumentado por certos hormônios, como a *aldosterona*.

## A Reabsorção Passiva de Água por Osmose Está Acoplada Principalmente à Reabsorção de Sódio

Quando solutos são transportados para fora do túbulo por transporte ativo tanto primário quanto secundário, suas concentrações tendem a diminuir no túbulo, enquanto aumentam no interstício renal. Isto cria diferença de concentração que causa osmose, na mesma direção em que os solutos são transportados, do lúmen tubular para o interstício renal. Algumas porções do túbulo renal, especialmente o túbulo proximal, são altamente permeáveis à água, e a reabsorção de água ocorre tão rapidamente que há apenas pequeno gradiente de concentração para os solutos, através da membrana tubular.

Grande parte do fluxo osmótico de água nos túbulos proximais ocorre das chamadas *junções oclusivas* entre as células epiteliais, bem como através das próprias células. A razão para que isso ocorra, como já foi discutido, é que as junções entre as células não são tão fechadas quanto seu nome denota, e permitem difusão significativa de água e de pequenos íons. Esse fato é especialmente verdadeiro nos túbulos proximais que têm alta permeabilidade para água e permeabilidade pequena, mas significativa para a maioria dos íons, como sódio, cloreto, potássio, cálcio e magnésio.

À medida que a água se desloca pelas junções ocludentes por osmose, ela também pode carregar, com ela, alguns dos solutos, processo denominado *arrasto de solvente* (solvent drag). Além disso, uma vez que a reabsorção de água, dos solutos orgânicos e dos íons está acoplada à reabsorção de sódio, variações na reabsorção de sódio influenciam, de modo importante, a reabsorção de água e de muitos outros solutos.

Nas porções mais distais do néfron, começando na alça de Henle e se estendendo ao longo do túbulo coletor, as junções ocludentes se tornam bem menos permeáveis à água e aos solutos, e as células epiteliais também têm área de superfície de membrana acentuadamente diminuída. Portanto, a água não pode se mover, facilmente, através das junções ocludentes da membrana tubular por osmose. No entanto, o hormônio antidiurético (ADH) aumenta muito a permeabilidade à água nos túbulos distais e coletores, como será discutido adiante.

Dessa forma, a movimentação da água, através do epitélio tubular, só ocorre se a membrana for permeável à água, não importando quão grande é o gradiente osmótico. No túbulo proximal, a permeabilidade à água é sempre elevada, e a água é reabsorvida tão rapidamente quanto os solutos. No ramo ascendente da alça de Henle, a permeabilidade à água é sempre baixa, de forma que praticamente não ocorre reabsorção de água, apesar de grande gradiente osmótico. A permeabilidade à água, nas últimas porções dos túbulos — os túbulos distais, túbulos coletores e ductos coletores —, pode ser alta ou baixa, dependendo da presença ou ausência de ADH.

## Reabsorção de Cloreto, Ureia e de Outros Solutos por Difusão Passiva

Quando o sódio é reabsorvido através da célula epitelial tubular, íons negativos, como cloreto, são transportados juntos com sódio, devido ao potencial elétrico; ou seja, o transporte dos íons sódio com carga positiva, para fora do lúmen, deixa o interior do lúmen com carga negativa, comparado com o líquido intersticial. Isso faz com que os íons cloreto se difundam, *passivamente*, pela *via paracelular*. A reabsorção adicional de íons cloreto ocorre por causa de gradiente de concentração de cloreto que se desenvolve, quando a água é reabsorvida do túbulo por osmose, concentrando, dessa forma, os íons cloreto no lúmen tubular (Fig. 27-5). Dessa forma, a reabsorção ativa de sódio está intimamente acoplada à reabsorção passiva de cloreto por meio de potencial elétrico e de gradiente de concentração de cloreto.

Os íons cloreto também podem ser reabsorvidos por transporte ativo secundário. O mais importante dos processos de transporte ativo secundário para a reabsorção de cloreto envolve o cotransporte de cloreto e de sódio, através da membrana luminal.

A ureia também é reabsorvida passivamente do túbulo, mas em menor grau do que os íons cloreto. À medida que a água é reabsorvida dos túbulos (por osmose acoplada à reabsorção de sódio), a concentração de ureia no lúmen tubular aumenta (Fig. 27-5). Isso cria gradiente de concentração que favorece a reabsorção de ureia. No entanto, a ureia não permeia o túbulo tão facilmente quanto a água.

Em algumas porções do néfron, especialmente, no ducto coletor medular interno, a reabsorção passiva de ureia é facilitada por *transportadores de ureia* específicos. No entanto, apenas cerca de metade da ureia filtrada pelos capilares glomerulares é reabsorvida dos túbulos. O restante da ureia passa para a urina, permitindo que os rins excretem grandes quantidades desse produto do metabolismo. Nos mamíferos, mais de 90% do nitrogênio residual, gerado principalmente no fígado como produto do metabolismo das proteínas, nas condições normais são excretados pelos rins, na forma de ureia.

Outro produto do metabolismo, a creatinina, é molécula ainda maior do que a ureia e é, essencialmente, impermeante na membrana tubular. Portanto, quase nada da creatinina que é filtrada é reabsorvida, de forma que praticamente toda creatinina filtrada pelo glomérulo é excretada na urina.

## Reabsorção e Secreção ao Longo de Porções Diferentes do Néfron

Nas seções anteriores, discutimos os princípios básicos pelos quais a água e os solutos são transportados através da membrana tubular. Tendo em mente essas generalizações, podemos, agora, discutir as diferentes características dos segmentos tubulares individuais que permitem que realizem suas funções excretoras específicas. Apenas as funções de transporte tubular, quantitativamente mais importantes, são discutidas, em especial, como se relacionam com a reabsorção de sódio, cloreto e água. Em capítulos subsequentes, discutiremos a reabsorção e a secreção de outras substâncias específicas, em partes diferentes do sistema tubular.

### Reabsorção Tubular Proximal

Normalmente, cerca de 65% da carga filtrada de sódio e água e porcentagem ligeiramente menor do cloreto filtrado são reabsorvidos pelo túbulo proximal, antes do filtrado chegar às alças de Henle. Essas porcentagens podem aumentar ou diminuir em condições fisiológicas diferentes, como discutido adiante.

**Os Túbulos Proximais Têm Elevada Capacidade para a Reabsorção Ativa e Passiva.** A elevada capacidade do túbulo proximal para a reabsorção é decorrente de suas características celulares especiais, como mostradas na Figura 27-6. As células epiteliais do túbulo proximal têm alto metabolismo e grande número de mitocôndrias para suportar com força muitos processos de transporte ativo. Além disso, as células tubulares proximais têm extensa borda em escova no lado luminal (apical) da membrana, além de extenso labirinto de canais intercelulares e basais, todos, em conjunto, formando área de superfície de membrana extensa nos lados luminal e basolateral do epitélio para o transporte rápido de íons sódio e de outras substâncias.

A extensa superfície da membrana da borda em escova epitelial também apresenta muitas moléculas proteicas carreadoras que transportam grande fração dos íons sódio, através da membrana luminal, ligados por meio do mecanismo de *cotransporte* a nutrientes orgânicos múltiplos, como aminoácidos e glicose. O sódio adicional é transportado do lúmen tubular para dentro da célula por mecanismos de *contratransporte* que reabsorvem sódio, ao mesmo tempo em que secretam outras substâncias no lúmen tubular, especialmente íons hidrogênio. Como discutido no Capítulo 30, a secreção de íons hidrogênio no lúmen tubular é etapa importante na remoção de íons bicarbonato do túbulo (pela combinação de $H^+$ com o $HCO_3^-$ para formar $H_2CO_3$ que, então, se dissocia em $H_2O$ e $CO_2$).

Embora a bomba de sódio-potássio ATPase forneça a força principal para a reabsorção de sódio, de cloreto e de água, ao longo do túbulo proximal, existem algumas diferenças nos mecanismos pelos quais sódio e cloreto são

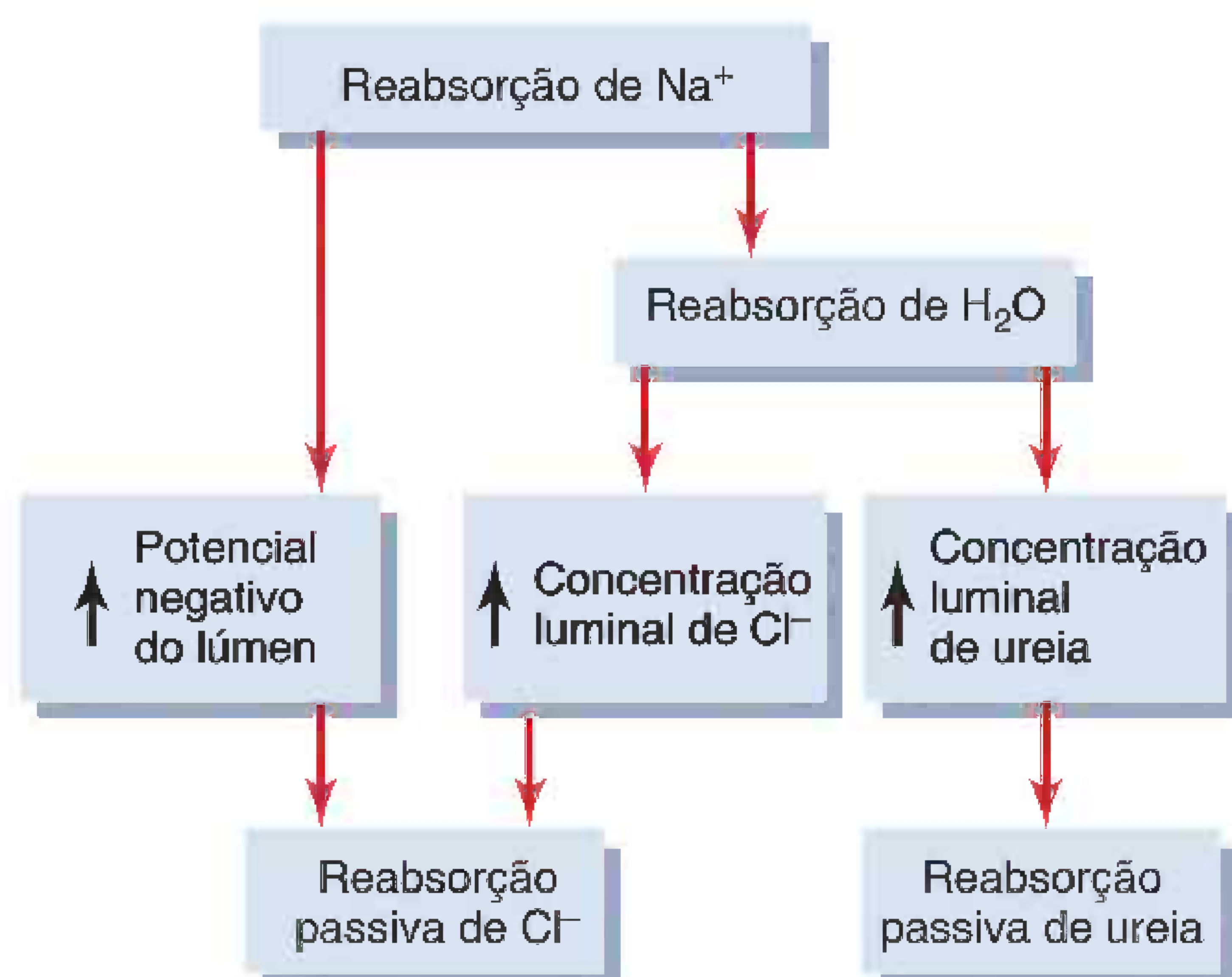



**Figura 27-5** Mecanismos pelos quais a reabsorção de água, cloreto e ureia está acoplada à reabsorção de sódio.

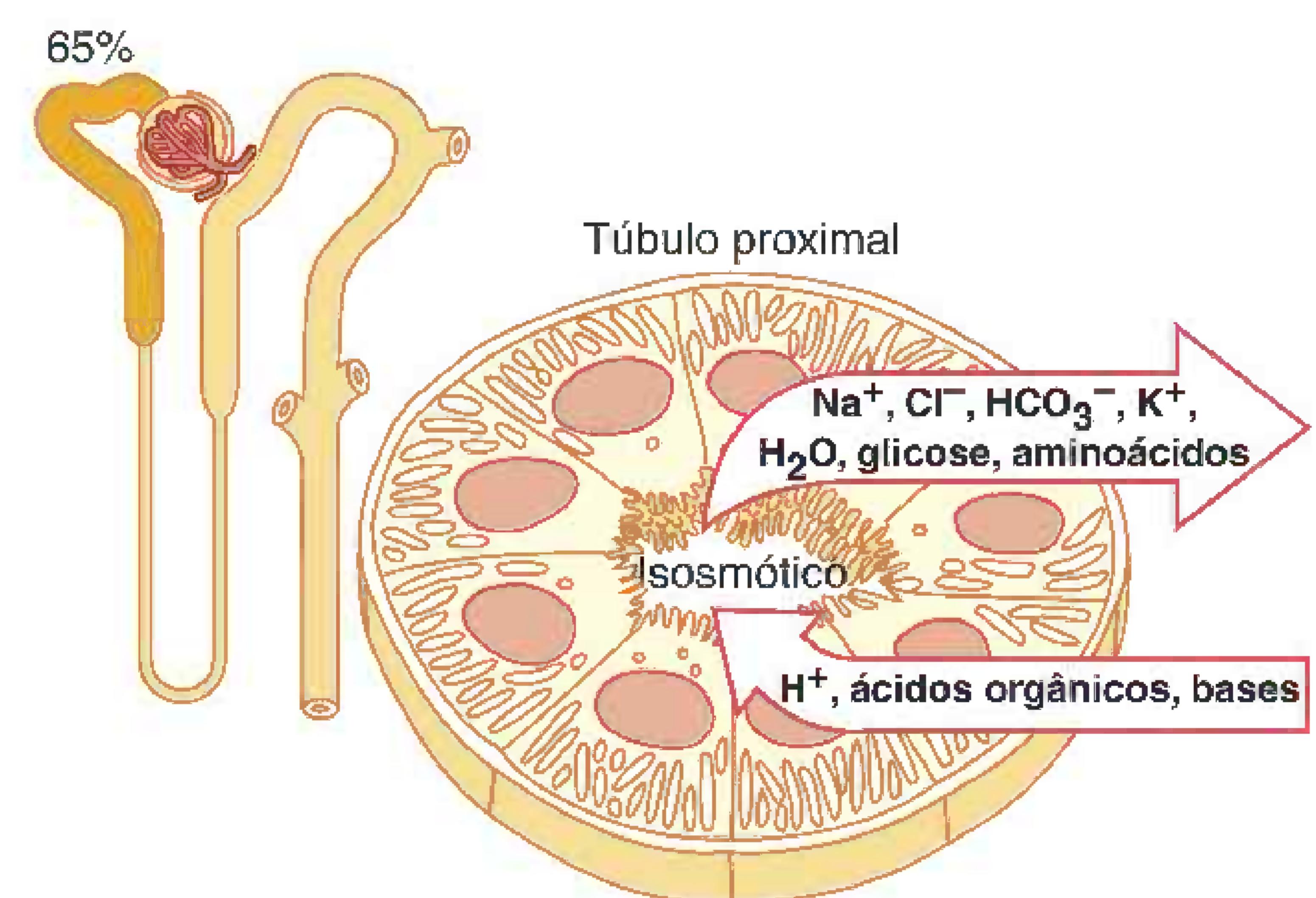



**Figura 27-6** Ultraestrutura celular e transporte primário característicos do túbulo proximal. Os túbulos proximais reabsorvem em torno de 65% do sódio, cloreto, bicarbonato e potássio filtrados, e praticamente toda a glicose e aminoácidos filtrados. Os túbulos proximais também secretam ácidos orgânicos, bases e íons hidrogênio para dentro do lúmen tubular.

transportados através da face luminal das porções iniciais e finais do túbulo proximal.

Na primeira metade do túbulo proximal, o sódio é reabsorvido por cotransporte junto com glicose, aminoácidos e outros solutos, mas, na segunda metade do túbulo proximal, a glicose e os aminoácidos restantes são reabsorvidos. Em vez disso, o sódio agora é reabsorvido, principalmente com íons cloreto. A segunda metade do túbulo proximal tem concentração relativamente elevada de cloreto (em torno de 140 mEq/L), comparada com o início do túbulo proximal (cerca de 105 mEq/L), pois, quando o sódio é reabsorvido, preferencialmente leva com ele glicose, bicarbonato e íons orgânicos, no início do túbulo proximal, deixando para trás solução que tem concentração mais elevada de cloreto. Na segunda metade do túbulo proximal, a concentração mais elevada de cloreto favorece a difusão desse íon do lúmen do túbulo pelas junções intercelulares para o líquido intersticial renal. Pequenas quantidades de cloreto também podem ser reabsorvidas, por canais de cloreto específicos, na membrana da célula tubular proximal.

**Concentrações de Solutos ao Longo do Túbulo Proximal.** A Figura 27-7 resume as alterações das concentrações de vários solutos, ao longo do túbulo proximal. Embora a *quantidade* de sódio no líquido tubular diminua acentuadamente ao longo do túbulo proximal, a *concentração* de sódio (e a osmolaridade total) permanece relativamente constante, uma vez que a permeabilidade à água dos túbulos proximais é tão alta que a reabsorção de água acompanha a reabsorção de sódio. Certos solutos orgânicos, como glicose, aminoácidos e bicarbonato, são absorvidos bem mais avidamente do que a água, e, portanto, suas concentrações diminuem, acentuadamente, ao longo do comprimento do túbulo proximal. Outros solutos orgânicos, menos permeantes e não reabsorvidos ativamente, como a creatinina, aumentam sua concentração ao longo do túbulo proximal. A concentração total de soluto, refletida pela osmolaridade, permanece praticamente a mesma ao longo de todo o túbulo proximal, em função da permeabilidade muito alta dessa parte do néfron à água.

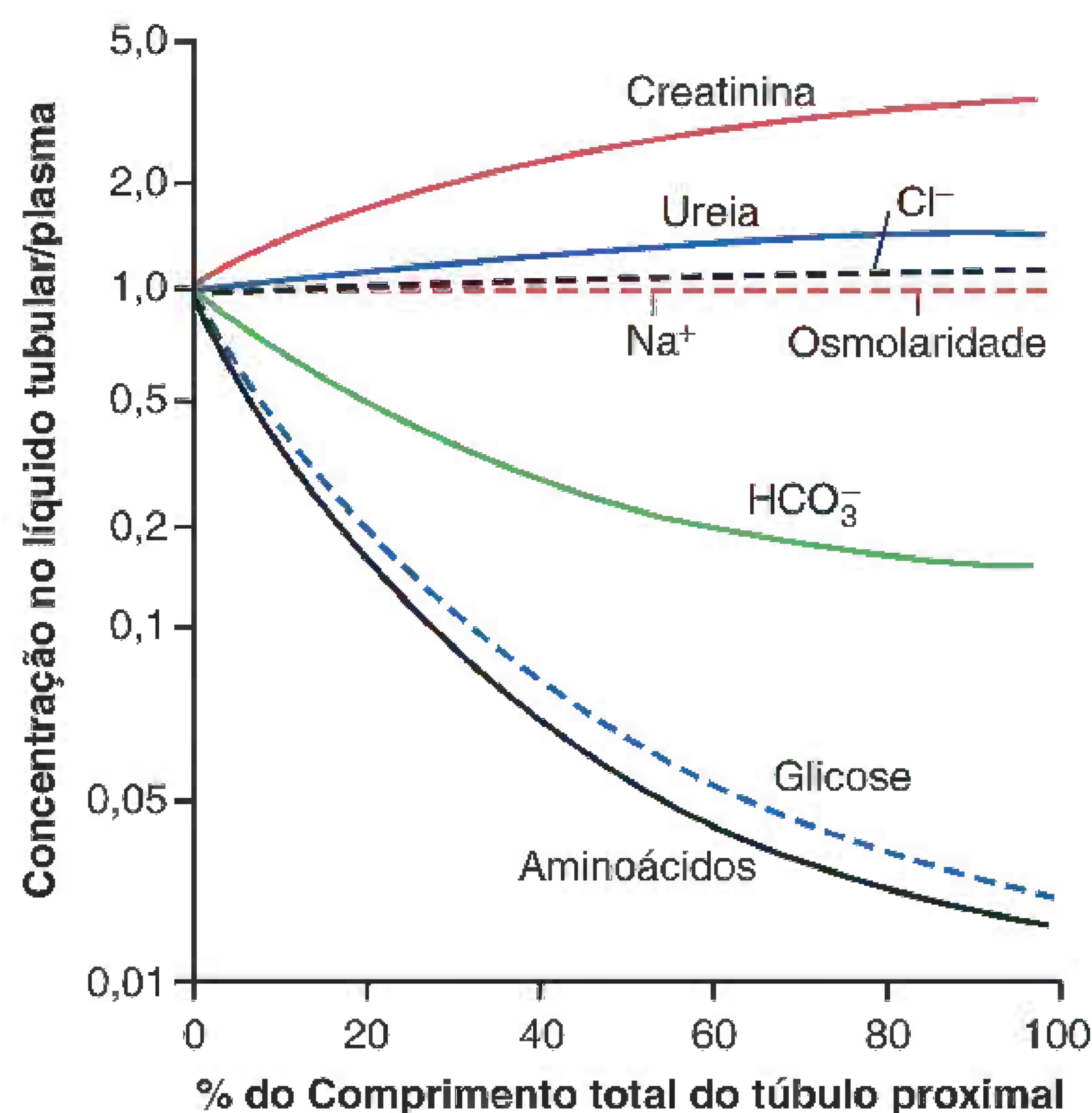



**Figura 27-7** Alterações nas concentrações de diferentes substâncias no líquido tubular ao longo do túbulo proximal convoluto em relação às concentrações dessas substâncias no plasma e no filtrado glomerular. O valor de 1,0 indica que a concentração da substância no líquido tubular é a mesma que a concentração no plasma. Valores abaixo de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida mais avidamente do que a água, enquanto valores acima de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida em menor grau do que a água, ou que é secretada nos túbulos.

**Secreção de Ácidos e Bases Orgânicos pelo Túbulo Proximal.** O túbulo proximal também é local importante para secreção de ácidos e bases orgânicos, como *sais biliares, oxalato, urato* e *catecolaminas.* Muitas dessas substâncias são produtos finais do metabolismo, e devem ser removidas rapidamente do corpo. A *secreção* dessas substâncias no túbulo proximal, mais a *filtração* para o túbulo proximal, pelos capilares glomerulares, e a ausência quase total de reabsorção pelos túbulos, combinadas, contribuem para a rápida excreção dessas substâncias na urina.

Além dos produtos finais do metabolismo, os rins secretam muitos fármacos ou toxinas potencialmente danosos diretamente através das células tubulares para o lúmen tubular, e depuram com rapidez essas substâncias do sangue. No caso de certos fármacos, como penicilina e salicilatos, a depuração rápida pelos rins cria problema para a manutenção de concentração terapeuticamente eficaz do fármaco.

Outro composto, secretado rapidamente pelo túbulo proximal, é o ácido paramino-hipúrico (PAH). O PAH é secretado tão rapidamente que a pessoa média pode depurar cerca de 90% do PAH do plasma, que flui pelos rins, e excretá-lo na urina. Por isso, a intensidade de depuração de PAH pode ser usada para estimar o fluxo plasmático renal, como discutido adiante.

## Transporte de Soluto e de Água na Alça de Henle

A alça de Henle consiste em três segmentos funcionalmente distintos: o *segmento descendente fino*, o *segmento ascendente fino* e o *segmento ascendente espesso*. Os segmentos descendente fino e ascendente fino, como seus nomes denotam, têm membranas epiteliais finas, sem bordas em escova, poucas mitocôndrias e níveis mínimos de atividade metabólica (Fig. 27-8).

A porção descendente do segmento fino é muito permeável à água e moderadamente permeável à maioria dos solutos, incluindo ureia e sódio. A função desse segmento do néfron é principalmente permitir a difusão simples de substâncias através de suas paredes. Cerca de 20% da água filtrada é reabsorvida na alça de Henle e quase toda ocorre no componente descendente fino. O componente ascendente, incluindo tanto a porção fina quanto a espessa é praticamente impermeável à água, característica importante para a concentração da urina.

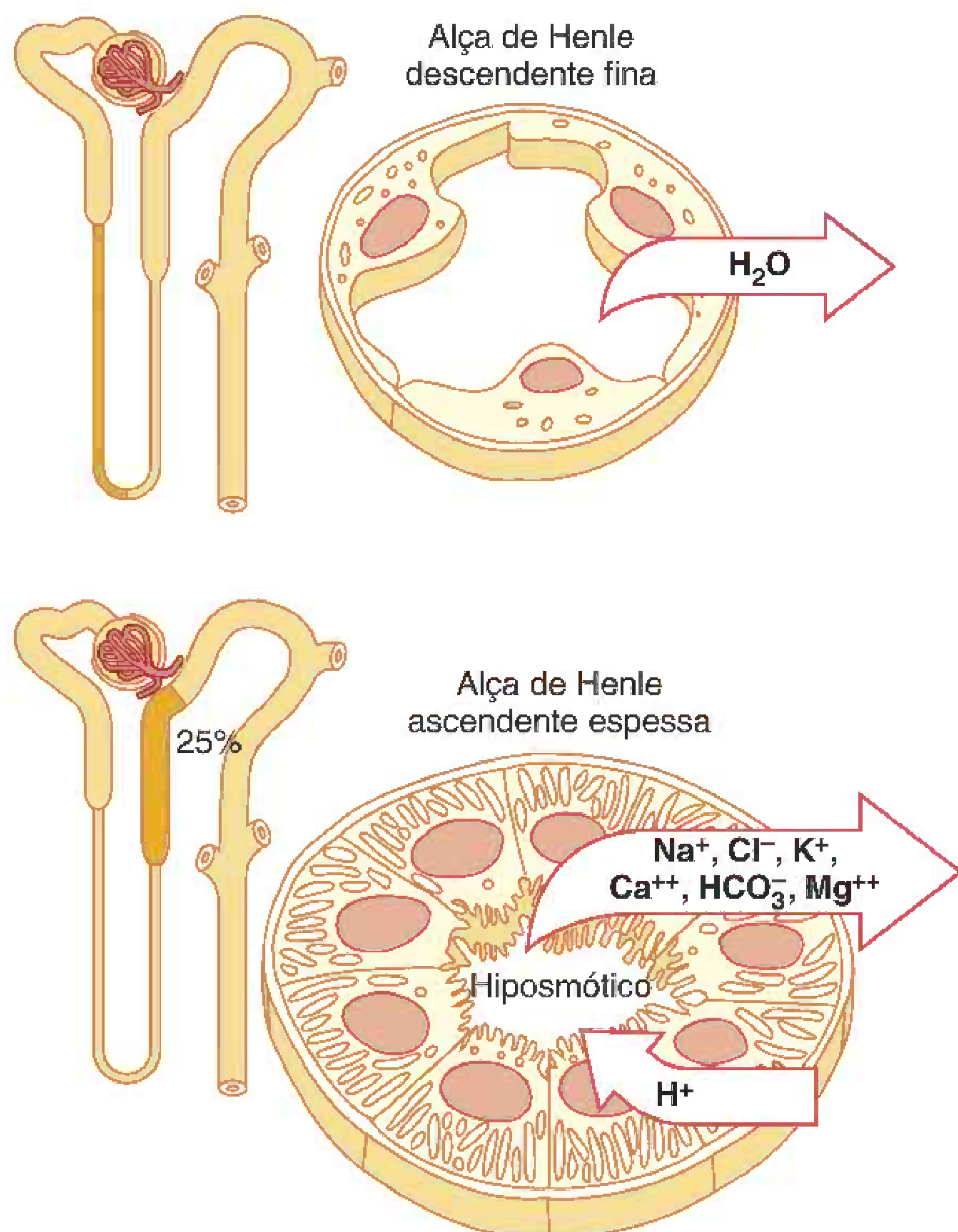



**Figura 27-8** Ultraestrutura celular e características do transporte da alça de Henle descendente fina (*acima*) e do segmento ascendente espesso da alça de Henle (*embaixo*). A parte descendente do segmento fino da alça de Henle é altamente permeável à água e moderadamente permeável à maioria dos solutos, mas tem poucas mitocôndrias e pouca ou nenhuma reabsorção ativa. O componente ascendente espesso da alça de Henle reabsorve cerca de 25% das cargas filtradas de sódio, cloreto e potássio, além de grandes quantidades de cálcio, bicarbonato e magnésio. Esse segmento também secreta íons hidrogênio para o lúmen tubular.

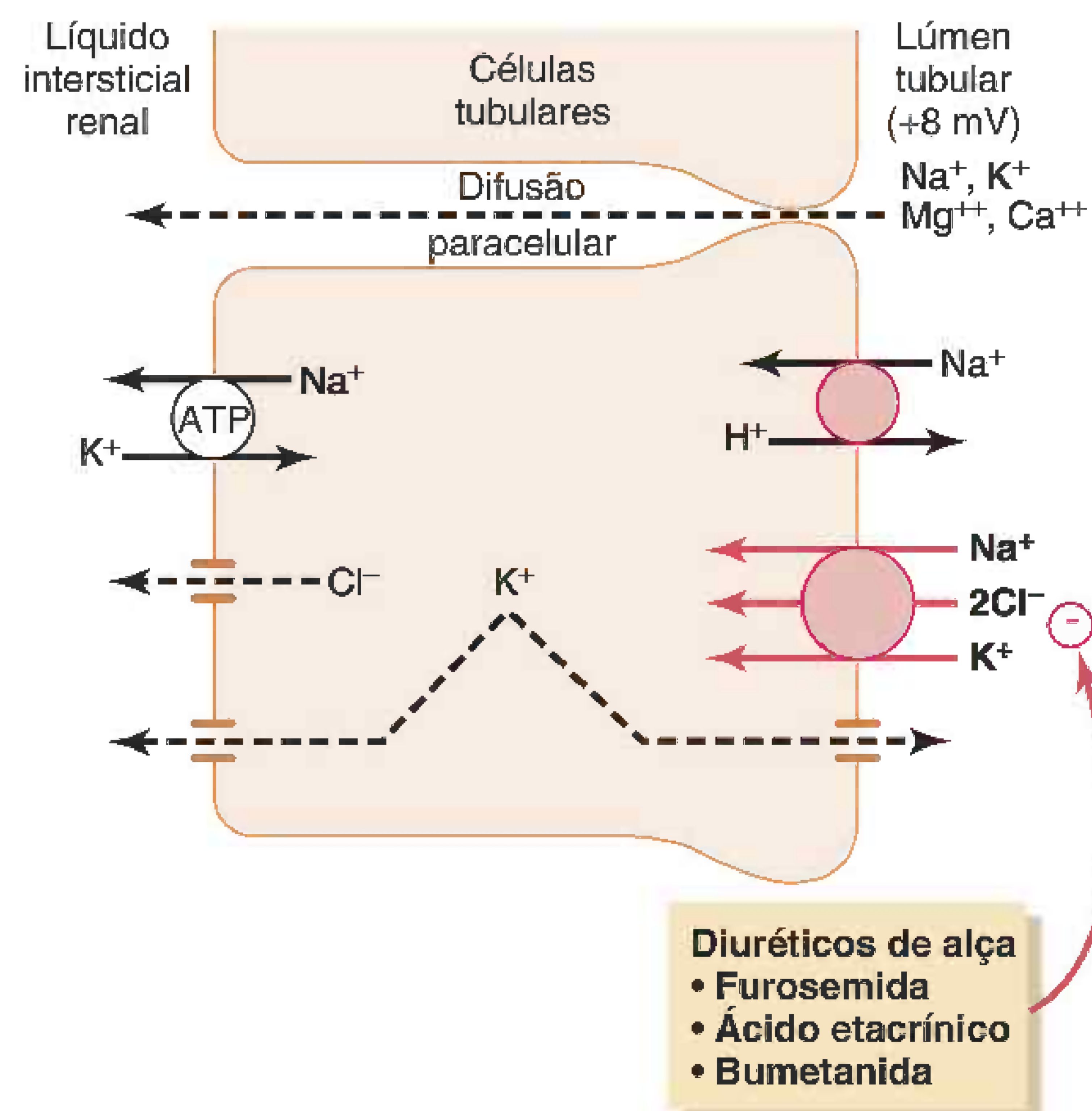



**Figura 27-9** Mecanismos de transporte de sódio, cloreto e potássio na alça de Henle ascendente espessa. A bomba de sódio-potássio ATPase, na membrana basolateral celular, mantém a concentração intracelular de sódio baixa e o potencial elétrico negativo na célula. O cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio na membrana luminal transporta esses três íons do lúmen tubular para as células, usando a energia potencial liberada por difusão de sódio a favor do gradiente eletroquímico para as células. O sódio também é transportado para dentro da célula tubular por contratransporte de sódio-hidrogênio. A carga positiva (+8 mV) do lúmen tubular em relação ao líquido intersticial força cátions, como $Mg^{++}$ e $Ca^{++}$, a se difundirem do lúmen para o líquido intersticial por meio da via paracelular.

O segmento espesso da alça de Henle que se inicia em torno da metade do componente ascendente tem células epiteliais espessas que apresentam alta atividade metabólica e são capazes de reabsorção ativa de sódio, cloreto e potássio (Fig. 27-8). Cerca de 25% das cargas filtradas de sódio, cloreto e potássio são reabsorvidos na alça de Henle, a maior parte no componente ascendente espesso. Quantidades consideráveis de outros íons, como cálcio, bicarbonato e magnésio, também são reabsorvidas na alça de Henle ascendente espessa. O segmento fino do componente ascendente tem capacidade de reabsorção bem menor que a do segmento espesso, e o componente descendente fino não reabsorve quantidades significativas de nenhum desses solutos.

Componente importante da reabsorção de soluto, no componente ascendente espesso, é a bomba sódio-potássio ATPase nas membranas basolaterais da célula epitelial. Da mesma forma que no túbulo proximal, a reabsorção de outros solutos no segmento espesso da alça de Henle ascendente está intimamente ligada à capacidade de reabsorção da bomba sódio-potássio ATPase, que mantém baixa concentração intracelular de sódio. A baixa concentração intracelular de sódio, por sua vez, produz gradiente favorável para a movimentação de sódio do líquido tubular para a célula. *Na alça ascendente espessa, a movimentação de sódio através da membrana luminal é mediada essencialmente por cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio* (Fig. 27-9). Essa proteína cotransportadora da membrana luminal usa a energia potencial, liberada pela difusão de sódio para a célula, para conduzir a reabsorção de potássio para a célula contra o gradiente de concentração.

O componente ascendente espesso da alça de Henle é o local de ação dos potentes diuréticos *"de alça", furosemida, ácido etacrínico* e *bumetanida*, que inibem a ação do cotransportador de sódio, 2-cloreto, potássio. Esses diuréticos são discutidos no Capítulo 31.

O componente ascendente espesso também tem mecanismo de contratransporte de sódio e hidrogênio, em sua membrana celular luminal, que medeia a reabsorção de sódio e a secreção de hidrogênio nesse segmento (Fig. 27-9).

Também ocorre reabsorção paracelular significativa de cátions, como $Mg^{++}$, $Ca^{++}$, $Na^+$ e $K^+$, no componente ascendente espesso, devido à carga ligeiramente positiva do lúmen tubular em relação ao líquido intersticial.

Embora o cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio mova quantidades iguais de cátions e ânions para dentro da célula, existe discreto retrovazamento de íons potássio para o lúmen, criando carga positiva de cerca de +8 milivolts no lúmen tubular. Essa carga positiva faz com que cátions como $Mg^{++}$ e $Ca^{++}$ se difundam do lúmen tubular, pelo espaço paracelular, para o líquido intersticial.

*O segmento espesso da alça de Henle ascendente é praticamente impermeável à água.* Portanto, a maior parte da água que chega a esse segmento permanece no túbulo, apesar da reabsorção de grandes quantidades de soluto. O líquido tubular no componente ascendente se torna muito diluído à medida que flui em direção ao túbulo distal, característica importante para permitir que os rins diluam ou concentrem a urina sob condições diferentes, como discutimos com mais detalhes no Capítulo 28.

## Túbulo Distal

O segmento espesso do componente ascendente da alça de Henle se esvazia no *túbulo distal*. A primeira porção do túbulo distal forma a *macula densa*, um grupo de células epiteliais agrupadas compactamente, que é parte do *complexo justaglomerular* e fornece controle por *feedback* da FG e do fluxo sanguíneo no mesmo néfron.

A porção seguinte do túbulo distal é muito convoluta e tem muitas das características de reabsorção do segmento espesso do componente ascendente da alça de Henle; ou seja, ela reabsorve avidamente a maioria dos íons, incluindo sódio, potássio e cloreto, mas é praticamente impermeável à água e à ureia. Por essa razão, é chamada *segmento de diluidor*, porque também dilui o líquido tubular.

Aproximadamente 5% da carga filtrada de cloreto de sódio são reabsorvidos no túbulo distal inicial. O *cotransportador sódio-cloreto* move cloreto de sódio do lúmen tubular para a célula, e a bomba sódio-potássio ATPase transporta sódio para fora da célula através da membrana basolateral (Fig. 27-10). O cloreto se difunde para fora da célula em direção ao líquido intersticial renal pelos canais de cloreto na membrana basolateral.

Os *diuréticos tiazidíacos*, que são muito usados para o tratamento de distúrbios como hipertensão e insuficiência cardíaca, inibem o cotransportador de sódio-cloreto.

## Túbulo Distal Final e Túbulo Coletor Cortical

A segunda metade do túbulo distal e o túbulo coletor cortical subsequente têm características funcionais similares. Anatomicamente, são compostos por dois tipos distintos de células, *as células principais* e *as células intercaladas* (Fig. 27-11). As células principais reabsorvem sódio e água do lúmen e secretam íons potássio para o lúmen. As células intercaladas reabsorvem íons potássio e secretam íons hidrogênio para o lúmen tubular.

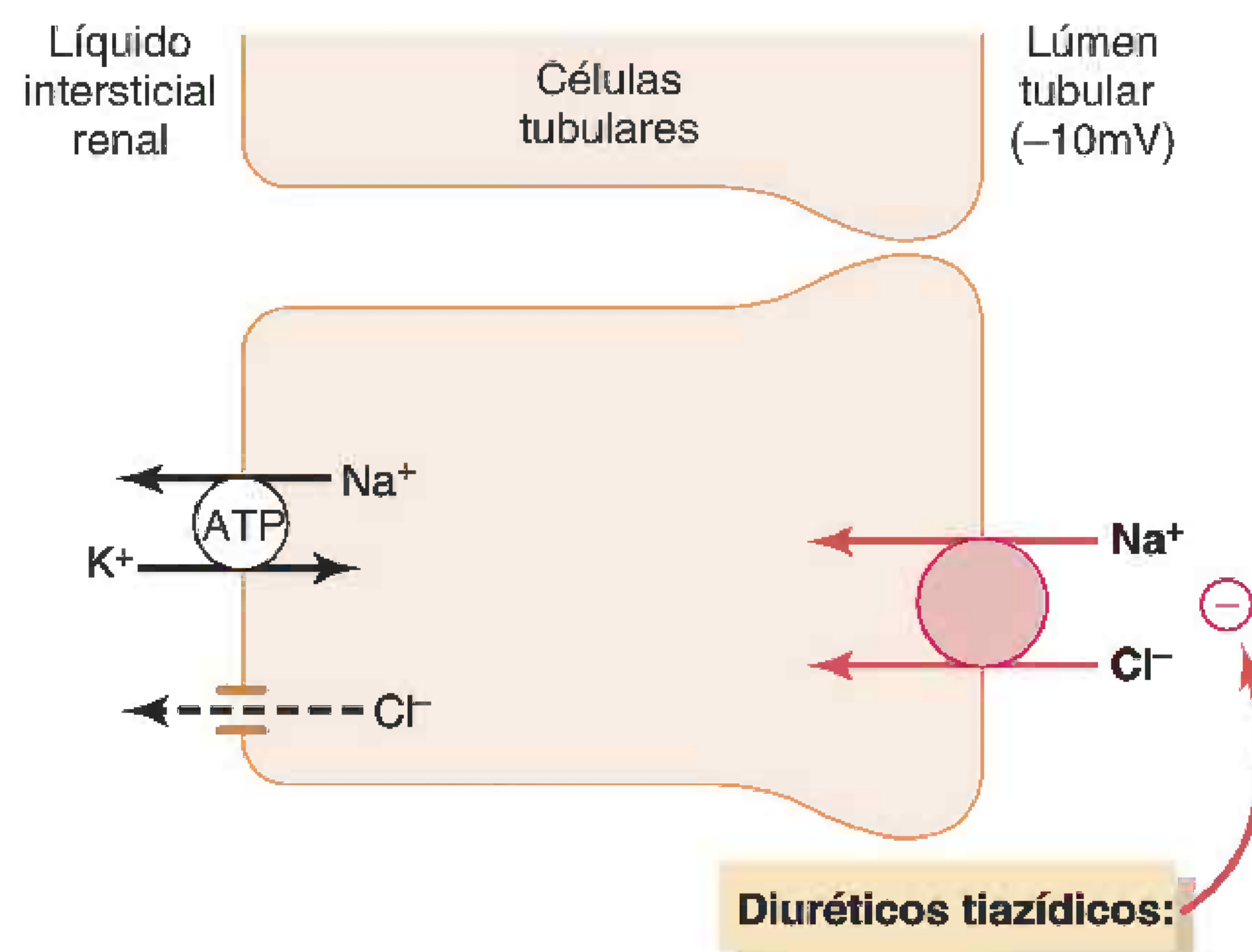



**Figura 27-10** Mecanismo de transporte de cloreto de sódio no início do túbulo distal. Sódio e cloreto são transportados do lúmen tubular para a célula por cotransportador que é inibido por diuréticos tiazídicos. O sódio é bombeado para fora da célula pela bomba sódio-potássio ATPase e o cloreto se difunde para o líquido intersticial por canais para cloreto.

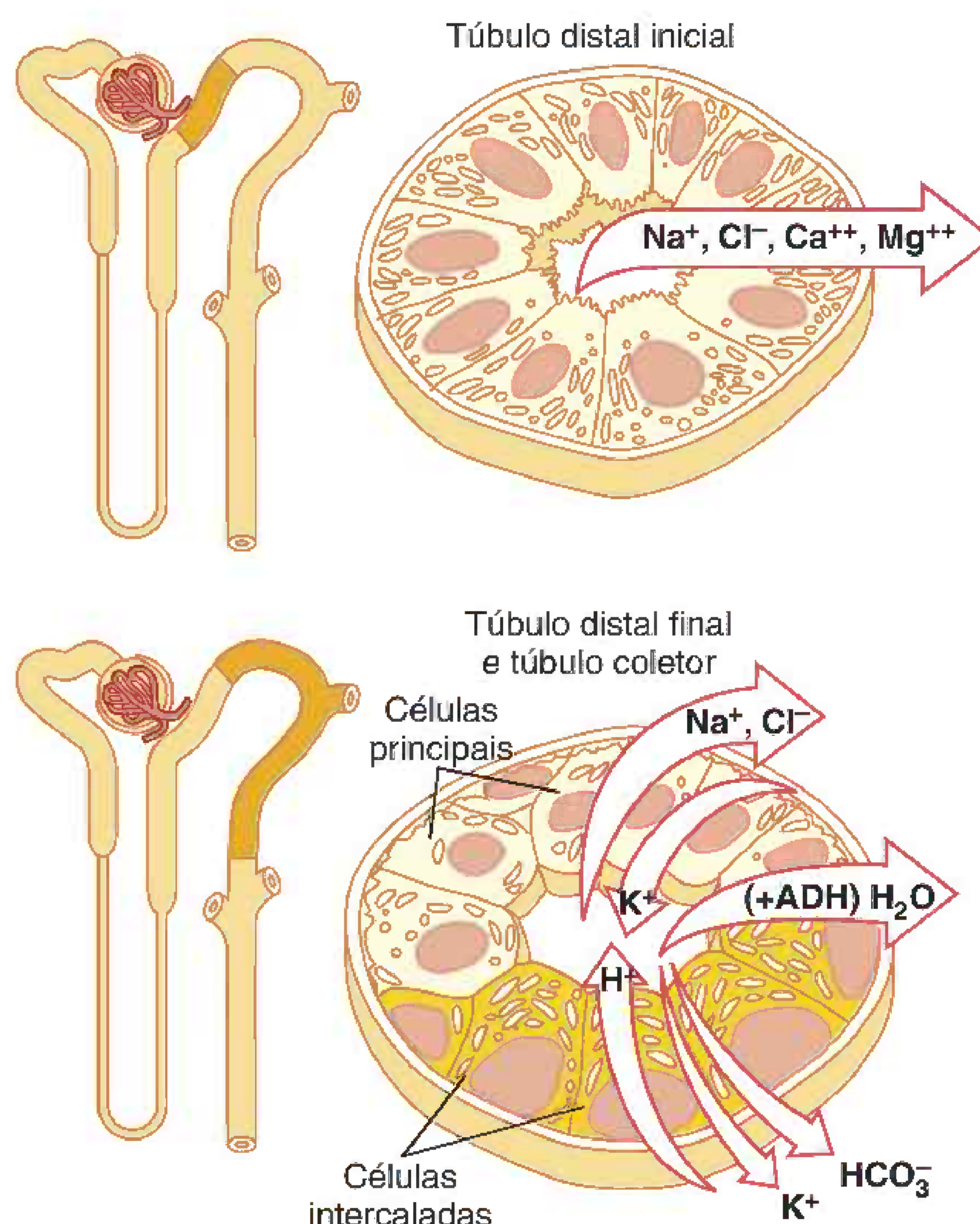



**Figura 27-11** Ultraestrutura celular e características do transporte da parte inicial e final do túbulo distal e do túbulo coletor. O túbulo distal inicial tem muitas características da alça de Henle ascendente espessa, e reabsorve sódio, cloreto, cálcio e magnésio, mas é praticamente impermeável à água e à ureia. Os túbulos distais finais e os túbulos coletores corticais são compostos de dois tipos distintos de célula, as ***células principais*** e as ***células intercaladas***. As células principais reabsorvem sódio do lúmen e secretam íons potássio para o lúmen. As células intercaladas reabsorvem íons potássio e bicarbonato do lúmen e secretam íons hidrogênio no lúmen. A reabsorção de água desse segmento tubular é controlada pela concentração do ***hormônio antidiurético***.

**As Células Principais Reabsorvem Sódio e Secretam Potássio.** A *reabsorção* de sódio e a *secreção* de potássio, pelas células principais, dependem da atividade da bomba de sódio-potássio ATPase na membrana basolateral de cada célula (Fig. 27-12). Essa bomba mantém a baixa concentração de sódio dentro da célula e, portanto, favorece a difusão de sódio para a célula, através de canais especiais. A secreção de potássio por essas células do sangue para o lúmen tubular envolve duas etapas: (1) o potássio entra na célula por ação da bomba de sódio-potássio ATPase, que mantém concentração intracelular elevada de potássio e, então, (2) uma vez na célula, o potássio se difunde, a favor de seu gradiente de concentração, através da membrana luminal para o líquido tubular.

As células principais são os locais de ação primária dos *diuréticos poupadores de potássio*, incluindo espironolactona, eplerenona, amilorida e triantereno. A *espironolactona* e a *eplerenona* são antagonistas de receptor de mineralocorticoides que competem com a aldosterona por sítios no receptor nas células principais, inibindo desse modo os efeitos estimulantes da aldosterona sobre a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. A *amilorida* e o *triantereno* são bloqueadores do canal de sódio que inibem diretamente a entrada de sódio pelos canais de sódio nas membranas luminais, e portanto reduzem a quantidade de sódio que pode ser transportada, através das membranas basolaterais, pela bomba de sódio-potássio ATPase. Isto por sua vez diminui o transporte de potássio para as células e, em última análise, reduz a secreção de potássio para o líquido tubular. Por essa razão, os bloqueadores do canal de sódio, bem como os antagonistas da aldosterona, diminuem a excreção urinária de potássio e atuam como diuréticos poupadores de potássio.

CARREGANDO PÁGINA: 100%

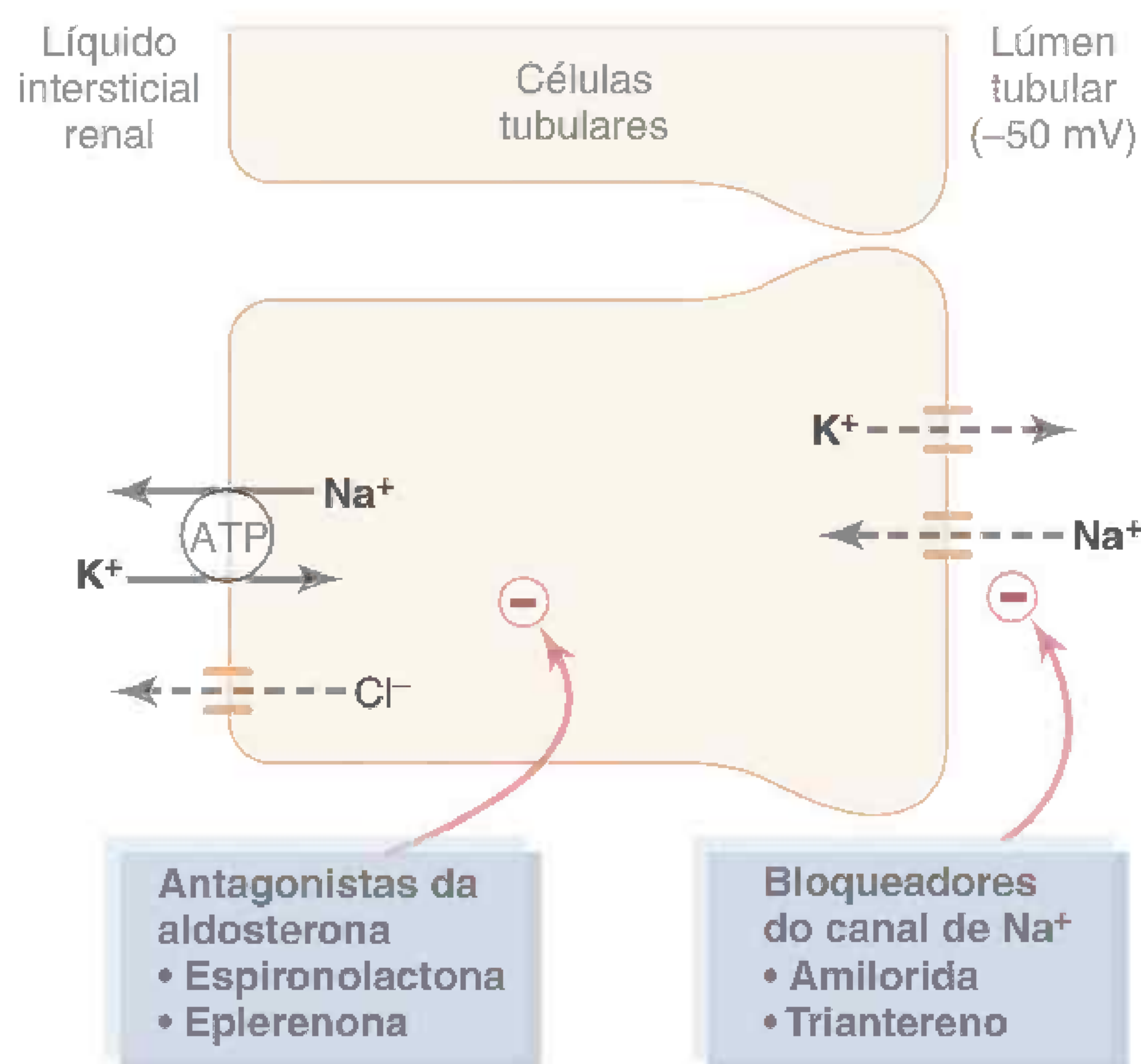



**Figura 27-12** Mecanismo de reabsorção do cloreto de sódio e da secreção de potássio, no final dos túbulos distais e nos túbulos coletores corticais. Sódio entra na célula por canais especiais e é transportado para fora da célula pela bomba sódio-potássio ATPase. Os antagonistas da aldosterona competem com a aldosterona pelos locais de ligação na célula e, portanto, inibem os efeitos da aldosterona de estimular a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. Bloqueadores do canal de sódio inibem, diretamente, a entrada de sódio nos canais de sódio.

**As Células Intercaladas Secretam Hidrogênio e Reabsorvem Íons Bicarbonato e Potássio.** A secreção do íon hidrogênio pelas células intercaladas é mediada por transportador de hidrogênio-ATPase. Ocorre geração de íons hidrogênio nessa célula pela ação da anidrase carbônica sobre a água e dióxido de carbono, para formar ácido carbônico que, então, se dissocia em íons hidrogênio e íons bicarbonato. Os íons hidrogênio são então secretados para o lúmen tubular e, para cada íon hidrogênio secretado, um íon bicarbonato fica disponível para a reabsorção através da membrana basolateral. Discussão mais detalhada desse mecanismo é apresentada no Capítulo 30. As células intercaladas também podem reabsorver íons potássio.

As características funcionais do *túbulo distal final* e do *túbulo coletor cortical* podem ser resumidas da seguinte forma:

1. As membranas dos túbulos de ambos os segmentos são quase completamente impermeáveis à ureia, similar ao segmento de diluição do túbulo distal inicial; dessa forma, quase toda a ureia que entra nesses segmentos os percorre para chegar e penetra no ducto coletor, de onde é excretada na urina, embora ocorra alguma reabsorção de ureia nos ductos coletores medulares.
2. Os segmentos, tanto do túbulo distal final quanto do túbulo coletor cortical, reabsorvem íons sódio, e a intensidade dessa reabsorção é controlada por hormônios, especialmente pela aldosterona. Ao mesmo tempo, esses segmentos secretam íons potássio do sangue dos capilares peritubulares para o lúmen tubular, processo que também é controlado pela aldosterona e por outros fatores, como a concentração de íons potássio nos líquidos corporais.
3. As *células intercaladas* desses segmentos do néfron secretam intensamente íons hidrogênio por mecanismo ativo *hidrogênio-ATPase*. Esse processo é diferente da secreção ativa secundária de íons hidrogênio pelo túbulo proximal, pois é capaz de secretar íons hidrogênio contra grande gradiente de concentração, de até 1.000 para 1. Isso ocorre em contraste com o gradiente relativamente pequeno (quatro a 10 vezes) dos íons hidrogênio que pode ser obtido por secreção ativa secundária no túbulo proximal. Dessa forma, as células intercaladas desempenham papel fundamental na regulação acidobásica dos líquidos corporais.
4. A permeabilidade do túbulo distal final e do ducto coletor cortical à água é controlada pela concentração de *ADH*, que também é conhecido como *vasopressina*; com níveis elevados de ADH, esses segmentos tubulares são permeáveis à água mas, na sua ausência, são praticamente impermeáveis. Essa característica especial representa mecanismo importante para o controle do grau de diluição ou da concentração da urina.

## Ducto Coletor Medular

Embora os ductos coletores medulares reabsorvam menos de 10% da água e do sódio filtrados, eles são o local final para o processamento da urina, e portanto têm papel extremamente importante na determinação da quantidade final do débito urinário de água e de solutos.

As células epiteliais dos ductos coletores têm forma aproximadamente cuboide, com superfícies lisas e relativamente poucas mitocôndrias (Fig. 27-13). As características especiais desse segmento tubular são as seguintes:

1. A permeabilidade do ducto coletor medular à água é controlada pelo nível do ADH. Com níveis elevados de ADH, a água é absorvida avidamente para o interstício medular, reduzindo dessa forma o volume urinário e concentrando a maioria dos solutos na urina.
2. Diferentemente do túbulo coletor cortical, o ducto coletor medular é permeável à ureia e existem *transportadores de ureia* especiais que facilitam a difusão da ureia, através da membrana luminal e basolateral. Portanto, parte da ureia tubular é reabsorvida para o interstício medular, ajudando a elevar a osmolaridade nessa região dos rins e contribuindo para a capacidade global dos rins para formar urina concentrada. Isso é discutido no Capítulo 28.
3. O ducto coletor medular é capaz de secretar íons hidrogênio contra grande gradiente de concentração, como também ocorre no túbulo coletor cortical. Dessa forma, o ducto coletor medular também desempenha papel fundamental na regulação do equilíbrio acidobásico.

## Resumo das Concentrações de Diferentes Solutos nos Diferentes Segmentos Tubulares

O que determina se um soluto será concentrado no líquido tubular é o grau relativo da reabsorção desse soluto *versus* a reabsorção de água. Se porcentagem maior de água for reabsorvida, a substância fica mais concentrada; se porcentagem maior do soluto for reabsorvida, a substância fica mais diluída.

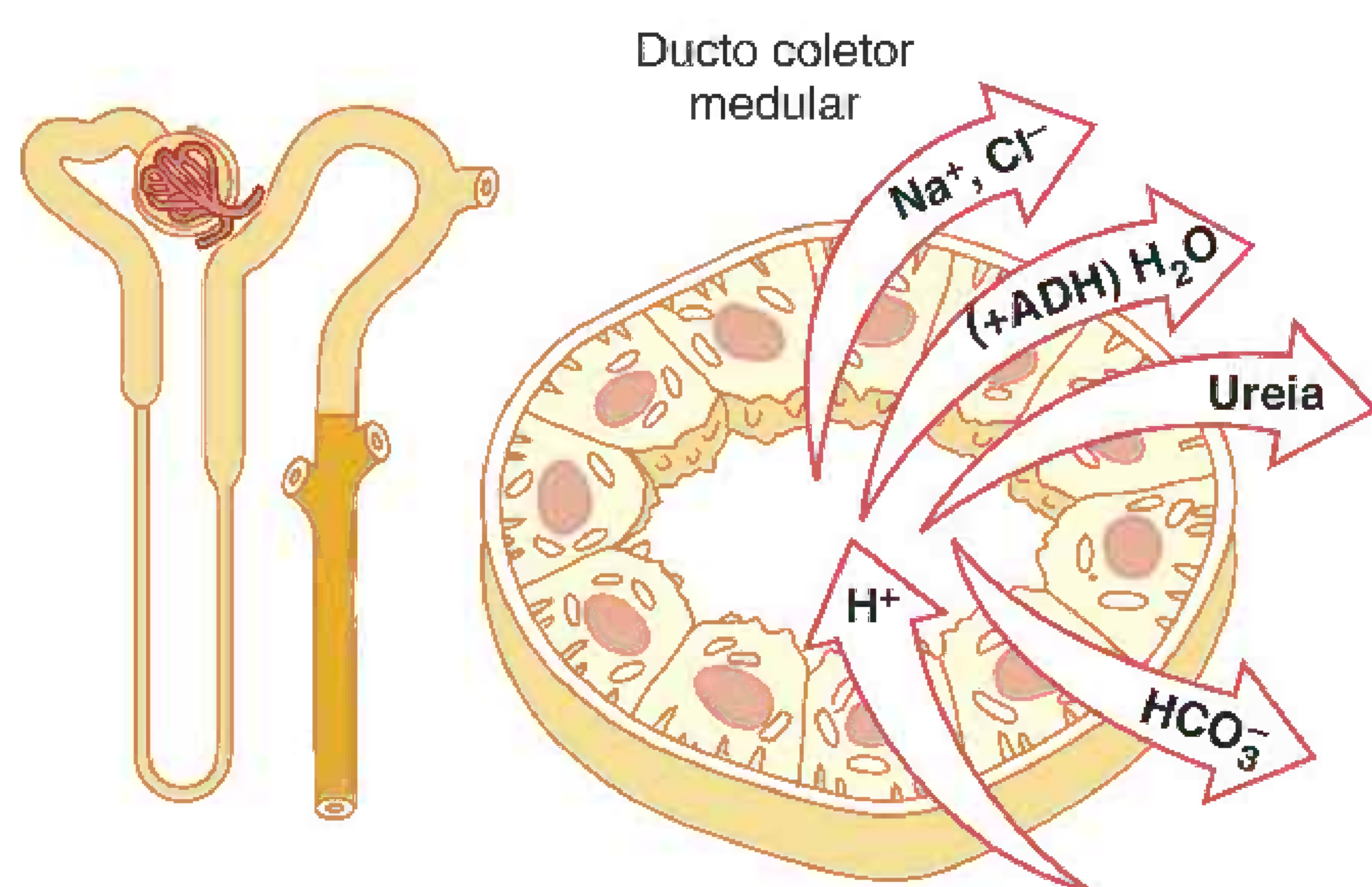



**Figura 27-13** Ultraestrutura celular e características do transporte do ducto coletor medular. Os ductos coletores medulares reabsorvem ativamente sódio e secretam íons hidrogênio e são permeáveis à ureia, que é reabsorvida nestes segmentos tubulares. A reabsorção de água nos ductos coletores medulares é controlada pela concentração de hormônio e antidiurético.

A Figura 27-14 mostra o grau de concentração de várias substâncias nos diferentes segmentos tubulares. Todos os valores nessa figura representam a concentração do líquido tubular dividida pela concentração plasmática da substância. Presumindo-se que a concentração plasmática da substância seja constante, qualquer alteração na proporção de concentração no líquido tubular/plasma reflete alterações na concentração do líquido tubular.

À medida que o filtrado se move ao longo do sistema tubular, a concentração cresce progressivamente até mais de 1,0, caso seja reabsorvida mais água do que soluto, ou caso tenha havido secreção efetiva do soluto para o líquido tubular. Caso a proporção da concentração fique progressivamente menor que 1,0, isso significa que foi reabsorvido, relativamente, mais soluto do que água.

As substâncias representadas no topo da Figura 27-14, como a creatinina, ficam muito concentradas na urina. Em geral, essas substâncias não são necessárias ao corpo, e os rins se adaptaram para reabsorvê-las apenas ligeiramente ou não reabsorvê-las, ou até mesmo secretá-las para os túbulos, excretando dessa forma grandes quantidades na urina. Inversamente, as substâncias representadas na base da figura, como glicose e aminoácidos, são todas altamente reabsorvidas; todas elas são substâncias

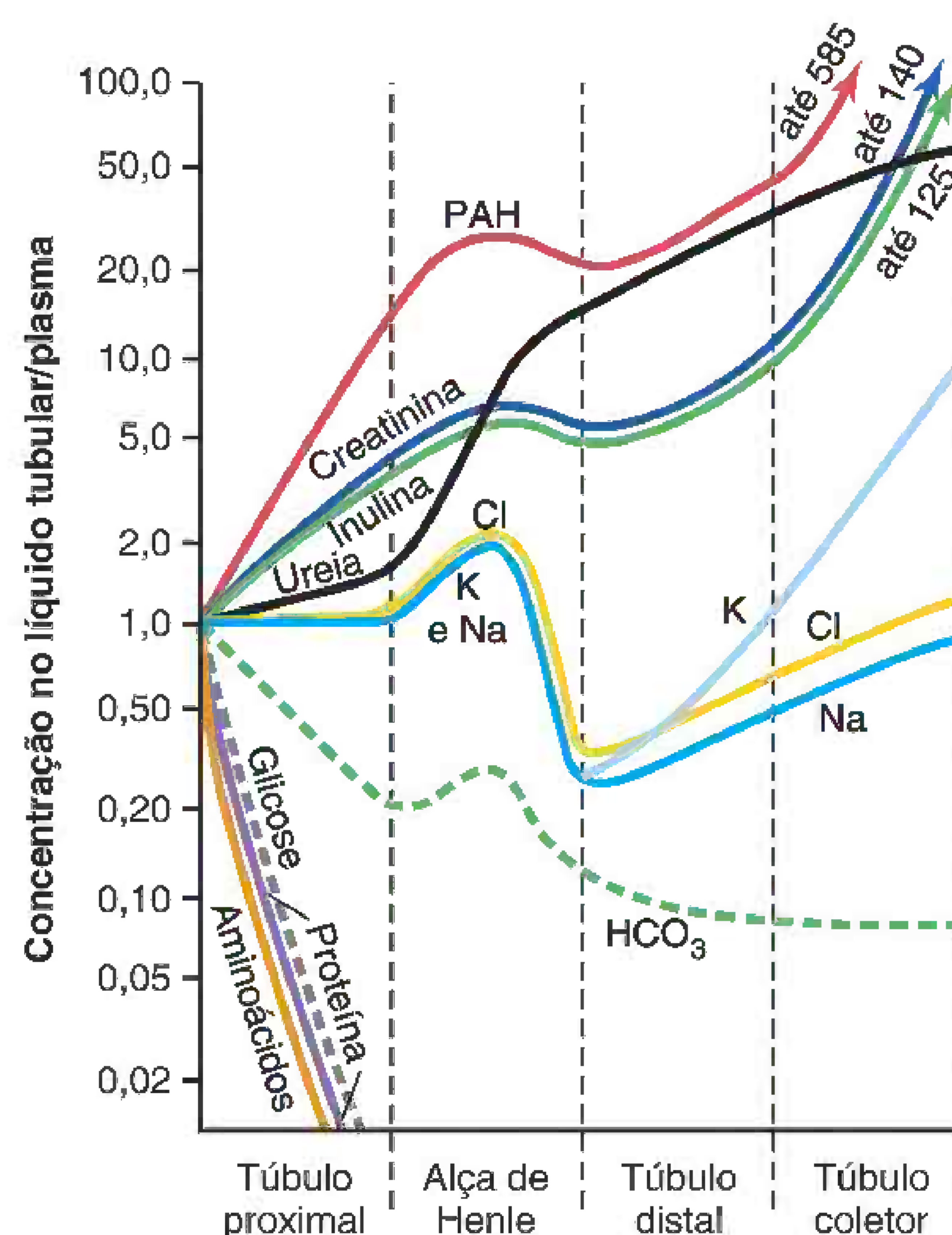



**Figura 27-14** Alterações nas concentrações médias de diferentes substâncias em diferentes pontos no sistema tubular renal, em relação à concentração da substância no plasma e no filtrado glomerular. O valor de 1,0 indica que a concentração da substância no líquido tubular é a mesma que a concentração de substância no plasma. Valores abaixo de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida mais avidamente do que a água, enquanto valores acima de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida em menor grau do que a água, ou que é secretada nos túbulos.

que o corpo precisa conservar, e quase nenhuma delas é perdida na urina.

**A Proporção Entre as Concentrações de Inulina no Líquido Tubular/Plasma Pode ser Usada para Medir a Reabsorção de Água pelos Túbulos Renais.** A inulina, polissacarídeo usado para medir a FG, não é absorvida ou secretada pelos túbulos renais. Alterações da concentração de inulina em diferentes pontos ao longo do túbulo renal, portanto, refletem mudanças na quantidade de água presente no líquido tubular.

Por exemplo, a proporção entre as concentrações no líquido tubular/plasma para a inulina aumenta até cerca de 3,0 no final dos túbulos proximais, indicando que a concentração de inulina no líquido tubular é três vezes maior do que no plasma e no filtrado glomerular. Como a inulina não é secretada ou reabsorvida dos túbulos, proporção da concentração no líquido tubular/plasma de 3,0 significa que apenas um terço da água que foi filtrada permanece no túbulo renal, e que dois terços da água filtrada são reabsorvidos à medida que o líquido passa pelo túbulo proximal. Ao final dos ductos coletores, a proporção da concentração líquido tubular/plasma de inulina aumenta até cerca de 125 (Fig. 27-14), indicando que apenas 1/125 da água filtrada permanece no túbulo, e que mais de 99% foram reabsorvidos.

## Regulação da Reabsorção Tubular

Considerando que é essencial manter o equilíbrio preciso entre reabsorção tubular e filtração glomerular, existem múltiplos mecanismos de controle nervosos, hormonais e locais que regulam a reabsorção tubular, da mesma forma que também existem para o controle da filtração glomerular. Característica importante da reabsorção tubular é que a reabsorção de alguns solutos pode ser regulada, independentemente de outros, em especial por meio de mecanismos hormonais de controle.

### Balanço Glomerulotubular — A Capacidade dos Túbulos de Aumentar a Intensidade de Reabsorção em Resposta à Carga Tubular Aumentada

Um dos mecanismos mais básicos para o controle da reabsorção tubular é a capacidade intrínseca dos túbulos de aumentar sua intensidade de reabsorção em resposta a aumento da carga tubular (influxo tubular aumentado). Esse fenômeno é denominado *balanço glomerulotubular*. Por exemplo, se a FG é aumentada de 125 mL/min para 150 mL/min, a intensidade absoluta da reabsorção tubular proximal também aumenta de cerca de 81 mL/min (65% da FG) para cerca de 97,5 mL/min (65% da FG). Dessa forma, o balanço glomerulotubular refere-se ao fato de que a intensidade total de reabsorção aumenta à medida que a carga filtrada aumenta, muito embora a porcentagem da FG reabsorvida no túbulo proximal permaneça relativamente constante, em cerca de 65%.

Algum grau de balanço glomerulotubular também ocorre em outros segmentos tubulares, especialmente, na alça de Henle. Os mecanismos precisos responsáveis por isso não são totalmente compreendidos, mas podem ocorrer parcialmente por alterações nas forças físicas, no túbulo e no interstício renal circunjacente, como discutido adiante. É evidente que os mecanismos para o balanço glomerulotubular podem ocorrer independentemente de hormônios, e podem ser demonstrados em rins completamente isolados ou até mesmo em segmentos tubulares proximais totalmente isolados.

A importância do balanço glomerulotubular é que ele auxilia a evitar a sobrecarga dos segmentos tubulares distais, quando a FG aumenta. O balanço glomerulotubular atua como segunda linha de defesa para amortecer os efeitos das alterações espontâneas na FG sobre o débito urinário (a primeira linha de defesa, discutida antes, inclui os mecanismos autorreguladores renais, especialmente o *feedback* tubuloglomerular, que ajuda a evitar alterações na FG). Trabalhando em conjunto, os mecanismos autorreguladores e os do balanço glomerulotubular evitam grandes alterações do fluxo de líquido nos túbulos distais, quando a pressão arterial se altera, ou quando ocorrem outros distúrbios que, de outra forma, iriam interferir na manutenção da homeostasia de sódio e de volume.

### Forças Físicas do Líquido Capilar Peritubular e Intersticial Renal

Forças hidrostáticas e coloidosmóticas controlam a reabsorção, ao longo dos capilares peritubulares, da mesma forma que essas forças físicas controlam a filtração nos capilares glomerulares. Alterações da reabsorção capilar peritubular podem, por sua vez, influenciar as pressões hidrostáticas e coloidosmóticas do interstício renal e, em última análise, a reabsorção de água e de solutos pelos túbulos renais.

**Valores Normais para as Forças Físicas e de Reabsorção.** À medida que o filtrado glomerular passa pelos túbulos renais, mais de 99% da água e a maioria dos solutos são, normalmente, reabsorvidos. Líquido e eletrólitos são reabsorvidos dos túbulos para o interstício renal, e aí para os capilares peritubulares. A intensidade normal de reabsorção dos capilares peritubulares é de cerca de 124 mL/min.

A reabsorção pelos capilares peritubulares pode ser calculada como:

$$\text{Reabsorção} = K_f \times \text{Força efetiva de reabsorção}$$

A força líquida de reabsorção representa a soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas que podem tanto favorecer quanto se opor à reabsorção pelos capilares peritubulares. Essas forças incluem (1) pressão hidrostática dos capilares peritubulares (pressão hidrostática peritubular [$P_c$]), que se opõe à reabsorção; (2) pressão hidrostática no interstício renal ($P_{if}$) fora dos capilares,

que favorece a reabsorção; (3) pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas, nos capilares peritubulares ($\pi_c$), que favorece a reabsorção; e (4) pressão coloidosmótica das proteínas no interstício renal ($\pi_{if}$), que se opõe à reabsorção.

A Figura 27-15 mostra as forças normais aproximadas que favorecem e se opõem à reabsorção peritubular. Uma vez que a pressão normal dos capilares peritubulares é em média cerca de 13 mmHg e a pressão hidrostática do líquido intersticial renal é em média de 6 mmHg, existe gradiente positivo de pressão hidrostática do capilar peritubular para o líquido intersticial de cerca de 7 mmHg, que se opõe à reabsorção de líquido. Isso é mais do que contrabalançado pelas pressões coloidosmóticas que favorecem a reabsorção. A pressão coloidosmótica plasmática, que favorece a reabsorção, é de cerca de 32 mmHg, e a pressão coloidosmótica do interstício, que se opõe à reabsorção, é de 15 mmHg, produzindo força efetiva coloidosmótica de cerca de 17 mmHg, que favorece a reabsorção. Subtraindo as forças hidrostáticas efetivas que se opõem à reabsorção (7 mmHg) das forças efetivas coloidosmóticas que favorecem a reabsorção (17 mmHg), gera-se força efetiva de reabsorção de cerca de 10 mmHg. Esse é valor elevado, similar ao encontrado nos capilares glomerulares, mas em direção oposta.

O outro fator que contribui para a alta intensidade de reabsorção de líquido nos capilares peritubulares é o grande coeficiente de filtração ($K_f$), devido à grande condutividade hidráulica e à grande área de superfície dos capilares. Sendo a intensidade de reabsorção normalmente de cerca de 124 mL/min e a pressão de reabsorção resultante de 10 mmHg, $K_f$, normalmente é de cerca de 12,4 mL/min/mmHg.

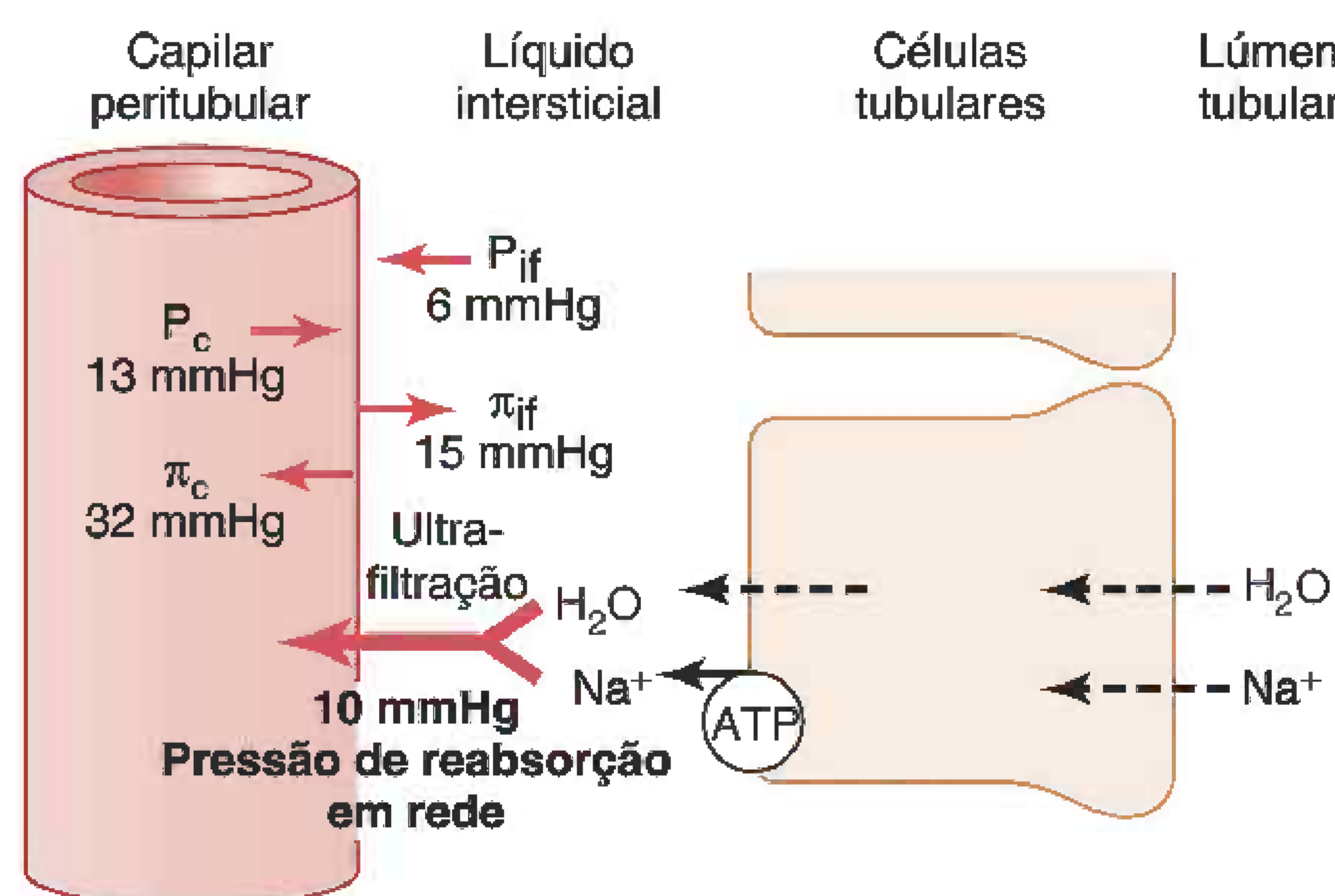



**Figura 27-15** Resumo das forças hidrostáticas e coloidosmóticas que determinam a reabsorção de líquido pelos capilares peritubulares. Os valores numéricos mostrados são estimativas dos valores normais para humanos. A pressão efetiva de reabsorção é, normalmente, de cerca de 10 mmHg, fazendo com que líquido e solutos sejam reabsorvidos para os capilares peritubulares à medida que são transportados através das células tubulares renais. ATP, trifosfato de adenosina; $P_c$, pressão hidrostática dos capilares peritubulares; $P_{if}$, pressão hidrostática do líquido intersticial; $\pi_c$, pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares; $\pi_{if}$, pressão coloidosmótica do líquido intersticial.

**Regulação das Forças Físicas dos Capilares Peritubulares.** Os dois determinantes da reabsorção pelos capilares peritubulares que são influenciados diretamente pelas alterações hemodinâmicas renais são as pressões hidrostáticas e coloidosmóticas dos capilares peritubulares. A *pressão hidrostática dos capilares peritubulares* é influenciada pela *pressão arterial* e pelas *resistências das arteríolas aferentes e eferentes.* (1) Aumentos da pressão arterial tendem a elevar a pressão hidrostática dos capilares peritubulares e a diminuir a intensidade de reabsorção. Esse efeito é amortecido em parte por mecanismos autorreguladores que mantêm o fluxo sanguíneo renal relativamente constante, bem como as pressões hidrostáticas relativamente constantes nos vasos sanguíneos renais. (2) Aumento da resistência das arteríolas aferentes ou eferentes reduz a pressão hidrostática dos capilares peritubulares e tende a aumentar a intensidade de reabsorção. Embora a constrição das arteríolas eferentes aumente a pressão hidrostática capilar glomerular, ela diminui a pressão hidrostática dos capilares peritubulares.

O segundo maior determinante da reabsorção capilar peritubular é a *pressão coloidosmótica* do plasma nesses capilares; o aumento da pressão coloidosmótica aumenta a reabsorção dos capilares peritubulares. *A pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares é determinada*: (1) *pela pressão coloidosmótica plasmática sistêmica*; o aumento da concentração proteica plasmática do sangue sistêmico tende a aumentar a pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares, aumentando dessa forma a reabsorção; e (2) pela *fração de filtração*; quanto maior a fração de filtração, maior a fração de plasma filtrada pelo glomérulo e, consequentemente, mais concentrada fica a proteína plasmática que permanece no capilar. Dessa forma, o aumento da fração de filtração também tende a aumentar a intensidade de reabsorção dos capilares peritubulares. Uma vez que a fração de filtração é definida como a proporção de FG/fluxo plasmático renal, o aumento da fração de filtração pode ocorrer como resultado da FG aumentada ou de fluxo plasmático renal diminuído. Alguns vasoconstritores renais, como a angiotensina II, aumentam a reabsorção dos capilares peritubulares, pela diminuição do fluxo plasmático renal e pelo aumento da fração de filtração, como discutido adiante.

Alterações no $K_f$ dos capilares peritubulares também podem influenciar a reabsorção, pois o $K_f$ é medida da permeabilidade e da área de superfície dos capilares. Aumentos do $K_f$ elevam a reabsorção, enquanto diminuições do $K_f$ reduzem a reabsorção dos capilares peritubulares. $K_f$ permanece relativamente constante na maioria das condições fisiológicas. A Tabela 27-2 resume os fatores que podem influenciar a reabsorção pelos capilares peritubulares.

**Pressões Hidrostáticas e Coloidosmóticas Intersticiais Renais.** Em última análise, as alterações das forças físicas dos capilares peritubulares influenciam a reabsorção tubular por alterarem as forças físicas no interstício

**Tabela 27-2** Fatores Que Podem Influenciar a Reabsorção Capilar Peritubular

| |
|---|
| ↑ $P_C$ → ↓ Reabsorção |
| • ↓ $R_A$ → ↑ $P_C$ |
| • ↓ $R_E$ → ↑ $P_C$ |
| • ↑ Pressão Arterial → ↑ $P_C$ |
| ↑ $\pi_C$ → ↑ Reabsorção |
| • ↑ $\pi_A$ → ↑ $\pi_C$ |
| • ↑ FF → ↑ $\pi_C$ |
| ↑ $K_f$ → ↑ Reabsorção |

PC, pressão hidrostática dos capilares peritubulares; $R_A$ e $R_E$, resistências arteriolares aferente e eferente, respectivamente; $\pi_C$, pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares; $\pi_A$, pressão coloidosmótica arterial plasmática; FF, fração de filtração; $K_f$, coeficiente de filtração dos capilares peritubulares.

renal que circunda os túbulos. Por exemplo, a diminuição da força de reabsorção através da membrana dos capilares peritubulares, causada tanto por aumento da pressão hidrostática dos capilares peritubulares quanto por diminuição da pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares, reduz a captação de líquido e de solutos do interstício para os capilares peritubulares. Isso, por sua vez, eleva a pressão hidrostática do líquido intersticial renal e reduz a pressão coloidosmótica do líquido intersticial, por causa da diluição das proteínas no interstício renal. Essas alterações, por conseguinte, diminuem a reabsorção efetiva de líquido dos túbulos renais para o interstício, especialmente nos túbulos proximais.

Os mecanismos pelos quais alterações nas pressões hidrostáticas e coloidosmóticas do líquido intersticial influenciam a reabsorção tubular podem ser compreendidos pela análise das vias por onde são reabsorvidos os solutos e água (Fig. 27-16). Uma vez ocorrendo a entrada de solutos nos canais intercelulares ou no interstício renal, por transporte ativo ou difusão passiva, a água é retirada do lúmen tubular para o interstício por osmose. Havendo água e solutos nos espaços intersticiais, eles podem tanto ser arrastados para os capilares peritubulares quanto serem difundidos de volta para o lúmen tubular através das junções epiteliais. As denominadas junções oclusivas entre as células epiteliais do túbulo proximal são passíveis de vazamentos, de forma que quantidades consideráveis de sódio podem ser difundidas em ambas as direções por estas junções. Com a alta intensidade da reabsorção normal dos capilares peritubulares, o movimento efetivo de água e de solutos ocorre nos capilares peritubulares, com pouco retrovazamento para o lúmen do túbulo. No entanto, quando há redução da reabsorção capilar peritubular, ocorre aumento da pressão hidrostática do líquido intersticial e tendência para que grandes quantidades de soluto e água vazem de volta para o lúmen tubular, reduzindo dessa forma a reabsorção efetiva (Fig. 27-16).

O oposto é verdadeiro quando há aumento da reabsorção capilar peritubular para valores acima do nível normal. O aumento inicial da reabsorção pelos capilares

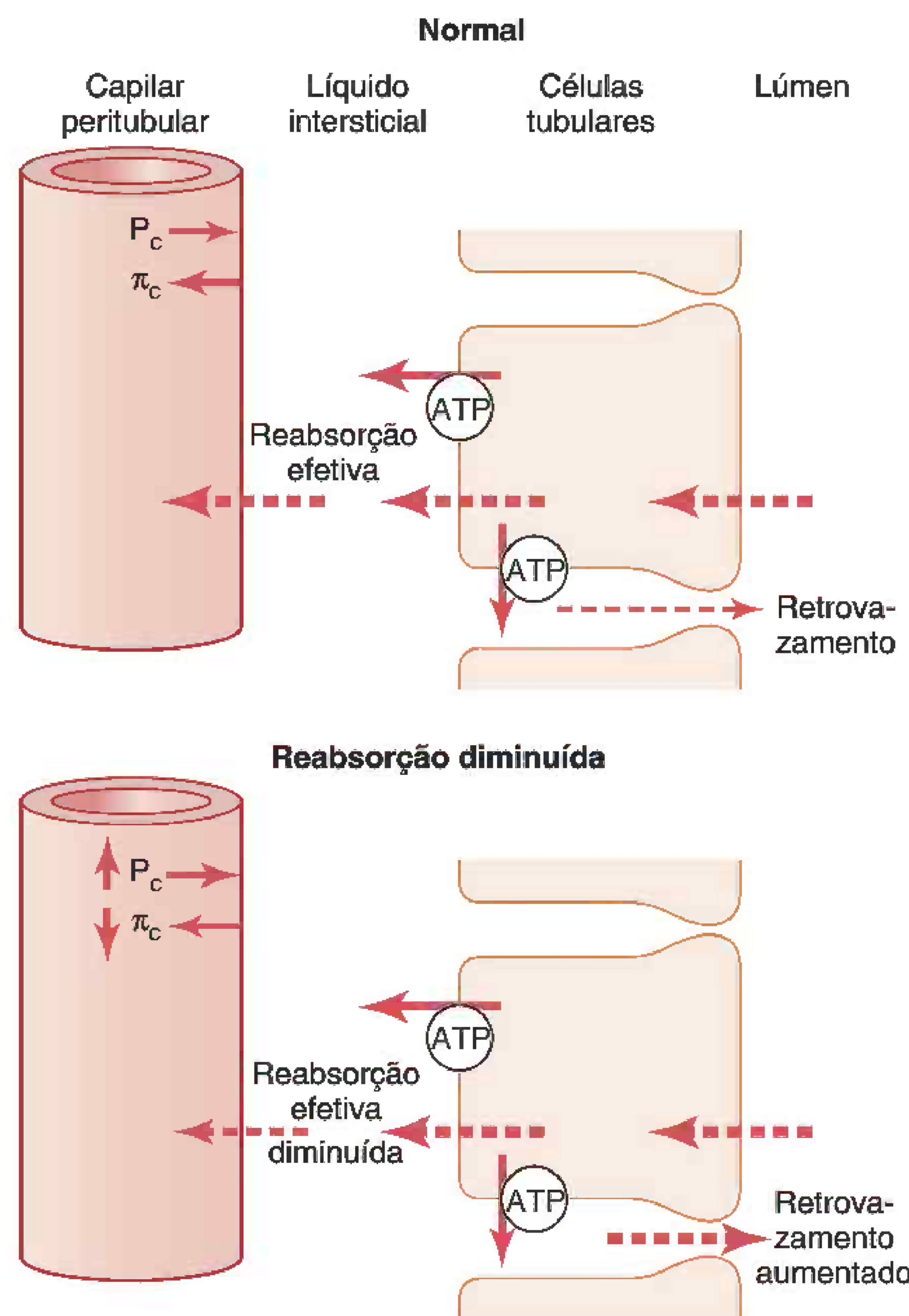



**Figura 27-16** Reabsorção pelo túbulo proximal e capilares peritubulares sob condições normais (*acima*) e durante reabsorção diminuída dos capilares peritubulares (*embaixo*) causada pelo aumento da pressão hidrostática peritubular capilar ($P_c$) ou pela diminuição da pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares ($\pi_c$). A reabsorção capilar peritubular reduzida por sua vez diminui a reabsorção efetiva de solutos e água pelo aumento das quantidades de solutos e água que vazam de volta para o lúmen tubular através das junções ocludentes das células epiteliais tubulares, especialmente no túbulo proximal.

peritubulares tende a reduzir a pressão hidrostática do líquido intersticial e a elevar a pressão coloidosmótica do líquido intersticial. Essas duas forças favorecem o movimento de líquido e de solutos para fora do lúmen tubular e para o interstício; portanto, o retorno de água e de solutos para o lúmen tubular é reduzido, e a reabsorção tubular efetiva aumenta.

Dessa forma, por meio de alterações das pressões hidrostáticas e coloidosmóticas do interstício renal, a captação de água e de solutos pelos capilares peritubulares está intimamente acoplada à reabsorção efetiva de água e de solutos do lúmen tubular para o interstício. Portanto, em geral, *as forças que aumentam a reabsorção dos capilares peritubulares também aumentam a reabsorção dos túbulos renais. De forma inversa, alterações hemodinâmicas que inibem a reabsorção dos capilares peritubulares também inibem a reabsorção tubular de água e de solutos.*

## Efeito da Pressão Arterial sobre o Débito Urinário — Os Mecanismos de Natriurese Pressórica e Diurese Pressórica

Mesmo pequenos aumentos na pressão arterial podem causar aumentos acentuados da excreção urinária de sódio e água, fenômenos denominados *natriurese pressórica* e *diurese pressórica*. Por causa dos mecanismos autorreguladores, descritos no Capítulo 26, o aumento da pressão arterial entre os limites de 75 e 160 mmHg normalmente tem efeito pequeno sobre o fluxo sanguíneo renal e sobre a FG. O discreto aumento da FG que realmente ocorre contribui, em parte, para o efeito da pressão arterial aumentada sobre o débito urinário. Quando a autorregulação da FG está alterada, como ocorre frequentemente na doença renal, aumentos da pressão arterial produzem aumentos bem maiores da FG.

O segundo efeito da pressão arterial renal aumentada que eleva o débito urinário é que ela diminui a porcentagem da carga filtrada de sódio e água que é reabsorvida pelos túbulos. Os mecanismos responsáveis por esse efeito incluem discreto aumento da pressão hidrostática capilar peritubular, especialmente nos *vasa recta* da medula renal, e aumento subsequente da pressão hidrostática do líquido intersticial renal. Como discutido antes, o aumento da pressão hidrostática do líquido intersticial renal intensifica o retorno de sódio para o lúmen tubular, reduzindo dessa forma a reabsorção efetiva de sódio e água e aumentando ainda mais o débito urinário, quando a pressão arterial renal se eleva.

O terceiro fator que contribui para os mecanismos de natriurese pressórica e de diurese pressórica é a formação reduzida de angiotensina II. A própria angiotensina II aumenta a reabsorção de sódio pelos túbulos; e também estimula a secreção de aldosterona, o que aumenta ainda mais a reabsorção de sódio. Portanto, a formação diminuída de angiotensina II contribui para a reabsorção tubular de sódio diminuída que ocorre quando a pressão arterial está aumentada.

## Controle Hormonal da Reabsorção Tubular

A regulação precisa dos volumes de líquidos corporais e das concentrações de soluto exige que os rins excretem solutos diferentes e água com intensidades variáveis, algumas vezes independentemente entre eles. Por exemplo, quando a ingestão de potássio está aumentada, os rins devem excretar mais potássio, ao mesmo tempo em que mantêm a excreção normal de sódio e de outros eletrólitos. Da mesma forma, quando a ingestão de sódio está alterada, os rins devem ajustar, adequadamente a excreção urinária de sódio, sem maiores alterações da excreção de outros eletrólitos. Vários hormônios no corpo proporcionam essa especificidade da reabsorção tubular para diferentes eletrólitos e para água. A Tabela 27-3 resume alguns dos hormônios mais importantes para a regulação da reabsorção tubular, seus principais locais de ação no túbulo renal e seus efeitos sobre a excreção de soluto e água. Alguns desses hormônios são discutidos com mais detalhes nos Capítulos 28 e 29, mas revisaremos de forma breve suas ações renais tubulares nos parágrafos seguintes.

### A Aldosterona Aumenta a Reabsorção de Sódio e Estimula a Secreção de Potássio.

A aldosterona, secretada pelas células da zona glomerulosa do córtex adrenal, é regulador importante da reabsorção de sódio e da secreção de potássio pelos túbulos renais. *O primeiro sítio tubular renal da ação da aldosterona é o conjunto das células principais do túbulo coletor cortical.* O mecanismo pelo qual a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio enquanto, ao mesmo tempo, aumenta a secreção de potássio é por estimulação da bomba sódio-potássio ATPase, na face basolateral da membrana do túbulo coletor cortical. A aldosterona também aumenta a permeabilidade ao sódio da face luminal da membrana. Os mecanismos celulares da ação da aldosterona são discutidos no Capítulo 77.

Os estímulos mais importantes para a aldosterona são (1) concentração de potássio extracelular aumentada e (2) níveis de angiotensina II elevados, o que ocorre, geralmente, em condições associadas à depleção de sódio e de volume ou pressão sanguínea baixa. A secreção aumentada de aldosterona, associada a essas condições, causa retenção de sódio e de água, ajudando a aumentar o volume do líquido extracelular e restaurar a pressão sanguínea aos níveis normais.

Na ausência de aldosterona, como ocorre com a destruição ou mau funcionamento das adrenais (*doença de*

**Tabela 27-3** Hormônios Que Regulam a Reabsorção Tubular

| Hormônio | Local de Ação | Efeitos |
|---|---|---|
| Aldosterona | Túbulo e ducto coletores | ↑ reabsorção de NaCl e $H_2O$, ↑ secreção de $K^+$ |
| Angiotensina II | Túbulo proximal, porção ascendente espessa da alça de Henle/túbulo distal, túbulo coletor | ↑ reabsorção de NaCl e $H_2O$, ↑ secreção de $H^+$ |
| Hormônio antidiurético | Túbulo distal/túbulo e ducto coletores | ↑ reabsorção de $H_2O$ |
| Hormônio da paratireoide | Túbulo proximal, porção ascendente espessa da alça de Henle/túbulo distal | ↓ reabsorção de $PO_4^{\equiv}$, ↑ reabsorção de $Ca^{++}$ |
| Peptídeo natriurético atrial | Túbulo distal/túbulo e ducto coletores | ↓ reabsorção de NaCl |

*Addison*), ocorre perda acentuada de sódio do corpo e acúmulo de potássio. Inversamente, o excesso de secreção de aldosterona, como ocorre em pacientes com tumores adrenais (*síndrome de Conn*), está associado à retenção de sódio e à diminuição da concentração plasmática de potássio, devida em parte à secreção excessiva de potássio pelos rins. Embora a regulação diária do balanço do sódio possa ser mantida, desde que estejam presentes níveis mínimos de aldosterona, a incapacidade de ajustar adequadamente a secreção de aldosterona prejudica muito a regulação da excreção renal de potássio e a concentração de potássio dos líquidos corporais. Dessa forma, a aldosterona é ainda mais importante como reguladora da concentração de potássio do que é para a concentração de sódio.

**A Angiotensina II Aumenta a Reabsorção de Sódio e Água.** A angiotensina II, talvez, seja o hormônio de retenção de sódio mais potente do organismo. Como discutido no Capítulo 19, a formação de angiotensina II aumenta em circunstâncias associadas à pressão sanguínea baixa e/ou ao volume de líquido extracelular diminuído, como ocorre durante hemorragia ou perda de sal e água dos líquidos corporais pela sudorese ou diarreia grave. A formação aumentada de angiotensina II auxilia o retorno da pressão sanguínea e o volume extracelular aos níveis normais pelo aumento da reabsorção de sódio e água dos túbulos renais por meio de três efeitos principais:

1. *A angiotensina II estimula a secreção de aldosterona* que, por sua vez, aumenta a reabsorção de sódio.
2. *A angiotensina II contrai as arteríolas eferentes*, o que produz dois efeitos sobre a dinâmica dos capilares peritubulares que elevam a reabsorção de sódio e água. Primeiro, a contração da arteríola eferente reduz a pressão hidrostática dos capilares peritubulares, o que aumenta a reabsorção tubular efetiva especialmente nos túbulos proximais. Segundo, a contração arteriolar eferente, ao reduzir o fluxo sanguíneo renal, eleva a fração de filtração do glomérulo e aumenta a concentração de proteínas e a pressão coloidosmótica nos capilares peritubulares; isso aumenta a força de reabsorção nos capilares peritubulares e eleva a reabsorção tubular de sódio e água.
3. *A angiotensina II estimula diretamente a reabsorção de sódio nos túbulos proximais, nas alças de Henle, nos túbulos distais e nos túbulos coletores.* Um dos efeitos diretos da angiotensina II é o de estimular a bomba de sódio-potássio ATPase na membrana basolateral da célula epitelial tubular. Um segundo efeito é estimular a troca de sódio-hidrogênio na membrana luminal, especialmente no túbulo proximal. Um terceiro efeito da angiotensina II é o de estimular o cotransporte de sódio e bicarbonato, através das membranas basolaterais (Fig. 27-17).

Assim, a angiotensina II estimula o transporte de sódio através das faces luminal e basolateral da membrana das células epiteliais da maior parte dos segmentos tubulares renais. Essas ações múltiplas da angiotensina II produzem retenção acentuada de água e de sódio, pelos rins, quando os níveis de angiotensina II estão aumentados e têm participação crítica, permitindo que o corpo se adapte a amplas variações na entrada de sódio, sem grandes variações do volume do líquido extracelular e na pressão arterial, como discutido no Capítulo 29.

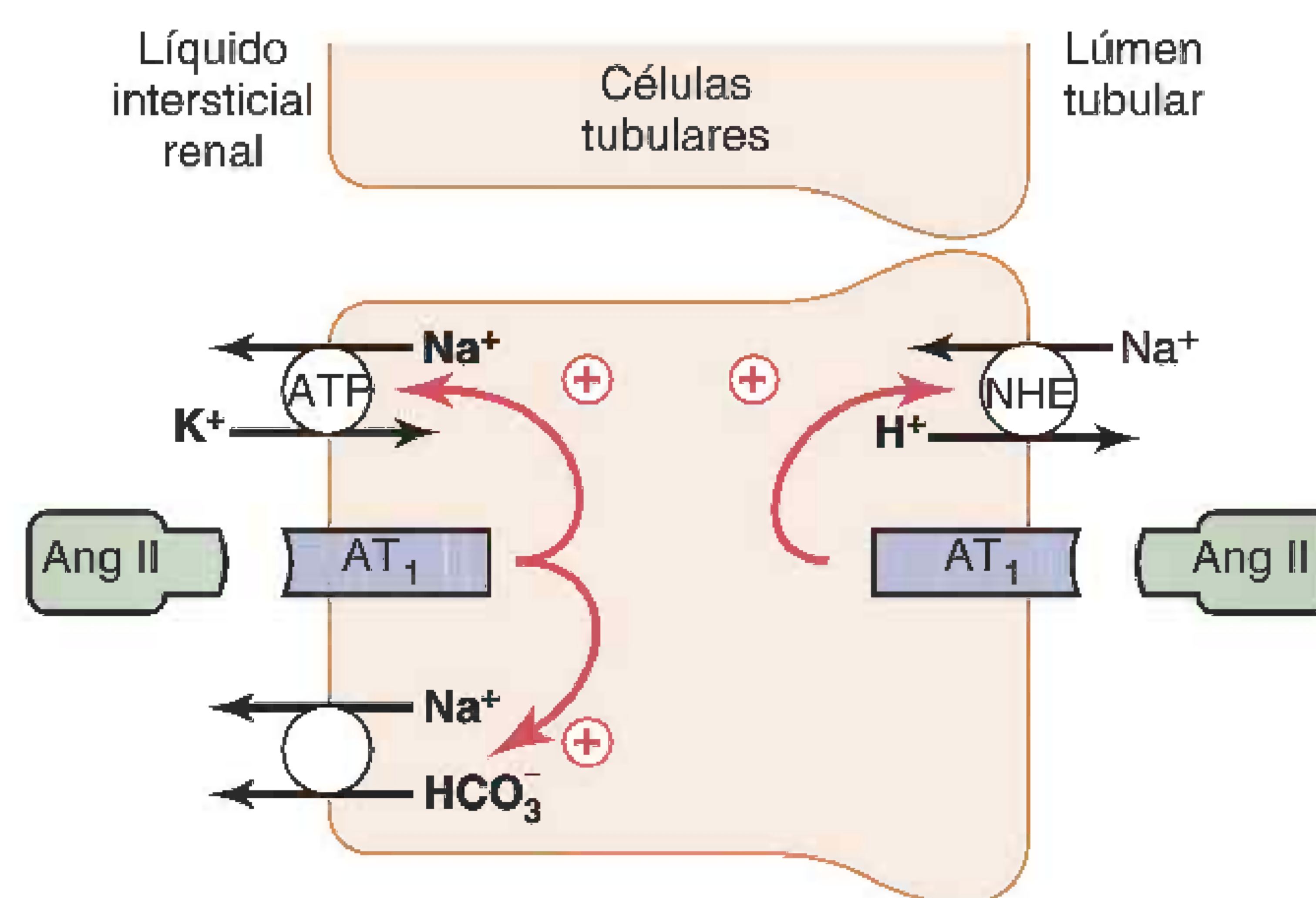



**Figura 27-17** Efeitos diretos da angiotensina II (*Ang II*) de aumentar a reabsorção de sódio, pelo túbulo proximal. A Ang II estimula a troca sódio-hidrogênio (*TNH*), pela membrana luminal e o transportar sódio potássio ATPase, bem como o cotransporte sódio-bicarbonato, pela membrana basolateral. Esses mesmos efeitos da Ang II provavelmente ocorrem em diversas outras áreas do túbulo renal, incluindo a alça de Henle, o túbulo distal e coletor.

Ao mesmo tempo que a angiotensina II aumenta a reabsorção tubular renal de sódio, seu efeito vasoconstritor nas arteríolas eferentes também auxilia na manutenção da excreção normal de resíduos metabólicos, tais como ureia e creatinina, que dependem principalmente de FG adequada para sua excreção. Assim, o aumento da formação de angiotensina II permite a retenção de sódio e água pelos rins, sem causar retenção dos produtos residuais metabólicos.

**O ADH Aumenta a Reabsorção de Água.** A ação renal mais importante do ADH é a de aumentar a permeabilidade à água dos epitélios do túbulo distal, túbulo coletor e do ducto coletor. Esse efeito ajuda a poupar água, em circunstâncias como a desidratação. Na ausência de ADH, a permeabilidade dos túbulos distais e dos ductos coletores à água é baixa, fazendo com que os rins excretem grandes quantidades de urina diluída. Dessa forma, as ações do ADH têm papel fundamental, no controle do grau de diluição ou da concentração da urina, como discutido com mais detalhes nos Capítulos 28 e 75.

O ADH se liga a *receptores* $V_2$ específicos, no final dos túbulos distais, nos túbulos coletores e nos ductos coletores, aumentando a formação de AMP cíclico e ativando proteinocinases (Fig. 27-18). Isto por sua vez estimula o movimento de proteína intracelular, chamada *aquaporina-2* (*AQP-2*), para o lado luminal das membranas celulares. As moléculas de AQP-2 se agrupam e se fundem à membrana celular por exocitose, formando *canais para*

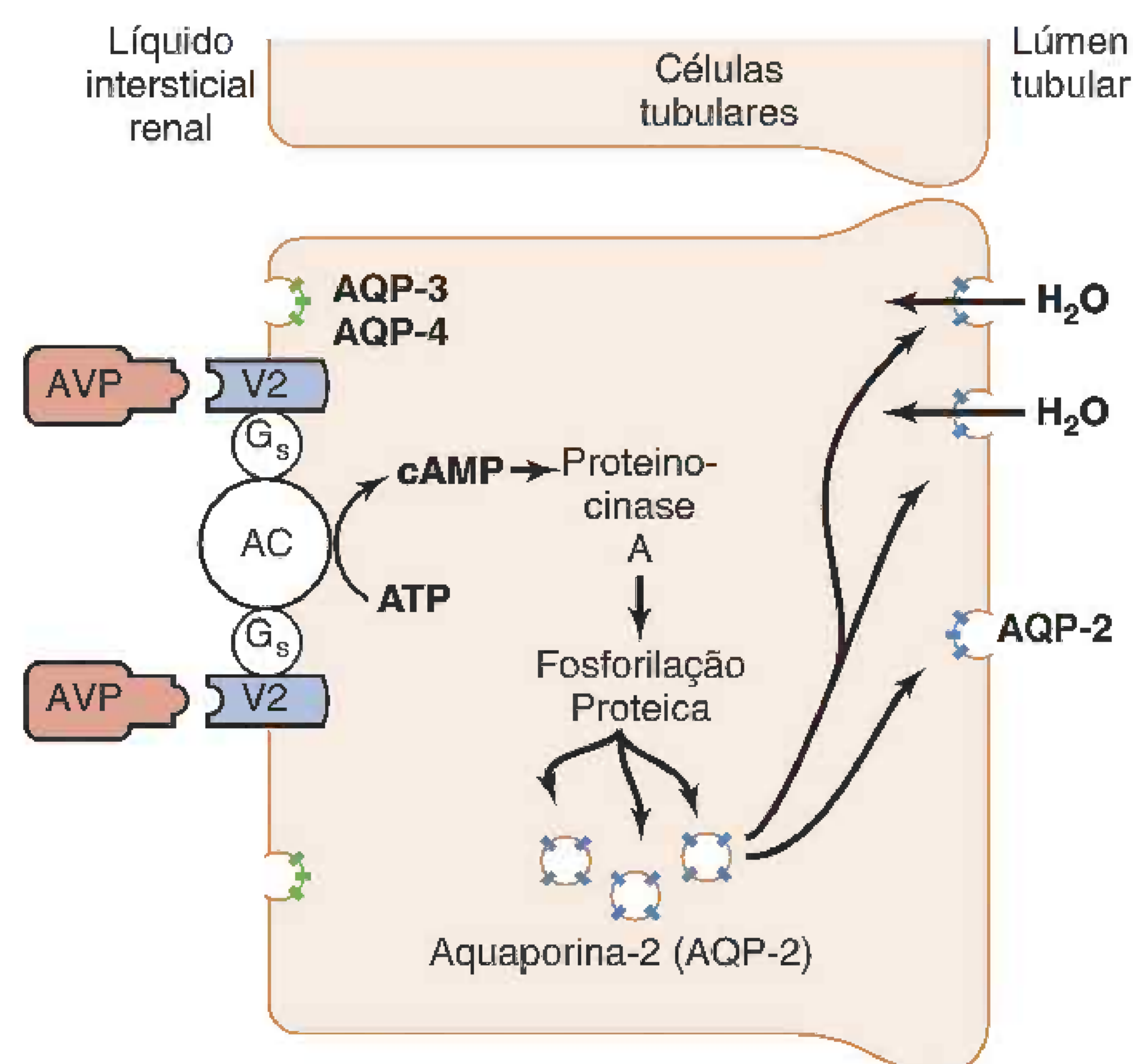



**Figura 27-18** Mecanismo de ação da arginina vasopressina (*AVP*) nas células epiteliais do trecho final do túbulo distal, dos túbulos coletores e dos ductos coletores. A AVP se liga a seus receptores $V_2$ que estão acoplados a proteínas G estimulantes ($G_s$) que ativam a adenilato cinase (*AC*) e estimulam a formação do monofosfato cíclico de adenosina (*AMPc*). Este, por sua vez, ativa a proteinocinase A e a fosforilação de proteínas intracelulares, promovendo o movimento de moléculas de aquaporina-2 (*AQP-2*) para a face luminal da membrana celular. As moléculas de *AQP-2* se fundem, formando canais para a água. Na fase basolateral da membrana celular, existem outras aquaporinas, *AQP-3* e *AQP-4*, que permitem a saída da água da célula, embora pareça que essas aquaporinas não sejam reguladas pela AVP.

*água* que permitem a difusão rápida de água para as células. Existem outras aquaporinas, AQP-3 e AQP-4, no lado basolateral da membrana celular que formam via para que a água saia rapidamente das células, embora não se acredite que sejam reguladas pelo ADH. Aumentos crônicos dos níveis de ADH também aumentam a formação da proteína AQP-2, nas células tubulares renais, pela estimulação da transcrição do gene da AQP-2. Quando a concentração de ADH diminui, as moléculas de AQP-2 são deslocadas de volta para o citoplasma celular, removendo, dessa forma, os canais de água da membrana luminal e reduzindo a permeabilidade à água. Essas ações celulares da ADH são discutidas no Capítulo 75.

**O Peptídeo Natriurético Atrial Diminui a Reabsorção de Sódio e Água.** Células específicas dos átrios cardíacos, quando distendidas em função da expansão do volume plasmático, secretam o peptídeo chamado *peptídeo natriurético atrial (ANP)*. Níveis aumentados desse peptídeo por sua vez inibem diretamente a reabsorção de sódio e água pelos túbulos renais, especialmente nos ductos coletores. O ANP também inibe a secreção de renina e, portanto, a formação de angiotensina II, que por sua vez reduz a reabsorção tubular renal. Essa reabsorção diminuída de sódio e água aumenta a excreção urinária, o que auxilia a retornar o volume sanguíneo ao normal.

Os níveis do ANP ficam muito aumentados na insuficiência cardíaca congestiva, quando os átrios cardíacos são estirados, devido ao bombeamento deprimido dos ventrículos. O ANP aumentado ajuda a atenuar a retenção de sódio e de água, na insuficiência cardíaca.

**O Hormônio da Paratireoide Aumenta a Reabsorção de Cálcio.** O hormônio da paratireoide é um dos hormônios reguladores de cálcio mais importantes no organismo. Sua ação principal nos rins é a de aumentar a reabsorção tubular de cálcio, especialmente nos túbulos distais e com muita probabilidade também nas alças de Henle. O hormônio da paratireoide também tem outras ações, incluindo a inibição da reabsorção de fosfato pelo túbulo proximal e a estimulação da reabsorção de magnésio, pela alça de Henle, como discutido no Capítulo 29.

### A Ativação do Sistema Nervoso Simpático Aumenta a Reabsorção de Sódio

A ativação do sistema nervoso simpático, se intensa, pode diminuir a excreção de sódio e água, ao contrair as arteríolas renais, reduzindo assim a FG. Mesmo os baixos níveis de ativação simpática, porém, diminuem a excreção de sódio e água pelo aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal, no ramo ascendente espesso da alça de Henle e, talvez, em porções mais distais do túbulo renal. Isso ocorre pela ativação de receptores α-adrenérgicos nas células epiteliais do túbulo renal.

A estimulação do sistema nervoso simpático aumenta a liberação de renina e a formação de angiotensina II, o que se soma ao efeito global para aumentar a reabsorção tubular e diminuir a excreção renal de sódio.

## Uso de Métodos de Depuração para Quantificar a Função Renal

As intensidades com que diferentes substâncias são "depuradas" do plasma representam forma útil de quantificar a eficiência com que os rins excretam várias substâncias (Tabela 27-4). Por definição, a *depuração renal de uma substância é o volume de plasma que é completamente depurado da substância pelos rins por unidade de tempo*.

Esse conceito é algo abstrato, uma vez que não existe volume único de plasma que seja *completamente* depurado de uma substância. No entanto, a depuração renal fornece forma útil de quantificar a função excretora dos rins e, como discutido adiante, pode ser usada para quantificar a intensidade com que o sangue flui pelos rins, além das funções básicas dos rins: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular.

Para ilustrar o princípio da depuração, considere o seguinte exemplo: se o plasma que passa pelos rins contém 1 miligrama de uma substância em cada mililitro, e se 1 miligrama dessa substância também é excretado na urina a cada minuto, então 1 mL/min do plasma é "depu-

**Tabela 27-4** Uso da Depuração para Quantificar a Função Renal

| Termo | Equação | Unidades |
|---|---|---|
| Depuração ($C_s$) | $C_s = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s}$ | mL/min |
| Filtração glomerular (FG) | $FG = \frac{U_{inulina} \times \dot{V}}{P_{inulina}}$ | |
| Depuração | $\text{Depuração} = \frac{C_s}{C_{inulina}}$ | Nenhuma |
| Fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) | $FPRE = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times \dot{V}}{P_{PAH}}$ | mL/min |
| Fluxo plasmático renal (FPR) | $FPR = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times \dot{V}/P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH})/P_{PAH}} = \frac{U_{PAH} \times \dot{V}}{P_{PAH} - V_{PAH}}$ | mL/min |
| Fluxo sanguíneo renal (FSR) | $FSR = \frac{FSR}{1 - \text{Hematócrito}}$ | mL/min |
| Taxa de excreção | $\text{Taxa de excreção} = U_s \times \dot{V}$ | mg/min, mmol/min ou mEq/min |
| Taxa de reabsorção | $\text{Taxa de reabsorção} = \text{Carga filtrada} - \text{Taxa de excreção} = (FG \times P_s) - (U_s \times \dot{V})$ | mg/min, mmol/min ou mEq/min |
| Taxa de secreção | Taxa de secreção = Taxa de excreção − Carga filtrada | mg/min, mmol/min ou mEq/min |

S, substância; U, concentração urinária; $\dot{V}$, taxa de fluxo urinário; P, concentração plasmática; PAH, ácido paramino-hipúrico; $P_{PAH}$, concentração arterial renal de PAH; $E_{PAH}$, proporção de extração de PAH; $V_{PAH}$, concentração venosa renal de PAH.

rado" da substância. Dessa forma, a depuração refere-se ao volume de plasma que seria necessário para fornecer a quantidade de substância excretada na urina por unidade de tempo. De forma matemática, temos que

$$C_s \times P_s = U_s \times V,$$

em que $C_s$ é a intensidade da depuração da substância s, $P_s$ é a concentração plasmática da substância, $U_s$ é a concentração urinária dessa substância e V é a intensidade do fluxo urinário. Reorganizando essa equação, a depuração pode ser expressa como:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Dessa forma, a depuração renal de uma substância é calculada a partir da excreção urinária ($U_s \times V$) dessa substância, dividida por sua concentração plasmática.

### A Depuração de Inulina Pode Ser Usada para Estimar a FG

Se uma substância é filtrada livremente (tão livremente quanto a água) e não é reabsorvida ou secretada pelos túbulos renais, a intensidade com que essa substância é excretada na urina ($U_s \times V$) é igual à intensidade da filtração da substância pelos rins ($FG \times P_s$). Dessa forma,

$$FG \times P_s = U_s \times V$$

A FG, portanto, pode ser calculada como a depuração da substância, da seguinte forma:

$$FG = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

Substância que obedece a esses critérios é a *inulina*, molécula de polissacarídeo com peso molecular de cerca de 5.200. A inulina não é produzida pelo organismo e é encontrada nas raízes de certas plantas e deve ser administrada por via intravenosa ao paciente para a medida da FG.

A Figura 27-19 mostra a depuração renal da inulina. Nesse exemplo, a concentração plasmática é de 1 mg/mL, a concentração urinária é de 125 mg/mL e o fluxo urinário é de 1 mL/min. Portanto, 125 mg/min de inulina passam para a urina. Por conseguinte, a depuração de inulina é calculada como a excreção urinária de inulina dividida pela concentração plasmática, o que gera o valor de 125 mL/min. Dessa forma, 125 mililitros de plasma que fluem através dos rins devem ser filtrados para liberar a inulina que aparece na urina.

A inulina não é a única substância que pode ser usada para a determinação da FG. Outras substâncias que foram usadas clinicamente para estimar a FG incluem *iotalamato radioativo* e *creatinina*.

### A Depuração de Creatinina e a Concentração Plasmática de Creatinina Podem Ser Usadas para Estimar a FG

A creatinina é subproduto do metabolismo muscular, sendo quase totalmente depurada dos líquidos corporais por filtração glomerular. Portanto, a depuração de creatinina também pode ser usada para avaliar a FG. Uma vez que a medida da depuração de creatinina não requer infusão intravenosa no paciente, esse método é usado de modo mais amplo do que a depuração de inulina para estimar clinicamente a FG. No

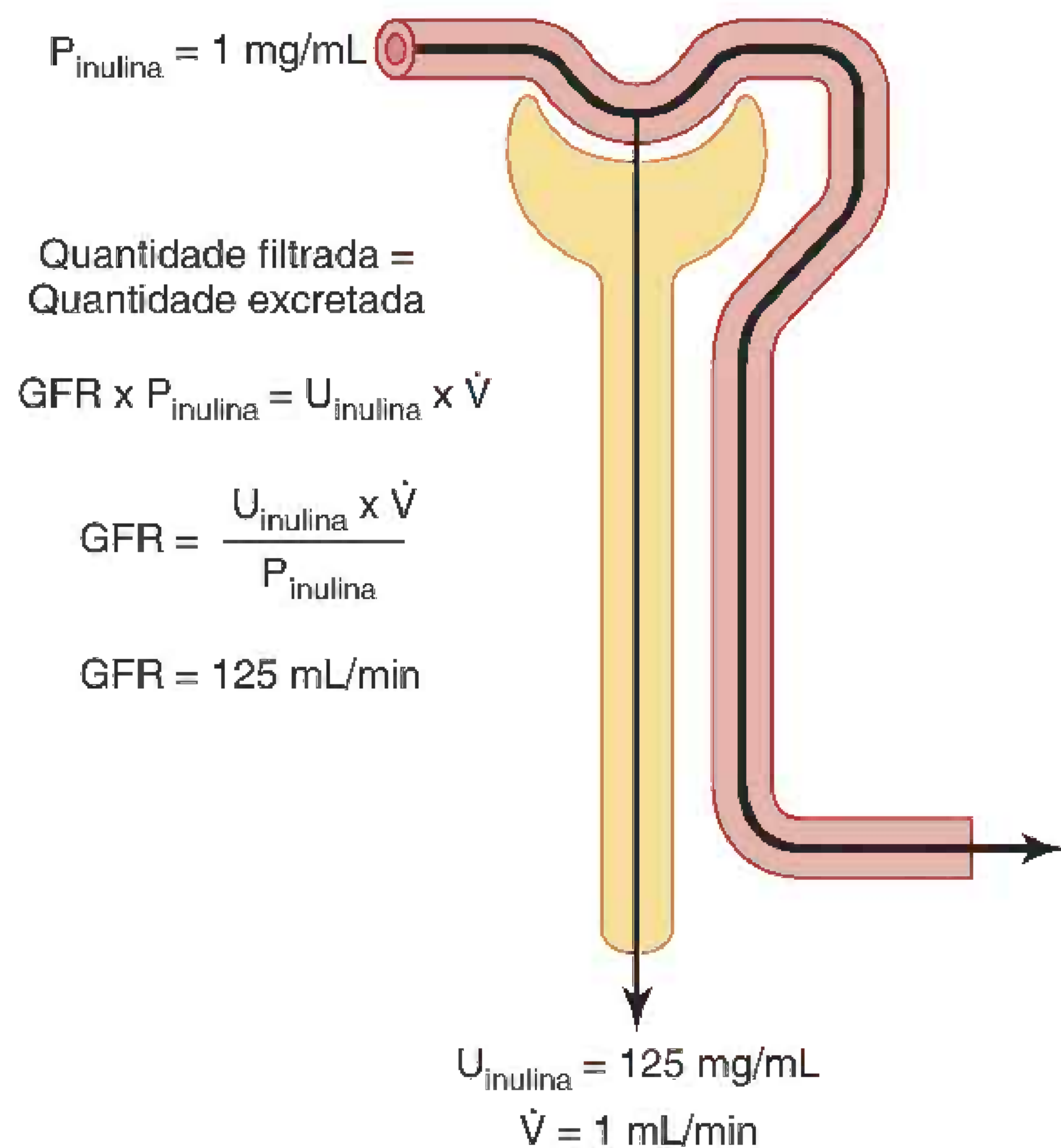



**Figura 27-19** Medida da filtração glomerular (FG) pela depuração renal de inulina. A inulina é filtrada, livremente, pelos capilares glomerulares, mas não é reabsorvida pelos túbulos renais. $P_{inulina}$, concentração plasmática de inulina; $U_{inulina}$, concentração urinária de inulina; $\dot{V}$, taxa de fluxo urinário.

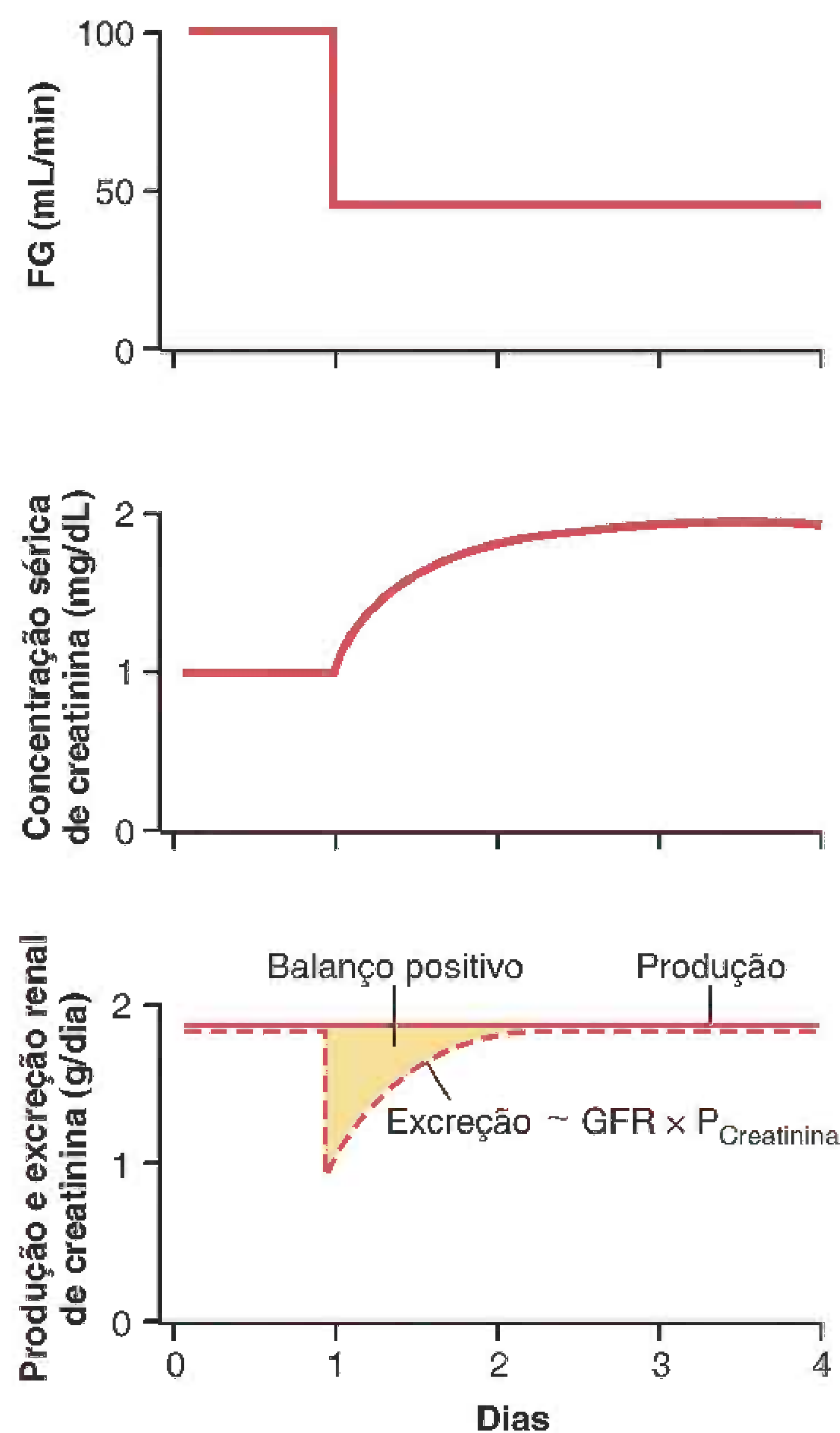



**Figura 27-20** Efeito da redução da filtração glomerular (*FG*) por 50% sobre a concentração sérica de creatinina e sobre a excreção de creatinina permanece constante. $P_{Creatinina}$, concentração plasmática de creatinina.

entanto, a depuração de creatinina não é marcador perfeito da FG pois quantidade pequena é secretada pelos túbulos, de forma que a quantidade de creatinina excretada excede discretamente a quantidade filtrada. Ocorre normalmente erro ligeiro na medida da creatinina plasmática que leva à superestimativa da concentração plasmática de creatinina, e, casualmente, esses dois erros tendem a se anular. Portanto, a depuração de creatinina fornece estimativa razoável da FG.

Em alguns casos, pode não ser prático coletar a urina de paciente para medir a depuração de creatinina ($C_{Cr}$). Uma aproximação das *variações* da FG, no entanto, pode ser obtida de modo simples medindo a concentração plasmática de creatinina ($P_{Cr}$) que é inversamente proporcional à FG:

$$FG \approx C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times \dot{V}}{P_{Cr}}$$

Se a FG diminuir subitamente para 50%, os rins filtrarão e excretarão transitoriamente apenas metade da creatinina, produzindo acúmulo de creatinina nos líquidos corporais e elevando sua concentração plasmática. A concentração plasmática de creatinina continuará a crescer até que a carga filtrada de creatinina ($P_{Cr}$ × FG) e a excreção de creatinina ($U_{Cr} \times \dot{V}$) retornem ao normal e seja restabelecido o balanço entre a produção e a excreção de creatinina. Isto ocorrerá quando a creatinina plasmática aumentar até aproximadamente duas vezes o normal, como mostrado na Figura 27-20.

Caso a FG caísse a um quarto do valor normal, a creatinina plasmática aumentaria até por cerca de quatro vezes o valor normal, e a diminuição da FG a um oitavo do valor normal elevaria a creatinina plasmática por oito vezes o valor normal. Dessa forma, sob condições estáveis a excreção de creatinina é igual à produção de creatinina, apesar das reduções na FG. No entanto, esta intensidade normal da excreção de creatinina ocorre à custa da concentração plasmática de creatinina elevada, como mostrado na Figura 27-21.

### A Depuração do PAH Pode Ser Usada para Estimar o Fluxo Plasmático Renal

Teoricamente, se a substância é *completamente* depurada do plasma, a depuração dessa substância será igual ao fluxo plasmático renal total. Em outras palavras, a quantidade da substância liberada para os rins pelo sangue (fluxo plasmático renal × $P_s$) seria igual à quantidade excretada na urina ($U_s \times \dot{V}$). Dessa forma, o fluxo plasmático renal (FPR) poderia ser calculado como:

$$FPR = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s} = C_s$$

Uma vez que a FG corresponde apenas a cerca de 20% do fluxo plasmático total, a substância que seja completamente depurada do plasma deve ser excretada por secreção tubular e também por filtração glomerular (Fig. 27-22). Não existe substância conhecida que seja *completamente* depurada pelos rins. Uma substância, no entanto, o PAH, é cerca de 90% depurada do plasma. Portanto, a depuração de PAH pode ser usada como aproximação do fluxo plasmático renal.

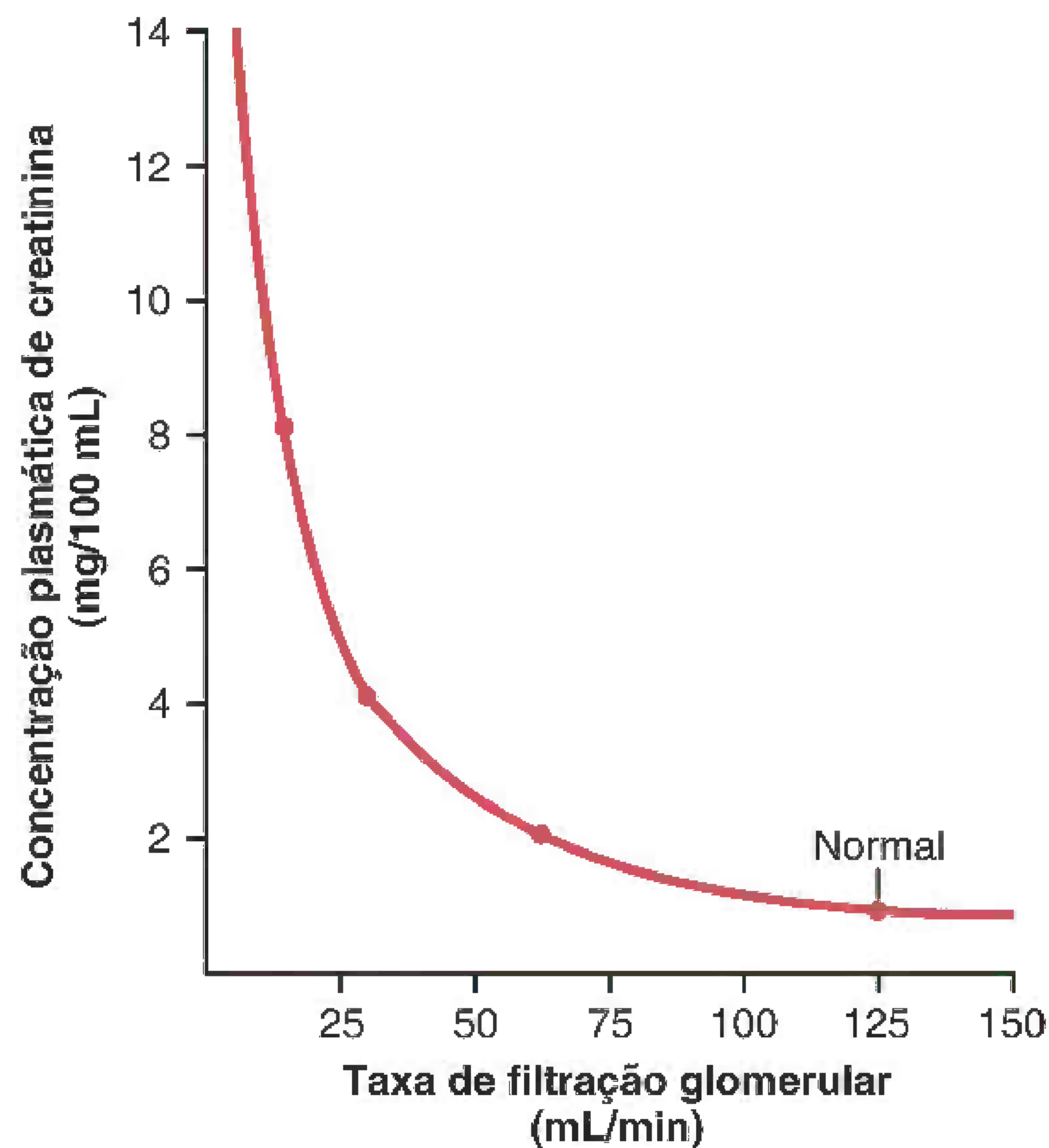



**Figura 27-21** Relação aproximada entre a filtração glomerular (FG) e a concentração plasmática de creatinina sob estado estável. A diminuição da FG em 50% aumentará a creatinina plasmática para duas vezes o normal se a produção de creatinina pelo corpo permanecer constante.

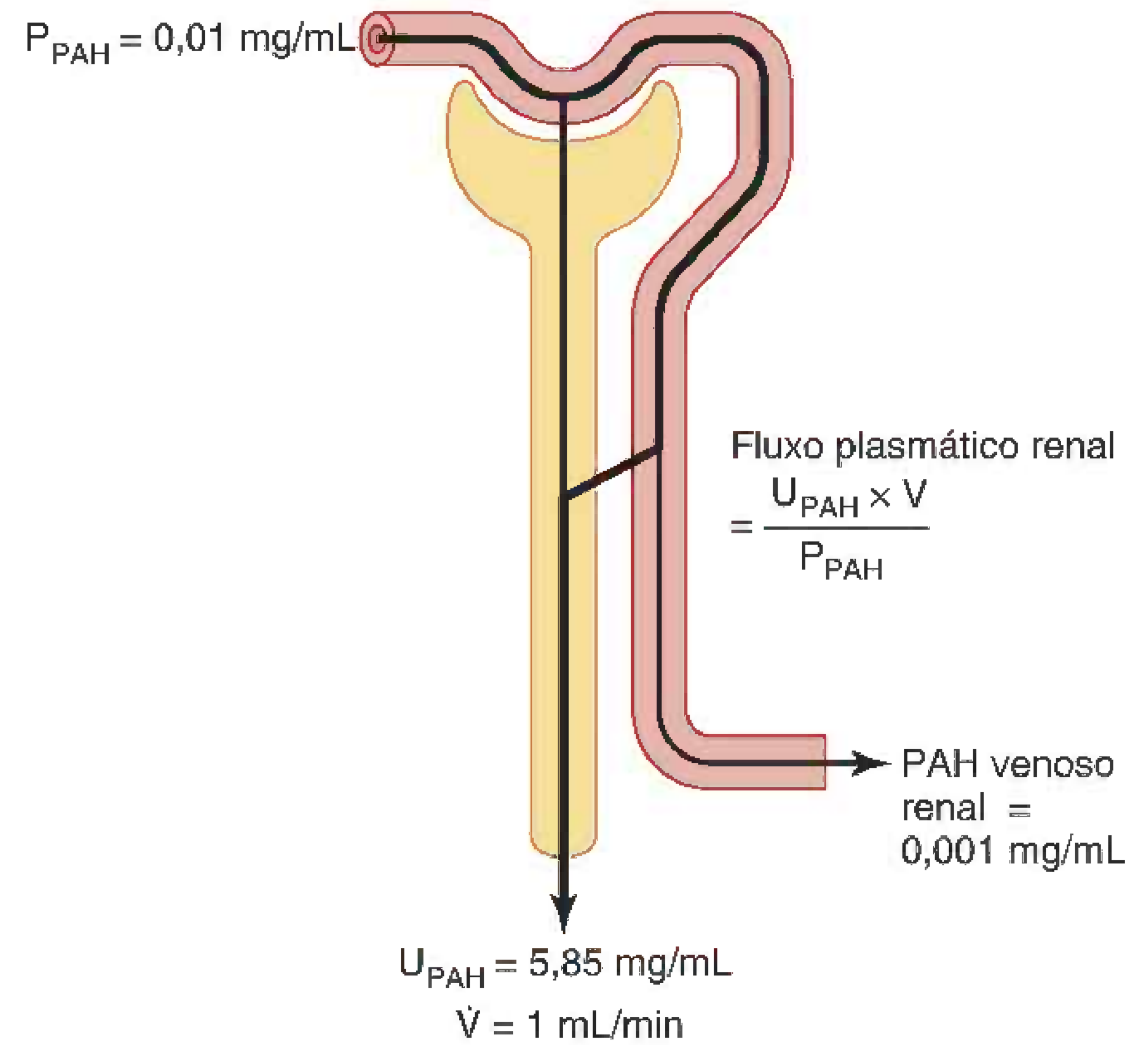



**Figura 27-22** Medida do fluxo plasmático renal a partir da depuração renal de ácido paramino-hipúrico (*PAH*). O PAH é livremente filtrado pelos capilares glomerulares e, também, é secretado pelo sangue capilar peritubular para o lúmen tubular. A quantidade de PAH no plasma da artéria renal é aproximadamente igual à quantidade de PAH excretada na urina. Portanto, o fluxo plasmático renal pode ser calculado a partir da depuração de PAH ($C_{PAH}$). Para ser mais preciso, é possível ainda corrigir a porcentagem de PAH que ainda está no sangue quando ele deixa os rins. $P_{PAH}$, concentração plasmática arterial de PAH; $U_{PAH}$, concentração urinária de PAH; $\dot{V}$, intensidade de fluxo urinário.

Para ser mais preciso, pode-se corrigir a porcentagem do PAH que ainda está no sangue quando este chega aos rins. A porcentagem de PAH removida do sangue é conhecida como a *proporção de extração de PAH* e é, em média, cerca de 90% em rins normais. Em rins doentes, essa proporção de extração pode ficar reduzida em função da inabilidade dos túbulos danificados em secretar PAH para o líquido tubular.

O cálculo do FPR pode ser demonstrado pelo seguinte exemplo: supondo que a concentração plasmática de PAH seja 0,01 mg/mL, a concentração urinária seja 5,85 mg/mL e o fluxo urinário seja 1 mL/min; a depuração de PAH pode ser calculada a partir da excreção urinária de PAH (5,85 mg/mL × 1 mL/min) dividida pela concentração plasmática de PAH (0,01 mg/mL). Dessa forma, a depuração do PAH é calculada como sendo 585 mL/min.

Se a proporção de extração para PAH for de 90%, o verdadeiro fluxo plasmático renal pode ser calculado pela divisão de 585 mL/min por 0,9, gerando valor de 650 mL/min. Dessa forma, o fluxo plasmático renal total pode ser calculado como

$$\text{Fluxo plasmático renal total} = \frac{\text{Depuração de PAH}}{\text{Proporção da extração de PAH}}$$

A proporção de extração ($E_{PAH}$) é calculada como a diferença entre as concentrações arterial renal de PAH ($P_{PAH}$) e venosa renal de PAH ($V_{PAH}$) dividida pela concentração arterial renal de PAH:

$$E_{PAH} = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}}$$

Pode-se calcular o fluxo sanguíneo total pelos rins a partir do fluxo plasmático renal total e do hematócrito (a porcentagem de hemácias no sangue). Se o hematócrito for 0,45 e o fluxo plasmático renal total 650 mL/min, o fluxo sanguíneo total por ambos os rins será de 650/(1 a 0,45), ou 1.182 mL/min.

### A Fração de Filtração É Calculada a partir da FG Dividida pelo Fluxo Plasmático Renal

Para calcular a fração de filtração, que é a fração de plasma filtrada através da membrana glomerular, primeiro é preciso conhecer o fluxo plasmático renal (a depuração de PAH) e a FG (a depuração de inulina). Se o fluxo plasmático renal for 650 mL/min e a FG 125 mL/min, a fração de filtração (FF) é calculada como

$$FF = FG/FPR = 125/650 = 0{,}19$$

### Cálculo da Reabsorção ou Secreção Tubular a partir de Depurações Renais

Se as intensidades da filtração glomerular e da excreção renal de uma substância forem conhecidas, é possível calcular se ocorre reabsorção ou secreção efetiva dessa substância pelos túbulos renais. Por exemplo, se a excreção da substância ($U_s \times \dot{V}$) é menor do que a carga filtrada da substância ($FG \times P_s$), então parte da substância deve ter sido reabsorvida pelos túbulos renais.

Inversamente, se a excreção da substância é maior do que sua carga filtrada, então a intensidade com que ela aparece na urina representa a soma da filtração glomerular mais a secreção tubular.

O exemplo seguinte demonstra o cálculo de reabsorção tubular. Supondo que foram obtidos os seguintes valores de laboratório para um paciente:

Intensidade do fluxo urinário = 1 mL/min

Concentração urinária de sódio ($U_{Na}$) = 70 mEq/L = 70 μEq/mL

Concentração plasmática de sódio = 140 mEq/L = 140 μEq/mL

FG (depuração de inulina) = 100 mL/min

Neste exemplo, a carga filtrada de sódio é FG × $P_{Na}$, ou 100 mL/min × 140 μEq/mL = 14.000 μEq/min. A excreção urinária de sódio ($U_{Na}$ × fluxo urinário) é de 70 μEq/min. Portanto, a reabsorção tubular de sódio é a diferença entre a carga filtrada e a excreção urinária, ou 14.000 μEq/min – 70 μEq/min = 13.930 μEq/min.

**Comparações entre a Depuração de Inulina e a Depuração de Diferentes Solutos.** As generalizações seguintes podem ser feitas pela comparação da depuração de uma substância com a depuração de inulina, uma medida da FG: (1) se a depuração da substância é igual à de inulina, a substância é apenas filtrada, e não reabsorvida ou secretada; (2) se a depuração da substância é menor do que a depuração de inulina, a substância deve ter sido reabsorvida pelos túbulos do néfron; e (3) se a depuração da substância é maior do que a de inulina, a substância deve ser secretada pelos túbulos do néfron. São listadas a seguir as intensidades aproximadas de depuração para algumas das substâncias normalmente processadas pelos rins:

| Substância | Depuração (mL/min) |
|---|---|
| Glicose | 0 |
| Sódio | 0,9 |
| Cloreto | 1,3 |
| Potássio | 12,0 |
| Fosfato | 25,0 |
| Inulina | 125,0 |
| Creatinina | 140,0 |

## Referências


Aronson PS: Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule, *Cell Biochem Biophys* 36:147, 2002.

Benos DJ, Fuller CM, Shlyonsky VG, et al: Amiloride-sensitive $Na^+$ channels: insights and outlooks, *News Physiol Sci* 12:55, 1997.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.

Féraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase–dependent sodium transport in the kidney: hormonal control, *Physiol Rev* 81:345, 2001.

Granger JP, Alexander BT, Llinas M: Mechanisms of pressure natriuresis, *Curr Hypertens Rep* 4:152, 2002.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.

Hall JE, Granger JP: Regulation of fluid and electrolyte balance in hypertension- role of hormones and peptides. In Battegay EJ, Lip GYH, Bakris GL, eds: *Hypertension-Principles and Practice*, Boca Raton, 2005, Taylor and Francis Group, LLC, pp 121–142.

Humphreys MH, Valentin J-P: Natriuretic hormonal agents. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.

Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure, *Physiol Rev* 82:735, 2002.

Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine, *Physiol Rev* 82:205, 2002.

Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct, *Kidney Int* 57:1324, 2000.

Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D: How to assess glomerular function and damage in humans, *J Hypertens* 17:309, 1999.

Reeves WB, Andreoli TE: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.

Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy, *Physiol Rev* 80:277, 2000.

Rossier BC, Praderv S, Schild L, et al: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors, *Annu Rev Physiol* 64:877, 2002.

Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport, *Physiol Rev* 80:211, 2000.

Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct, *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F221, 2002.

Thomson SC, Blantz RC: Glomerulotubular Balance, Tubuloglomerular Feedback, and Salt Homeostasis, *J Am Soc Nephrol* 19:2272, 2008.

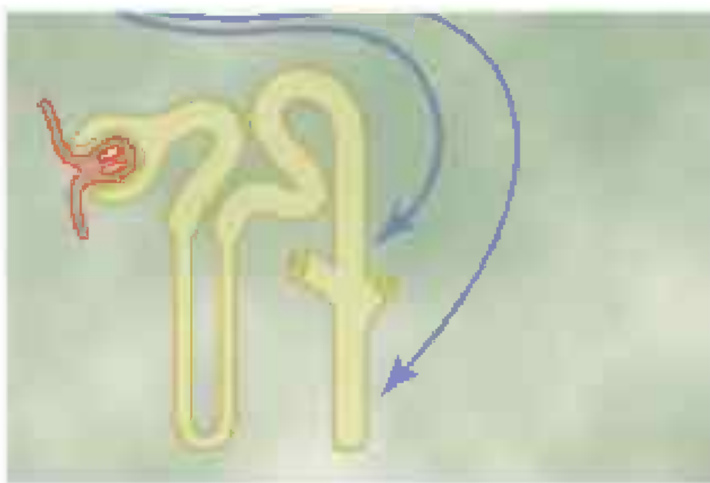
Verrey F, Ristic Z, Romeo E, et al: Novel renal amino acid transporters, *Annu Rev Physiol* 67:557, 2005.

Weinstein AM: Mathematical models of renal fluid and electrolyte transport: acknowledging our uncertainty, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F871, 2003.

Wright EM: Renal Na(+)-glucose cotransporters, *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F10, 2001.

CAPÍTULO 28

# Concentração e Diluição da Urina; Regulação da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular



Para que as células do corpo funcionem normalmente, elas devem estar banhadas por líquido extracelular com concentração relativamente constante de eletrólitos e outros solutos. A concentração total de solutos no líquido extracelular — e, portanto, a osmolaridade —, é determinada pela quantidade de soluto dividida pelo volume do líquido extracelular. Assim, a concentração de sódio e a osmolaridade do líquido extracelular são em grande parte reguladas pela quantidade de água extracelular. Toda a água corporal por sua vez é controlada pela (1) ingestão de líquido, regulada por fatores determinantes da sede, e (2) excreção renal de água, controlada por múltiplos fatores que influenciam a filtração glomerular e a reabsorção tubular.

Neste capítulo, discutimos especificamente (1) os mecanismos renais de eliminação do excesso de água, por meio da excreção de urina diluída; (2) os mecanismos renais que conservam água no corpo pela excreção de urina concentrada; (3) os mecanismos de *feedback* renais que controlam a concentração de sódio no líquido extracelular e a osmolaridade; e (4) os mecanismos da sede e do apetite por sal, determinantes do consumo de água e sal, o que também auxilia no controle do volume da osmolaridade e da concentração de sódio do líquido extracelular.

## Os Rins Excretam o Excesso de Água pela Produção de Urina Diluída

Os rins normais têm extraordinária capacidade de variar as proporções relativas de solutos e água na urina em resposta aos diversos desafios. Quando existe um excesso de água no corpo e queda da osmolaridade do líquido corporal, os rins podem excretar urina com osmolaridade de até 50 mOsm/L, concentração correspondente a cerca de um sexto da osmolaridade do líquido extracelular normal. Ao contrário, quando existe déficit de água e a osmolaridade do líquido extracelular se eleva, os rins podem excretar urina com concentração de 1.200 a 1.400 mOsm/L. Igualmente importante, os rins podem excretar grande volume de urina diluída ou pequeno volume de urina concentrada sem grandes alterações nas excreções de solutos, como o sódio e o potássio. Essa capacidade de regular a excreção de água, independentemente da excreção de soluto, é necessária para a sobrevivência especialmente quando a ingestão de líquido é limitada.

### O Hormônio Antidiurético Controla a Concentração Urinária

Existe sistema de *feedback* muito eficaz para regular a osmolaridade e a concentração do sódio plasmático. Esse mecanismo atua por meio da alteração na excreção renal de água, independentemente da excreção de solutos. Efetor importante desse *feedback* é o *hormônio antidiurético (ADH)*, também conhecido por *vasopressina*.

Quando a osmolaridade dos líquidos corporais se eleva para valores acima do normal (*i. e.*, os solutos, nos líquidos corporais ficam muito concentrados), a glândula hipófise posterior secreta mais ADH, o que aumenta a permeabilidade dos túbulos distais e ductos coletores à água, como discutido no Capítulo 27. Isso permite que grande quantidade de água seja reabsorvida com diminuição do volume urinário, porém sem alterações acentuadas na excreção renal dos solutos.

Quando ocorre excesso de água no corpo e portanto diminuição da osmolaridade do líquido extracelular, a secreção do ADH pela hipófise posterior diminui, reduzindo consequentemente a permeabilidade dos túbulos distais e ductos coletores à água; isso, por sua vez, leva à excreção de grande quantidade de urina diluída. Assim, a secreção do ADH determina em grande parte a excreção renal de uma diluída ou concentrada.

### Mecanismos Renais para a Excreção de Urina Diluída

Quando ocorre grande excesso de água no corpo, o rim é capaz de excretar o equivalente a 20 L/dia de urina diluída, com concentração tão baixa quanto 50 mOsm/L. O rim executa essa função pela manutenção da reabsorção de solutos, ao mesmo tempo que deixa de reabsorver a maior parte da água do líquido tubular nas partes distais do néfron, incluindo o túbulo distal final e os ductos coletores.

A Figura 28-1 demonstra as respostas renais aproximadas em humano após a ingestão de 1 litro de água. Observe que o volume urinário aumenta, por cerca de seis vezes o normal, dentro de 45 minutos após a ingestão da água. Contudo, a quantidade total de soluto excretada permanece relativamente constante, já que a urina formada fica bastante diluída e a diminuição da osmolaridade urinária diminui de 600 para cerca de 100 mOsm/L. Portanto, após a ingestão de água em excesso, o rim elimina do corpo esse excesso, porém sem aumentar a excreção de solutos.

O filtrado glomerular recém-formado tem osmolaridade semelhante à do plasma (300 mOsm/L). Para excretar o excedente de água, há necessidade de diluição do filtrado à medida que ele passa ao longo do túbulo. A diluição é produzida pela reabsorção de solutos, em escala maior que a água, como é mostrado na Figura 28-2; no entanto, isso ocorre apenas em certos segmentos do sistema tubular renal, como se segue.

**O Líquido Tubular Permanece Isosmótico no Túbulo Proximal.** À medida que o líquido flui pelo túbulo proximal, os solutos e a água são reabsorvidos em proporções equivalentes, ocorrendo pequena alteração da osmolaridade; ou seja, o líquido do túbulo proximal permanece isosmótico ao plasma, com osmolaridade de aproximadamente 300 mOsm/L. Conforme o líquido chega ao ramo descendente da alça de Henle, a água é reabsorvida, por osmose, e o líquido tubular atinge o equilíbrio com o líquido intersticial adjacente da medula renal que é bastante hipertônico — cerca de duas a quatro vezes a osmolaridade do filtrado glomerular inicial. Portanto, o líquido tubular fica mais concentrado à medida que flui pela alça de Henle, em direção à medula interna.

**O Líquido Tubular é Diluído no Ramo Ascendente da Alça de Henle.** No ramo ascendente da alça de Henle, especialmente no segmento espesso ocorre ávida reabsorção de sódio, potássio e cloreto. Entretanto, essa porção do segmento tubular é impermeável à água, mesmo em presença de grande quantidade de ADH. Portanto, o líquido tubular fica mais diluído à medida que flui pelo ramo ascendente da alça de Henle até o início do túbulo distal, ocasionando a redução progressiva da osmolaridade para cerca de 100 mOsm/L quando ele chega ao tubular distal. *Dessa forma, independente da presença ou da ausência do ADH, o líquido que deixa o segmento tubular distal inicial é hiposmótico, com osmolaridade de apenas um terço da osmolaridade do plasma.*

**O Líquido Tubular É Ainda Mais Diluído nos Túbulos Distais e Coletores na Ausência do ADH.** Quando o líquido diluído no túbulo distal inicial passa para o túbulo convoluto distal final, ducto coletor cortical e ducto coletor, ocorre reabsorção adicional de cloreto de sódio. Na ausência do ADH, essa porção do túbulo também é impermeável à água, e a reabsorção extra de solutos faz com que o líquido tubular fique ainda mais diluído, diminuindo sua osmolaridade para valores em torno de 50 mOsm/L. A falha na reabsorção de água e a reabsorção continuada de solutos levam à produção de grande volume de urina diluída.

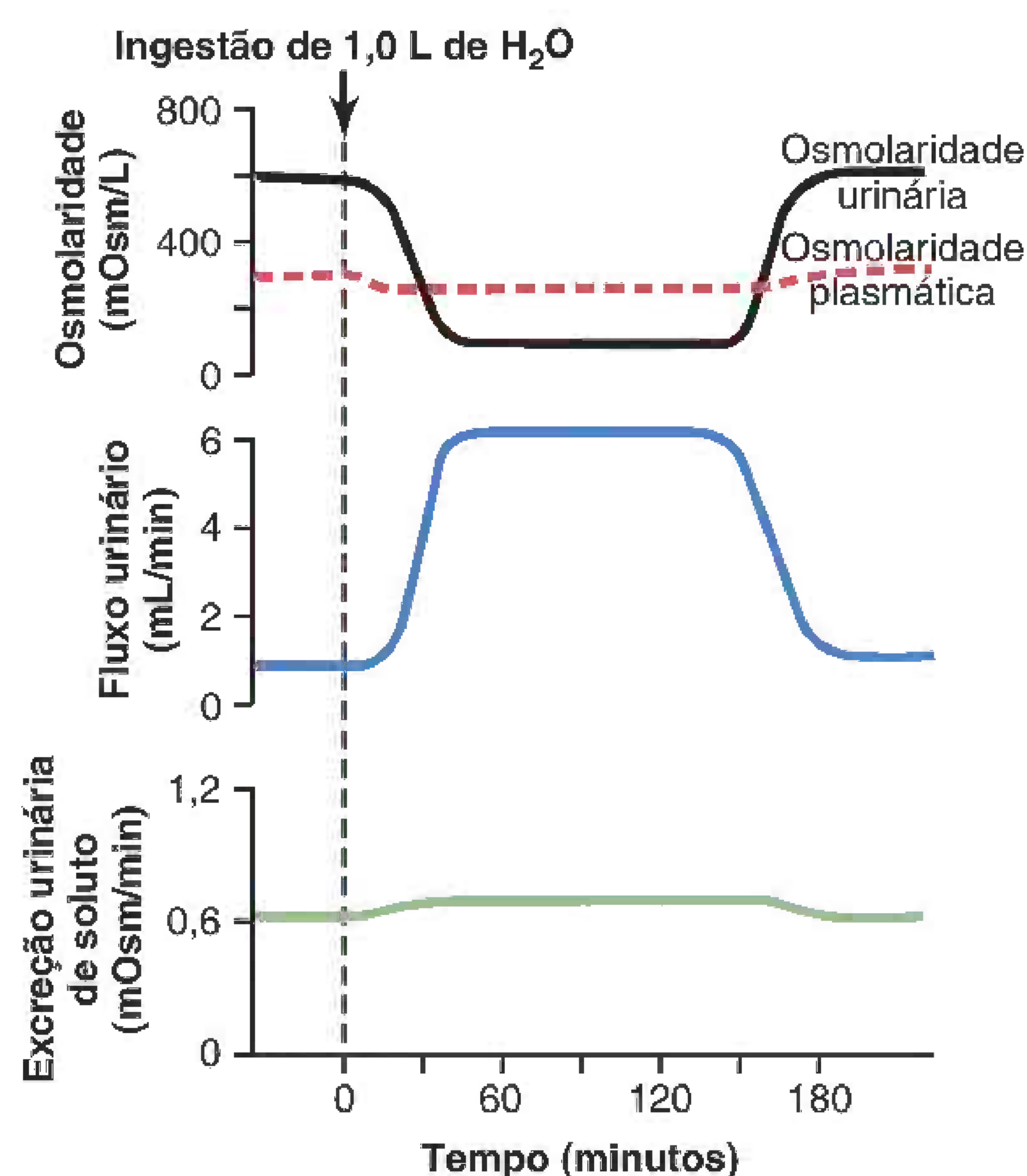



**Figura 28-1** Diurese de água no ser humano após a ingestão de 1 litro de água. Observe que, após a ingestão de água, o volume urinário aumenta e a osmolaridade urinária diminui, provocando a excreção de grande volume de urina diluída; entretanto, a quantidade total de soluto excretada pelos rins permanece relativamente constante. Essas respostas dos rins evitam a diminuição acentuada da osmolaridade plasmática quando ocorre ingestão excessiva de água.

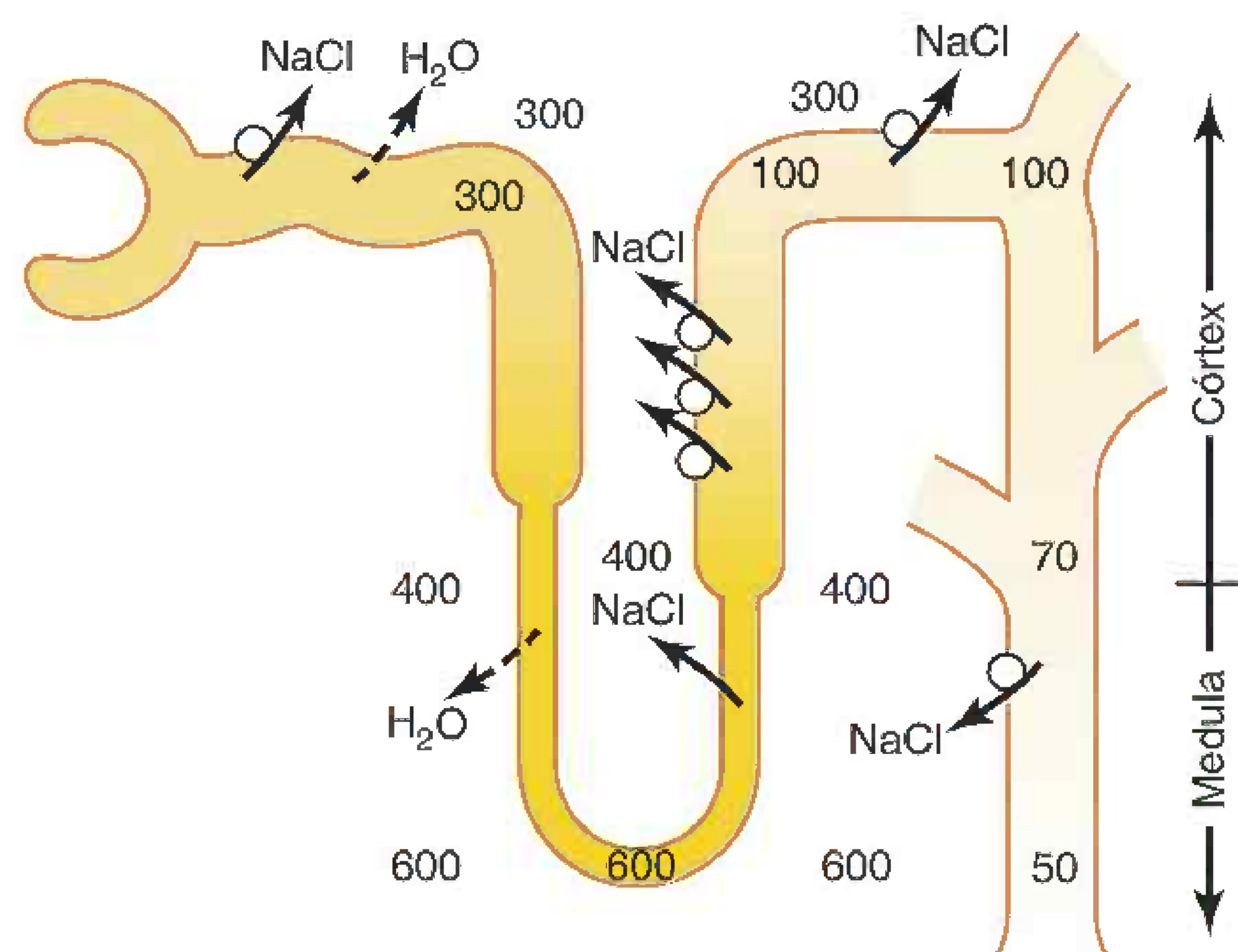



**Figura 28-2** Formação de urina diluída quando os níveis do hormônio antidiurético (ADH) são muito baixos. Observe que o líquido tubular do ramo ascendente da alça de Henle fica muito diluído. Nos túbulos distais e nos túbulos coletores, o líquido tubular é ainda mais diluído pela reabsorção do cloreto de sódio e pela reabsorção de água quando os níveis do ADH estão muito baixos. Essa falha na reabsorção de água e a reabsorção continuada de solutos levam à produção de grande volume de urina diluída. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

Em resumo, o mecanismo de formação de urina diluída consiste na reabsorção contínua de solutos, a partir dos segmentos distais do sistema tubular sem reabsorção de água. Em rins saudáveis, o líquido que deixa a alça descendente de Henle e o túbulo distal inicial é sempre diluído, independentemente do nível do ADH. Na ausência desse hormônio, ocorre diluição maior da urina no túbulo distal final e nos ductos coletores, além da excreção de grande volume de urina diluída.

## Os Rins Conservam Água Excretando Urina Concentrada

A capacidade do rim de formar urina mais concentrada que o plasma é essencial para a sobrevivência dos mamíferos terrestres, inclusive dos seres humanos. A água é continuamente perdida do corpo por várias vias, incluindo os pulmões, por evaporação para o ar expirado, o trato gastrointestinal, pelas fezes, a pele, por evaporação e sudorese, e os rins, pela eliminação de urina. Consumo de líquido é necessário para compensar essa perda, mas a capacidade do rim em produzir pequeno volume de urina concentrada minimiza a ingestão de líquido necessária para manter a homeostasia, função especialmente importante quando ocorre escassez de água.

Quando ocorre déficit hídrico no corpo, o rim gera urina concentrada por continuar a excretar solutos, ao mesmo tempo em que aumenta a reabsorção de água, diminuindo o volume de urina formado. O rim humano pode produzir urina com osmolaridade máxima de 1.200 a 1.400 mOsm/L, quatro a cinco vezes a osmolaridade do plasma.

Alguns animais do deserto, como o camundongo saltador australiano, conseguem eliminar urina com osmolaridade de até 10.000 mOsm/L. Isso permite que o camundongo sobreviva no deserto sem ingestão de água; quantidade suficiente de água pode ser obtida por meio do alimento ingerido e pela água produzida no corpo pelo metabolismo dos alimentos. Os animais adaptados aos ambientes de água doce apresentam capacidade mínima de concentração urinária. Os castores, por exemplo, conseguem concentrar a urina até apenas 500 mOsm/L

### Volume Urinário Obrigatório

A capacidade máxima de concentração da urina pelos rins prediz o volume diário obrigatório de urina para eliminar do corpo os produtos residuais do metabolismo e os íons ingeridos. O ser humano normal, pesando 70 quilos, deve excretar em torno de 600 miliosmóis de soluto por dia. Se a capacidade máxima de concentração urinária for de 1.200 mOsm/L, o volume *mínimo* de urina que deverá ser excretado, conhecido como *volume urinário obrigatório*, poderá ser calculado conforme exposto a seguir:

$$\frac{600 \text{ mOsm/dia}}{1.200 \text{ mOsm/L}} = 0{,}5 \text{ L/dia}$$

Essa perda mínima de volume na urina contribui para a desidratação, juntamente com a perda hídrica pela pele e tratos respiratório e gastrointestinal, quando não existe disponibilidade de água.

A capacidade limitada do rim humano de concentrar a urina até concentração máxima de 1.200 mOsm/L explica por que ocorre grave desidratação quando se ingere água do mar. A concentração de cloreto de sódio nos oceanos gira em torno de 3,0% a 3,5%, com osmolaridade variando entre 1.000 e 1.200 mOsm/L. O consumo de 1 litro de água do mar, com concentração de 1.200 mOsm/L representaria ingestão total de cloreto de sódio de 1.200 miliosmóis. Se a capacidade máxima de concentração da urina for de 1.200 mOsm/L, a quantidade de volume urinário necessária para excretar esses 1.200 miliosmóis seria de um 1.200 miliosmóis divididos por 1.200 mOsm/L, ou 1,0 litro. Por que então a ingestão de água do mar causa desidratação? A resposta é que os rins devem também excretar outros solutos, especialmente ureia que sozinha contribui com cerca de 600 mOsm/L quando a urina é maximalmente concentrada. Portanto, a concentração máxima do cloreto de sódio que pode ser excretada pelos rins é de cerca de 600 mOsm/L. Assim, para cada litro de água salgada ingerida, 1,5 litro de urina seria necessário para livrar o corpo de 1.200 miliosmóis de cloreto de sódio ingerido, além dos 600 miliosmóis dos outros solutos, como a ureia. Isso resultaria em perda real de meio litro de líquido para cada litro de água do mar ingerido; tal fato explica a ocorrência de rápida desidratação em vítimas de naufrágio que ingerem a água do mar. Entretanto, o camundongo saltador australiano vítima de naufrágio poderia beber impunemente toda a água do mar necessária ou desejada.

### Gravidade Específica da Urina

A *gravidade específica* da urina é com frequência utilizada no ambiente clínico para dar estimativa rápida da concentração de solutos na urina. Quanto mais concentrada for a urina, maior será sua gravidade específica. Na maioria das vezes, a gravidade específica de urina aumenta linearmente com o aumento da osmolaridade urinária (Fig. 28-3). Todavia, a gravidade específica da urina é medida do peso dos solutos, em dado volume de urina, sendo assim determinada pelo número e dimensões das moléculas de soluto. Isso contrasta com a osmolaridade que é determinada pelo número de moléculas do soluto em dado volume.

A gravidade específica da urina é em geral expressa em gramas/mL; nos humanos, em condições normais, varia entre 1,002 e 1,028 g/mL, aumentando por 0,001 para cada aumento de 35 a 40 mOsmol/L da osmolaridade urinária. Essa relação entre a gravidade específica e a osmolaridade é alterada quando existe quantidade significativa de grandes moléculas na urina, como de glicose, de meios de radiocontraste usados para finalidade diagnóstica, ou de alguns antibióticos. Nesses casos, a medida da gravidade específica da urina poderá falsamente sugerir urina muito concentrada, a despeito da osmolaridade normal da urina.

Existem tiras de papel ou bastões (*dipsticks*) que permitem a medida aproximada da gravidade específica da

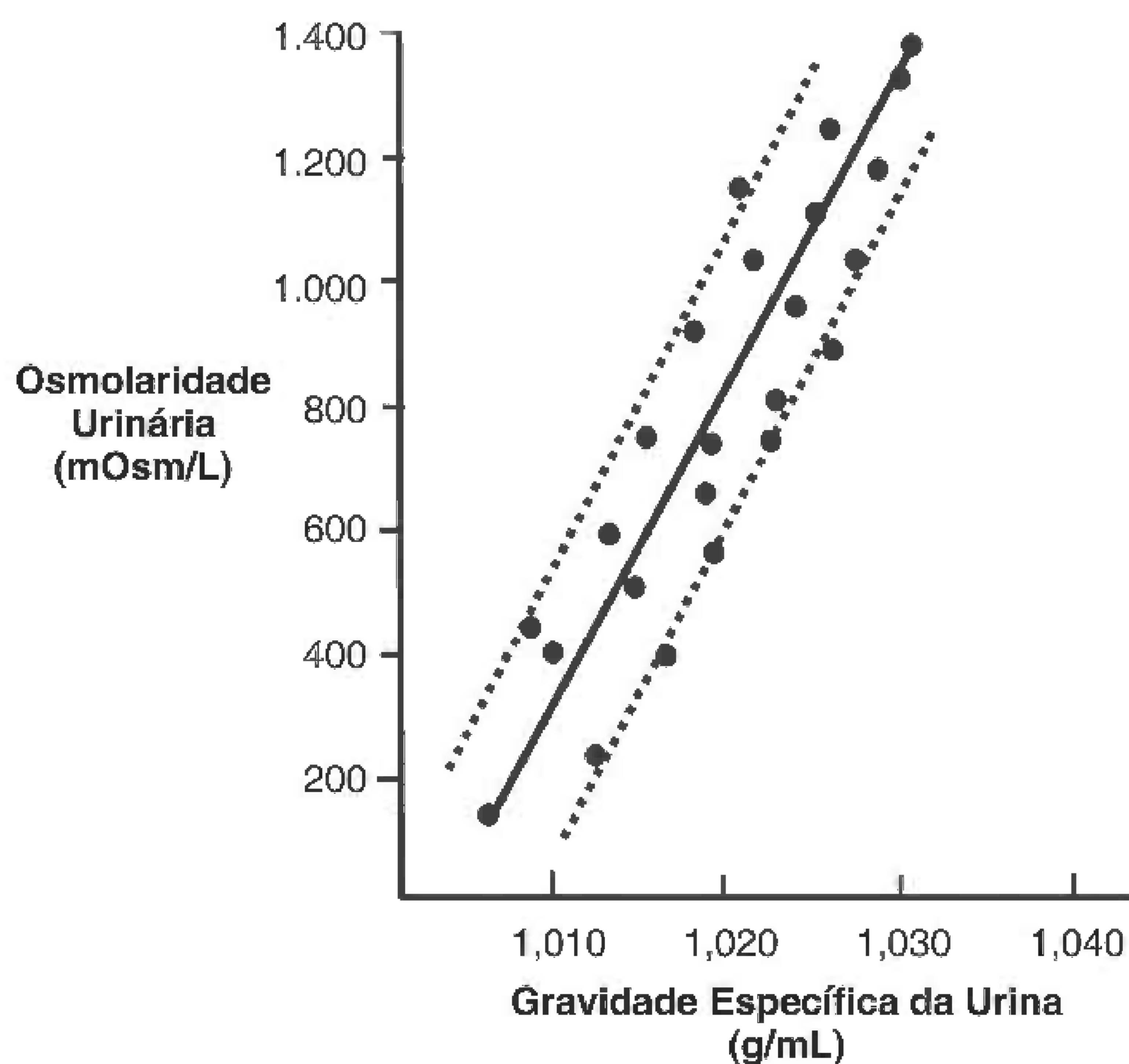



**Figura 28-3** Relação entre a gravidade específica (g/mL) e a osmolaridade da urina.

urina, mas a maioria dos laboratórios a mede por refratômetro.

## Requerimentos para a Excreção de Urina Concentrada — Níveis Elevados de ADH e Medula Renal Hiperosmótica

Os requerimentos básicos para a formação de urina concentrada incluem (1) *nível alto de ADH* que aumenta a permeabilidade dos túbulos distais e ductos coletores à água, permitindo que esses segmentos tubulares reabsorvam água com avidez, e (2) *alta osmolaridade do líquido intersticial medular renal* que produz o gradiente osmótico necessário para a reabsorção de água em presença de altos níveis de ADH.

O interstício medular renal que circunda os ductos coletores é normalmente hiperosmótico; dessa forma, quando os níveis do ADH estão elevados, a água se desloca, através da membrana tubular, por osmose para o interstício renal e, então, retorna à circulação sanguínea pelos *vasa recta*. Assim, a capacidade de concentração urinária é limitada pelo nível de ADH e pelo grau de hiperosmolaridade da medula renal. Mais adiante, discutiremos os fatores que controlam a secreção do ADH. No momento, relataremos o processo pelo qual o líquido intersticial da medula renal se torna hiperosmótico. Esse processo envolve a atuação do *mecanismo de contracorrente.*

*O mecanismo de contracorrente depende da disposição anatômica peculiar das alças de Henle e dos* vasa recta, *dos capilares peritubulares especializados da medula renal.* No ser humano, cerca de 25% dos néfrons correspondem a *néfrons justaglomerulares*, com alças de Henle e *vasa recta* que mergulham profundamente na medula renal antes de retornarem ao córtex. Algumas das alças de Henle ocupam todo o trajeto até as extremidades das papilas renais que se projetam da medula até a pelve renal. Paralelamente às longas alças de Henle, estão os *vasa recta* que também descem sob forma de alças rumo à medula, antes de retornarem ao córtex renal. E finalmente os ductos coletores, que conduzem a urina pela medula renal hiperosmótica antes de sua excreção, desempenham papel crítico no mecanismo de contracorrente.

## O Mecanismo de Contracorrente Gera o Interstício Medular Renal Hiperosmótico

A osmolaridade do líquido intersticial, em quase todas as partes do corpo, é de cerca de 300 mOsm/L, o que representa valor similar à osmolaridade do plasma. (Como discutido no Capítulo 25, a *atividade osmolar corrigida*, responsável pela atração e repulsão intermoleculares, fica em torno de 282 mOsm/L.) A osmolaridade do líquido intersticial medular renal é muito mais alta e pode aumentar progressivamente para 1.200 a 1.400 mOsm/L no limite pélvico da medula. Isso significa que o interstício medular renal tem acumulado solutos em excesso da água. Assim, logo que alta concentração de solutos for atingida na medula, ela será mantida pelo balanço entre a entrada e a saída de solutos e água na medula.

Os principais fatores que contribuem para o aumento da concentração de solutos na medula renal são os seguintes:

1. Transporte ativo de íons sódio e cotransporte de íons potássio, cloreto e outros íons, do ramo ascendente espesso da alça de Henle para o interstício medular
2. Transporte ativo de íons dos ductos coletores para o interstício medular
3. Difusão facilitada de grande quantidade de ureia, dos ductos coletores medulares internos para o interstício medular
4. Difusão de apenas pequena quantidade de água dos túbulos medulares para o interstício medular, em proporção bastante inferior à reabsorção de solutos para o interstício medular

**Características Especiais da Alça de Henle Que Mantêm Solutos na Medula Renal.** As características dos transportes, que ocorrem nas alças de Henle, estão resumidas na Tabela 28-1, junto com as propriedades dos túbulos proximais, túbulos distais, túbulos coletores corticais e ductos coletores medulares internos.

A causa mais importante da alta osmolaridade medular é o transporte ativo de sódio e o cotransporte de potássio, cloreto e outros íons do ramo ascendente espesso da alça de Henle para o interstício. O resultado é o transporte transepitelial de NaCl que pode gerar gradiente osmótico de aproximadamente 200 miliosmóis por litro entre o lúmen tubular e o líquido intersticial. Como o ramo ascendente espesso é praticamente impermeável à água, os solutos transportados não são acompanhados pelo fluxo osmótico de água para o interstício. Portanto, o

**Tabela 28-1** Resumo de Características Tubulares — Concentração Urinária

| | | Permeabilidade | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Transporte Ativo de NaCl** | **$H_2O$** | **NaCl** | **Ureia** |
| Túbulo proximal | ++ | ++ | + | + |
| Ramo descendente delgado | 0 | ++ | + | + |
| Ramo ascendente delgado | 0 | 0 | + | + |
| Ramo ascendente espesso | ++ | 0 | 0 | 0 |
| Túbulo distal | + | +ADH | 0 | 0 |
| Túbulo coletor cortical | + | +ADH | 0 | 0 |
| Ducto coletor medular interno | + | +ADH | 0 | ++ADH |

0, nível mínimo de transporte ativo ou permeabilidade; +, nível moderado de transporte ativo ou permeabilidade; ++, nível elevado de transporte ativo ou permeabilidade; +ADH, aumento na permeabilidade à água ou ureia pelo ADH.

transporte ativo de sódio e outros íons para fora do ramo ascendente espesso adiciona solutos em excesso da água para o interstício medular renal. Ocorre certa reabsorção de cloreto de sódio pelo ramo ascendente delgado da alça de Henle que é também impermeável à água, o que também aumenta a concentração de solutos do interstício medular renal.

O ramo descendente da alça de Henle em contraste ao ramo ascendente é bastante permeável à água, e a osmolaridade do líquido tubular torna-se rapidamente igual à osmolaridade da medula renal. Portanto, a água difunde-se para fora do ramo descendente da alça de Henle em direção ao interstício, e a osmolaridade do líquido tubular gradativamente eleva-se à medida que ele flui pelo ramo descendente da alça de Henle.

**Etapas Participantes da Geração de Interstício Medular Renal Hiperosmótico.** Considerando essas características da alça de Henle, discutiremos agora o modo pelo qual a medula renal se torna hiperosmótica. Primeiro, é assumido que a alça de Henle seja cheia por líquido com concentração de 300 mOsm/L, a mesma da que deixa o túbulo proximal (Fig. 28-4, etapa 1). Em seguida, a bomba de íons ativa do *ramo ascendente espesso* na alça de Henle reduz a concentração tubular e eleva a concentração do interstício; essa bomba estabelece gradiente de concentração de 200 mOsm/L entre o líquido tubular e o líquido intersticial (etapa 2). O limite desse gradiente gira em torno de 200 mOsm/L, pois a difusão paracelular de íons de volta ao túbulo contrabalança o transporte de íons para fora do lúmen quando o gradiente de concentração atinge esse valor.

A etapa 3 corresponde ao rápido equilíbrio osmótico atingido entre o líquido tubular, no *ramo descendente da alça de Henle*, e o líquido intersticial, devido ao movimento de água por osmose, para fora do ramo

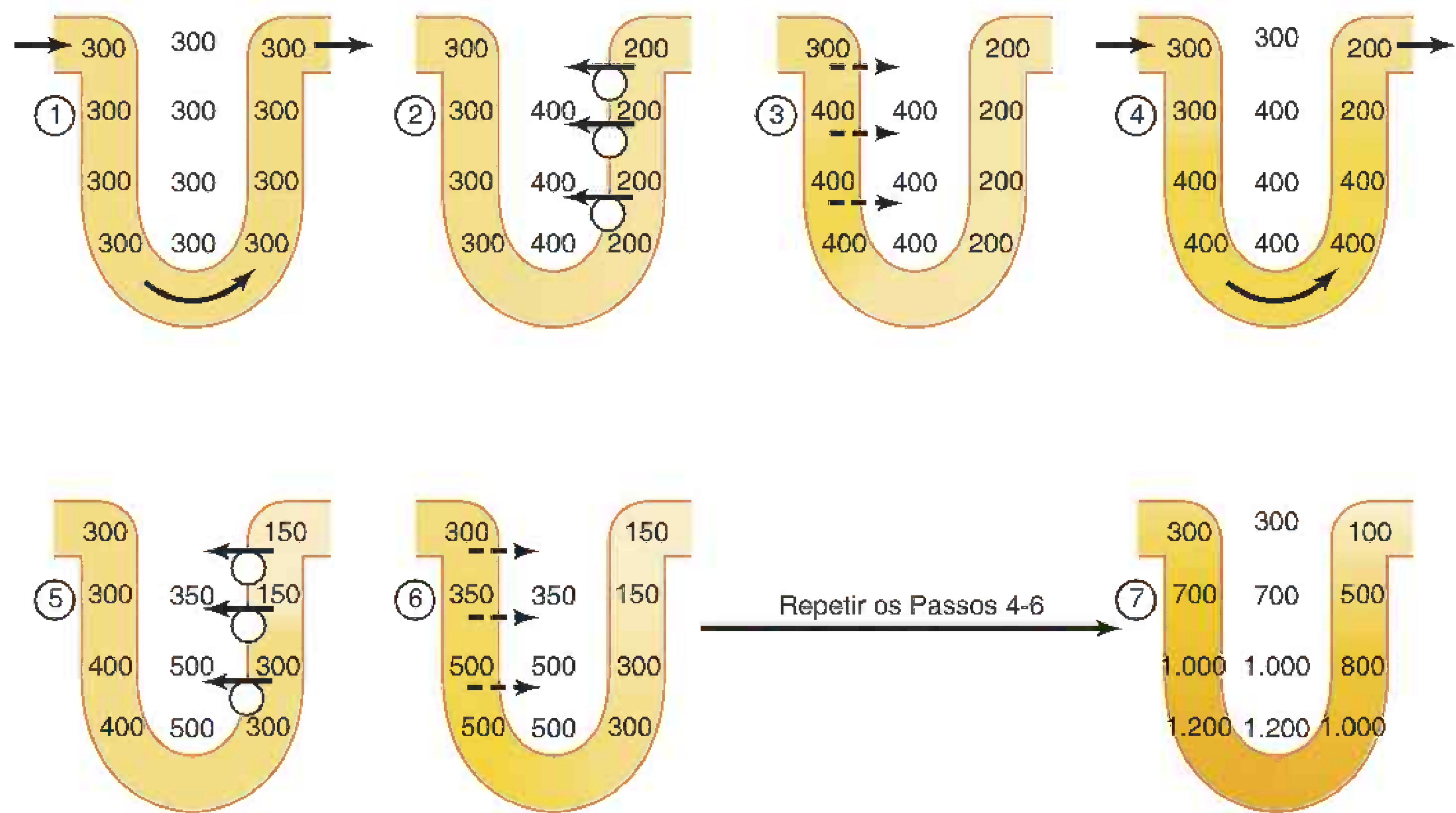



**Figura 28-4** Sistema multiplicador de contracorrente na alça de Henle para a produção de medula renal hiperosmótica. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

descendente. A osmolaridade intersticial é mantida em 400 mOsm/L, pelo transporte contínuo de íons para fora do ramo ascendente espesso da alça de Henle. Assim, por ele mesmo, o transporte ativo do cloreto de sódio, para fora do ramo ascendente espesso, é capaz de estabelecer gradiente de concentração de apenas 200 mOsm/L, muito menos do que o atingido pelo sistema contracorrente.

A etapa 4 se refere ao fluxo adicional de líquido do túbulo proximal para a alça de Henle, fazendo com que o líquido hiperosmótico, formado no ramo descendente, flua para o ramo ascendente. Desse líquido, uma vez tendo chegado ao ramo ascendente, íons adicionais são bombeados para o interstício, com retenção da água no líquido tubular, até que seja estabelecido de 200 mOsm/L com a osmolaridade do líquido intersticial aumentando para 500 mOsm/L (etapa 5). Então, mais uma vez, o líquido no ramo descendente atinge o equilíbrio com o líquido intersticial medular hiperosmótico (etapa 6) e, à medida que o líquido tubular hiperosmótico do ramo descendente da alça de Henle flui para o ramo ascendente, ainda mais soluto é bombeado dos túbulos para o interstício medular.

Essas etapas ocorrem repetidas vezes, apresentando efeito real de adição crescente de solutos à medula muito mais do que de água; com tempo suficiente, *esse processo gradativamente retém solutos na medula e multiplica o gradiente de concentração, estabelecido pelo bombeamento ativo de íons para fora do ramo ascendente espesso da alça de Henle, elevando por fim a osmolaridade do líquido intersticial para 1.200 a 1.400 mOsm/L, como exposto na etapa 7.*

Assim, a reabsorção repetitiva de cloreto de sódio pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, e o influxo contínuo de novo cloreto de sódio do túbulo proximal para a alça de Henle recebem o nome de *multiplicador de contracorrente.* O cloreto de sódio, reabsorvido no ramo ascendente da alça de Henle, se soma continuamente ao cloreto de sódio que acaba de chegar, vindo do túbulo proximal, e assim "multiplicando" sua concentração no interstício medular.

## Papel do Túbulo Distal e dos Ductos Coletores na Excreção de Urina Concentrada

Quando o líquido tubular deixa a alça de Henle e flui para o túbulo convoluto distal no córtex renal, o líquido passa por processo de diluição, com osmolaridade de apenas 100 mOsm/L (Fig. 28-5). A porção inicial do túbulo distal dilui ainda mais o líquido tubular, pois esse segmento semelhante à alça ascendente de Henle promove o transporte ativo do cloreto de sódio para fora do túbulo, mas é relativamente impermeável à água.

A quantidade de água, reabsorvida no túbulo coletor cortical, é criticamente dependente da concentração plasmática do ADH. Na ausência desse hormônio, esse segmento fica quase impermeável à água e não pode reabsorvê-la, mas continua a reabsorver solutos, diluindo ainda mais a urina. Quando ocorre alta concentração de ADH, o túbulo coletor cortical fica muito permeável à água; desse modo, grande quantidade de água passa a ser reabsorvida do túbulo para o interstício cortical, local de onde é removida pelos capilares peritubulares com fluxo rápido. *O fato dessa grande quantidade de água ser absorvida no córtex e, não na medula renal, auxilia na conservação da alta osmolaridade do líquido intersticial medular.*

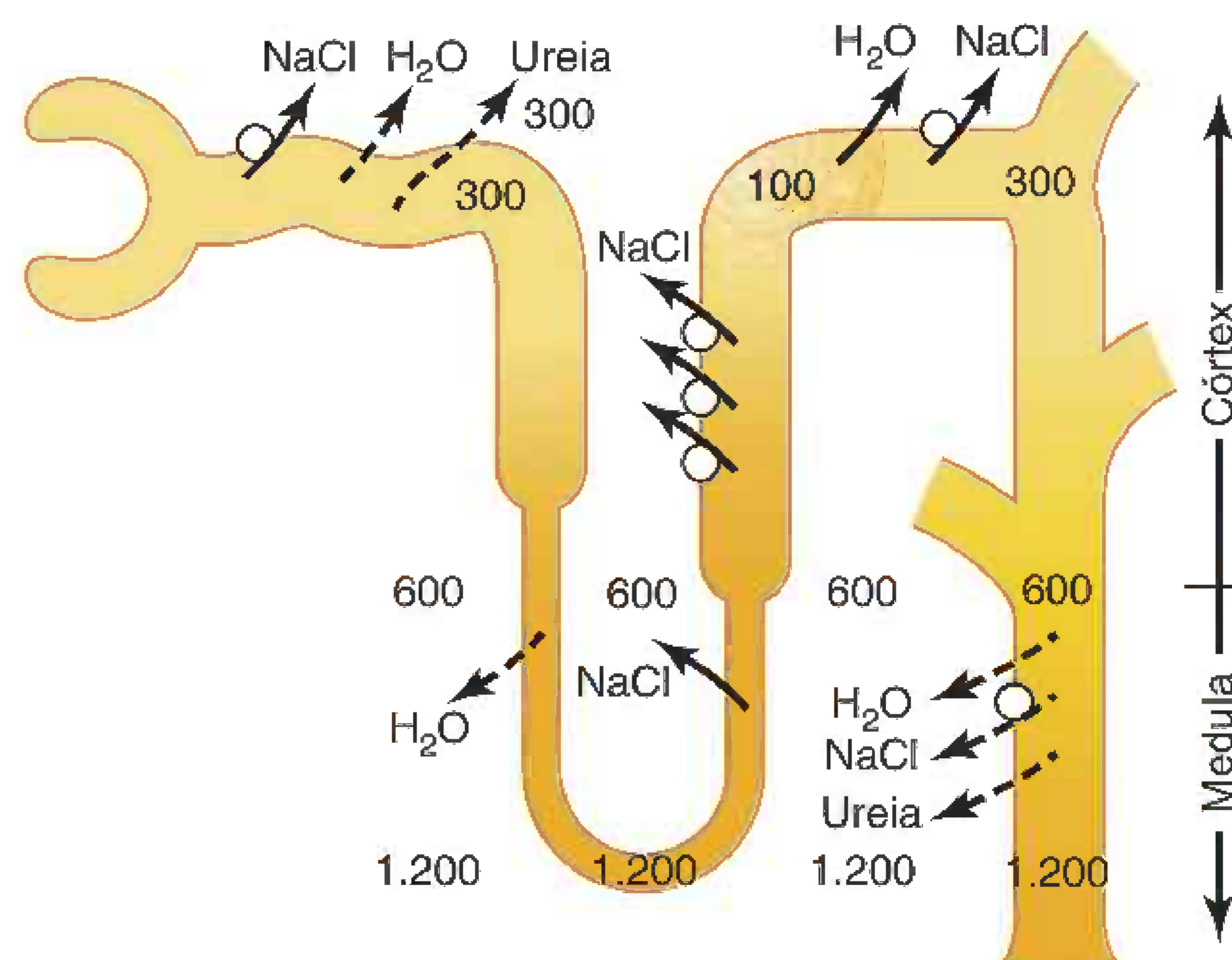



**Figura 28-5** Formação de urina concentrada quando os níveis do hormônio antidiurético (ADH) estão elevados. Observe que o líquido que sai da alça de Henle está diluído, mas fica concentrado à medida que a água é absorvida nos túbulos distais e nos túbulos coletores. Com altos níveis do ADH, a osmolaridade da urina é quase a mesma da do líquido intersticial medular próximo às papilas, que é de cerca de 1.200 mOsm/L. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

À medida que o líquido tubular flui ao longo dos ductos coletores medulares, ocorre reabsorção hídrica adicional do líquido tubular para o interstício, mas a quantidade total de água é relativamente pequena em comparação à adicionada ao interstício cortical. A água reabsorvida é rapidamente conduzida pelos *vasa recta* para o sangue venoso. Em presença de altos níveis de ADH, os ductos coletores ficam permeáveis à água, de modo que o líquido no final desses ductos tenha basicamente a mesma osmolaridade do líquido intersticial da medula renal — aproximadamente 1.200 mOsm/L (Fig. 28-4). Assim, por meio da reabsorção da maior quantidade possível de água, os rins formam urina muito concentrada, excretando quantidades normais de solutos na urina, enquanto devolvem a água de volta ao líquido extracelular, compensando os déficits hídricos do corpo.

## A Ureia Contribui para um Interstício Medular Renal Hiperosmótico e para a Formação de Urina Concentrada

Até aqui, consideramos apenas a contribuição do cloreto de sódio para a hiperosmolaridade do interstício medular renal. Contudo, a ureia contribui com cerca de 40% a 50% da osmolaridade (500 a 600 mOsm/L) do interstí-

cio da medula renal, quando o rim está formando urina maximalmente concentrada. Ao contrário do cloreto de sódio, a ureia é reabsorvida passivamente pelo túbulo. Quando ocorre déficit de água e a concentração de ADH é alta, grande quantidade de ureia é passivamente reabsorvida dos ductos coletores medulares internos para o interstício.

O mecanismo de reabsorção da ureia para o interstício medular renal é o seguinte: quando o líquido tubular sobe pelo ramo ascendente grosso para chegar aos túbulos distais e coletores corticais, pequena quantidade de ureia é reabsorvida, pois esses segmentos são impermeáveis à ureia (Tabela 28-1). Na presença de altas concentrações de ADH, a água é rapidamente reabsorvida pelo túbulo coletor cortical e a concentração de ureia aumenta rapidamente, já que essa parte do túbulo não é muito permeável à ureia.

À medida que o líquido tubular flui para os ductos coletores medulares internos, ocorre reabsorção ainda maior de água, aumentando a concentração de ureia no líquido tubular. Essa concentração elevada da ureia no líquido tubular do ducto coletor medular interno faz com que esse metabólito se difunda para fora do túbulo para o líquido intersticial renal. Essa difusão é bastante facilitada por *transportadores específicos de ureia, UT-A1* e *UT-A3*. Um desses transportadores de ureia, o UT-A3, é ativado pelo ADH, aumentando o transporte de ureia para fora do ducto coletor medular interno, mesmo quando os níveis de ADH se encontram elevados. O movimento simultâneo de água e de ureia para fora dos ductos coletores medulares internos mantém a alta concentração de ureia no líquido tubular e finalmente na urina, ainda que esse metabólito esteja sendo reabsorvido.

O papel fundamental da ureia, em contribuir para concentração da urina, é evidenciado pelo fato de que indivíduos com dieta rica em proteína, com subsequente produção de grande quantidade de ureia, como "resíduo" nitrogenado, se mostram capazes de concentrar sua urina de forma muito mais satisfatória, em comparação a indivíduos com dieta pobre em proteína e, portanto, com baixa produção de ureia. A desnutrição está associada à baixa concentração da ureia no interstício medular e à considerável diminuição da capacidade de concentração urinária.

**A Recirculação da Ureia do Ducto Coletor para a Alça de Henle Contribui para a Hiperosmolaridade da Medula Renal.** A pessoa saudável costuma excretar cerca de 20% a 50% da carga filtrada de ureia. Em geral, a excreção da ureia é determinada principalmente por dois fatores: (1) a concentração desse metabólito no plasma e (2) a filtração glomerular (FG). Em pacientes com doença renal e amplas reduções da FG, a concentração plasmática de ureia aumenta acentuadamente, fazendo retornar a carga filtrada e a excreção desse metabólito aos níveis normais (igual à sua produção), apesar da FG reduzida.

No túbulo proximal, 40% a 50% da ureia filtrada são reabsorvidos; mesmo assim, a concentração da ureia no líquido tubular aumenta, já que esse metabólito não é tão permeável quanto a água. A concentração da ureia continua a subir, à medida que o líquido tubular flui para o segmento delgado da alça de Henle, parcialmente em virtude da reabsorção de água, mas também devido à pequena *secreção* de ureia no ramo delgado da alça de Henle do interstício medular (Fig. 28-6). A secreção passiva de ureia, nos segmentos delgados da alça de Henle, é facilitada pelo transportador de ureia *UT-A2*.

O ramo espesso da alça de Henle, o túbulo distal e o túbulo coletor cortical são relativamente impermeáveis à ureia, ocorrendo uma reabsorção muito pequena desse metabólito nesses segmentos tubulares. Quando os rins estão formando urina concentrada e existem altos níveis de ADH, a reabsorção de água a partir do túbulo distal e do túbulo coletor cortical aumenta a concentração de ureia. Quando esse líquido flui em direção ao ducto coletor medular interno, a alta concentração de ureia no túbulo e a presença de transportadores específicos de ureia promovem a difusão de ureia para o interstício medular. À medida que essa ureia flui para o ducto coletor na medula interna, as altas concentrações de ureia e dos transportadores específicos de ureia fazem com que a ureia se difunda para o interstício medular. Fração moderada da ureia que se desloca para o interstício medular eventual-

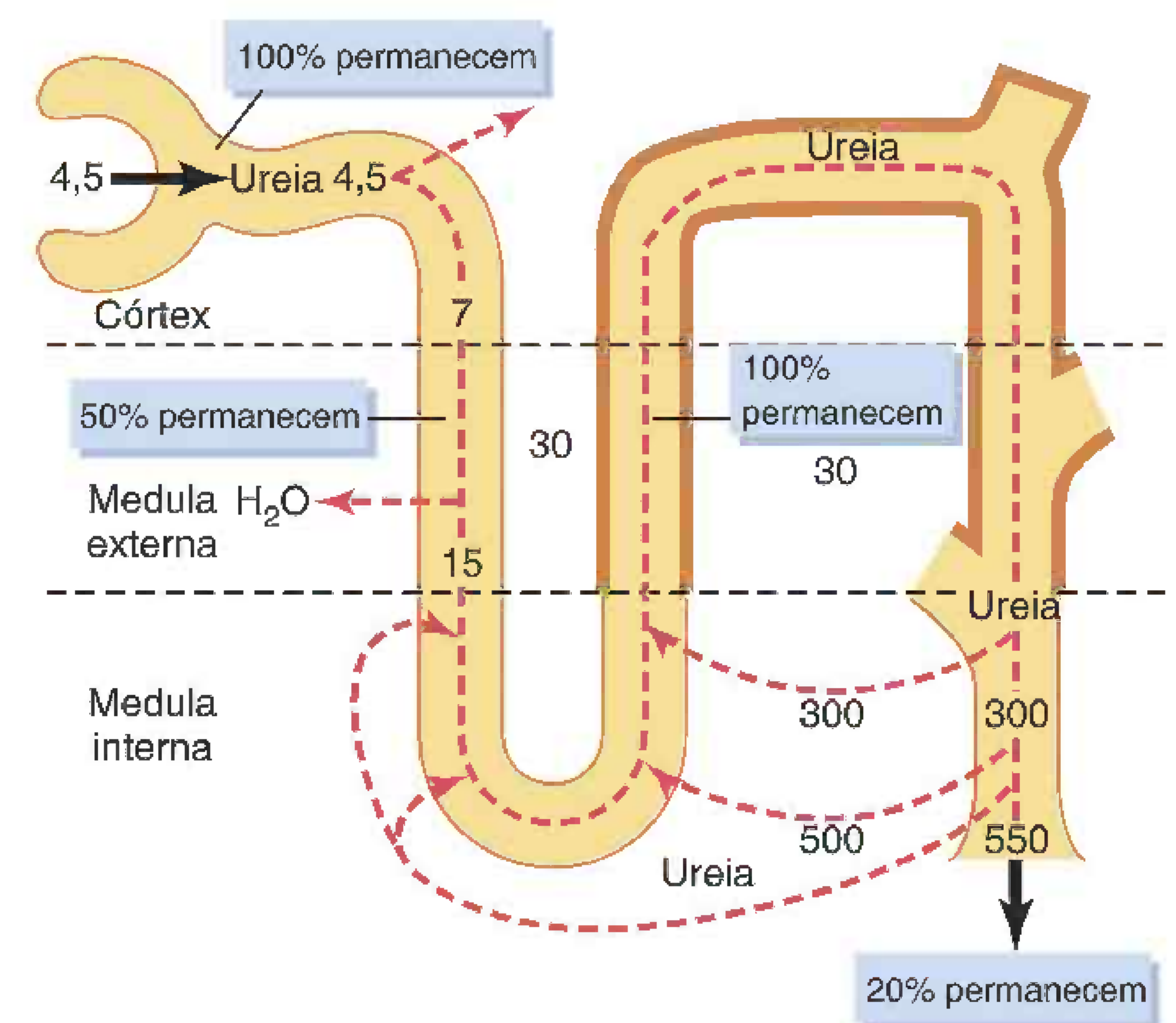



**Figura 28-6** Recirculação da ureia absorvida pelo ducto coletor medular para o líquido intersticial. A ureia se difunde para a parte delgada da alça de Henle, passa pelos túbulos distais e, por fim, retorna ao ducto coletor. A recirculação da ureia auxilia na retenção de ureia, no interstício medular, e contribui para a hiperosmolaridade da medula renal. As *linhas contínuas escuras*, desde o ramo ascendente espesso da alça até os ductos coletores medulares, indicam que esses segmentos não são muito permeáveis à ureia. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro de ureia durante a antidiurese, quando existe grande quantidade de hormônio antidiurético. As porcentagens da carga filtrada da ureia que permanece nos túbulos estão indicadas nos retângulos azuis.)

mente se difunde para as porções delgadas da alça de Henle e, então, a ureia que se difunde para a alça de Henle retorna ao ramo ascendente espesso da alça de Henle, do túbulo distal, do túbulo coletor cortical e novamente ao ducto coletor medular. Nesse caso, a ureia pode recircular, por essas porções terminais do sistema tubular, diversas vezes antes de ser excretada. Cada volta no circuito contribui para a concentração mais elevada de ureia.

Essa recirculação da ureia provê mecanismo adicional para a formação de medula renal hiperosmótica. Como a ureia é um dos produtos residuais mais abundantes que devem ser excretados pelos rins, esse mecanismo de concentração do metabólito no interstício renal é essencial para a economia do líquido corporal, quando ocorre escassez de água no ambiente externo.

Quando existe excesso de água no corpo, o fluxo de urina (débito urinário) em geral fica aumentado e, por conseguinte, a concentração de ureia nos ductos coletores da medula interna é diminuída, provocando menor difusão de ureia para o interstício medular renal. Os níveis de ADH também ficam reduzidos quando ocorre excesso de água no corpo e assim a permeabilidade à água e ureia é diminuída nos túbulos coletores da medula interna, o que leva à maior excreção de ureia na urina.

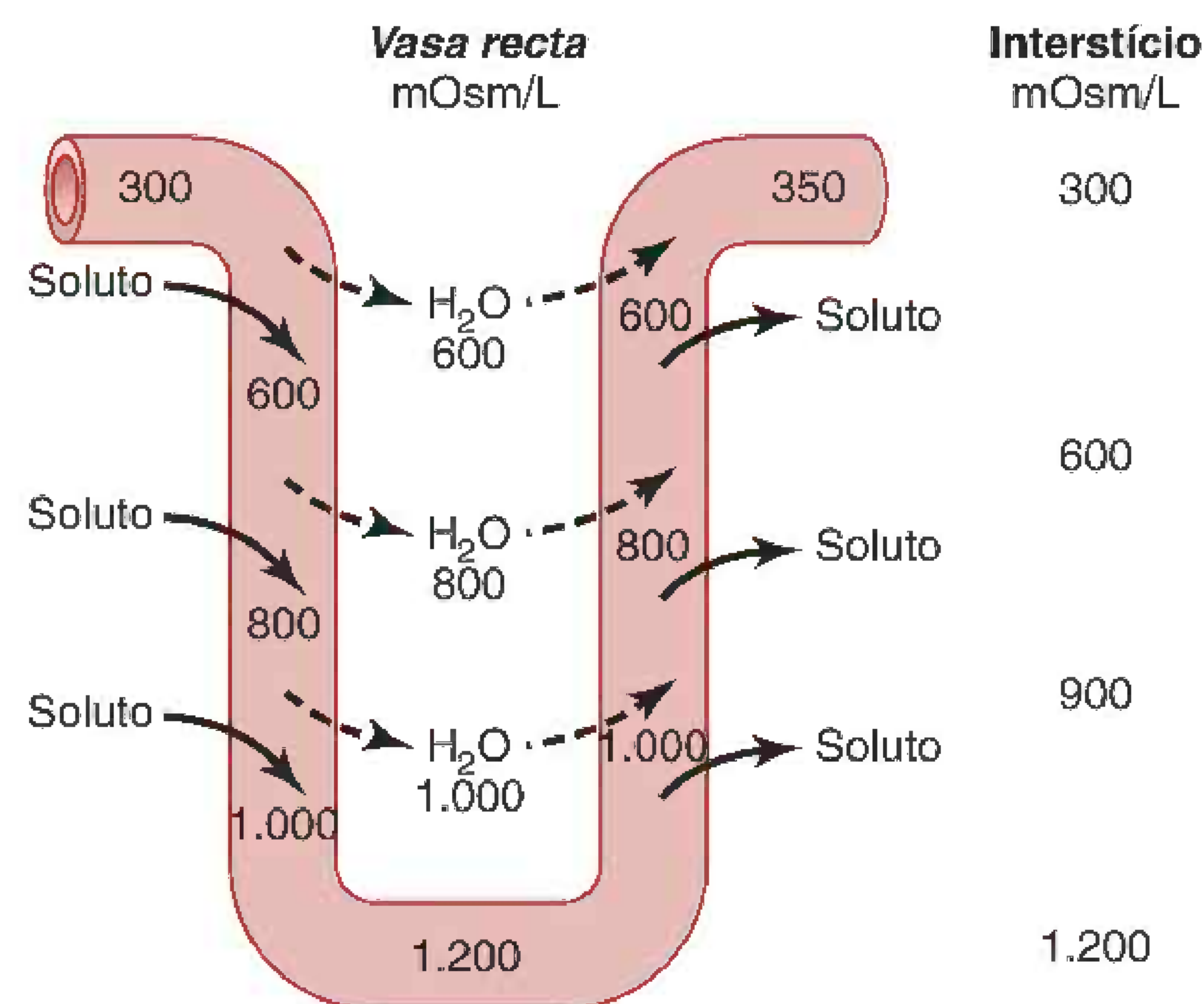



**Figura 28-7** Troca por contracorrente nos *vasa recta*. O plasma que flui no ramo descendente dos *vasa recta* fica mais hiperosmótico, em decorrência da difusão de água para fora do sangue e da difusão de solutos do líquido intersticial renal para o sangue. No ramo ascendente dos *vasa recta*, os solutos se difundem de volta ao líquido intersticial, e a água retorna aos *vasa recta* também por difusão. Sem o formato em U dos capilares dos *vasa recta*, haveria grande perda de solutos pela medula renal. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

## A Troca por Contracorrente nos *Vasa Recta* Mantém a Hiperosmolaridade da Medula Renal

Fluxo sanguíneo deve ser fornecido à medula renal para suprir as necessidades metabólicas das células nessa parte do rim. Sem sistema de fluxo sanguíneo medular especial, os solutos, bombeados na medula renal pelo sistema multiplicador de contracorrente, seriam rapidamente dissipados.

Existem duas características peculiares do fluxo sanguíneo medular renal que contribuem para a preservação das altas concentrações de soluto:

1. *O fluxo sanguíneo medular é baixo*, demandando menos que 5% do fluxo sanguíneo renal total. Esse lento fluxo sanguíneo é suficiente para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos e auxilia na minimização da perda de soluto do interstício medular.
2. *Os* vasa recta *servem como trocadores por contracorrente*, minimizando a retirada de solutos do interstício medular.

O mecanismo de troca por contracorrente atua da seguinte forma (Fig. 28-7): o sangue entra e sai da medula por meio dos *vasa recta*, situados no limite entre o córtex e a medula renal. Os *vasa recta*, semelhantes a outros capilares, são muito permeáveis a solutos do sangue, exceto às proteínas plasmáticas. À medida que o sangue desce pela medula em direção às papilas ele fica progressivamente mais concentrado, em parte pelo ganho de solutos a partir do interstício, em parte pela perda de água para o interstício. Quando o sangue chega às porções mais internas da medula, apresenta concentração de aproximadamente 1.200 mOsm/L, semelhante à do interstício medular. Quando o sangue ascende retornando ao córtex fica progressivamente menos concentrado, já que os solutos se difundem de volta para o interstício medular, e a água, de volta aos *vasa recta*.

Embora exista grande quantidade de líquido e solutos passando pelos *vasa recta*, verifica-se pequena diluição da concentração do líquido intersticial, em cada nível da medula renal, em virtude do formato em U dos capilares dos *vasa recta* que atuam como trocadores por contracorrente. *Dessa forma, os* vasa recta *não geram a hiperosmolaridade medular, mas evitam sua dissipação.*

O formato em U dos vasos minimiza a perda de soluto do interstício, mas não impede a ultrafiltração (*bulk flow*) de líquido e de solutos para o sangue através das pressões hidrostáticas e coloidosmóticas usuais que favorecem a reabsorção nesses capilares. Nas condições de estado estável, os *vasa recta* retiram do interstício apenas a quantidade de soluto e de água absorvida dos túbulos medulares, e a alta concentração de solutos estabelecida pelo mecanismo de contracorrente é preservada.

**O Aumento do Fluxo Sanguíneo Medular Pode Reduzir a Capacidade de Concentração da Urina.** Certos vasodilatadores são capazes de aumentar acentuadamente o fluxo sanguíneo medular renal, "removendo" alguns dos solutos da medula renal e reduzindo a capacidade máxima de concentração da urina. Grandes elevações da pressão arterial também podem aumentar o fluxo sanguíneo da medula renal, em escala maior do que em outras regiões do rim, e tendem a lavar o interstício hiperosmótico, diminuindo a capacidade de concentração urinária. Como discutido antes, a capacidade máxima de concentração do rim é determinada não somente pelos níveis de

ADH, mas também pela osmolaridade do líquido intersticial da medula renal. Mesmo diante de níveis mais elevados de ADH, a capacidade de concentração urinária é reduzida quando o fluxo sanguíneo para a medula renal aumenta o suficiente a ponto de diminuir a hiperosmolaridade nessa região do rim.

### Resumo do Mecanismo de Concentração Urinária e Alterações na Osmolaridade em Diferentes Segmentos dos Túbulos

As modificações da osmolaridade e do volume do líquido tubular, nas diferentes porções do néfron, são mostradas na Figura 28-8.

**Túbulo Proximal.** Cerca de 65% dos eletrólitos filtrados são reabsorvidos no túbulo proximal. Contudo, as membranas tubulares são muito permeáveis à água. Dessa forma, sempre que os solutos são reabsorvidos, a água também se difunde através da membrana tubular por osmose. Portanto, a osmolaridade do líquido remanescente permanece quase a mesma da do filtrado glomerular, 300 mOsm/L.

**Ramo Descendente da Alça de Henle.** À medida que o líquido flui pelo ramo descendente da alça de Henle, a água é absorvida para o interstício da medula renal. O ramo descendente é muito permeável à água, porém muito menos permeável ao cloreto de sódio e à ureia. Portanto, a osmolaridade do líquido que flui pela alça descendente aumenta de forma gradativa até se tornar próxima à do líquido intersticial adjacente que gira em torno de 1.200 mOsm/L, quando a concentração plasmática de ADH é elevada.

Quando urina diluída estiver sendo formada, devido às baixas concentrações do ADH, a osmolaridade do interstício medular será inferior a 1.200 mOsm/L; consequentemente, a osmolaridade do líquido tubular no ramo descendente da alça de Henle também fica menos concentrada. Isso se deve, em parte, à menor reabsorção de ureia para o interstício medular pelos ductos coletores quando existem baixos níveis de ADH e a formação renal de grande volume de urina diluída.

**Ramo Ascendente Delgado da Alça de Henle.** O ramo ascendente delgado da alça de Henle é basicamente impermeável à água, mas reabsorve certa quantidade de cloreto de sódio. Em virtude da alta concentração desse último composto no líquido tubular, devido à perda de água por osmose no ramo descendente da alça, ocorre certa difusão passiva do cloreto de sódio do lúmen do ramo ascendente delgado para o interstício medular. Dessa forma, o líquido tubular fica mais diluído, já que o cloreto de sódio se difunde para fora do túbulo e a água permanece no túbulo.

Parte da ureia reabsorvida pelo interstício medular a partir dos ductos coletores também se difunde pelo ramo ascendente delgado, retornando a ureia para o sistema tubular e auxiliando na manutenção da medula hiperosmótica por impedir que o interstício medular seja diluído. Essa *reciclagem da ureia* é um mecanismo adicional que contribui com a medula renal hiperosmótica.

**Ramo Ascendente Espesso da Alça de Henle.** A parte espessa do ramo ascendente da alça de Henle é também virtualmente impermeável à água, mas grande quantidade de sódio, cloreto, potássio e outros íons é ativamente transportada do túbulo para o interstício medular. Por essa razão, o líquido no ramo ascendente espesso da alça de Henle torna-se bastante diluído, com a osmolaridade baixando para valores em torno de 100 mOsm/L.

**Porção Inicial do Túbulo Distal.** A porção inicial do túbulo distal tem propriedades similares às do ramo ascendente espesso da alça de Henle, desse modo o líquido tubular fica ainda mais diluído, por cerca de 50 mOsm/L, enquanto a água permanece no túbulo.

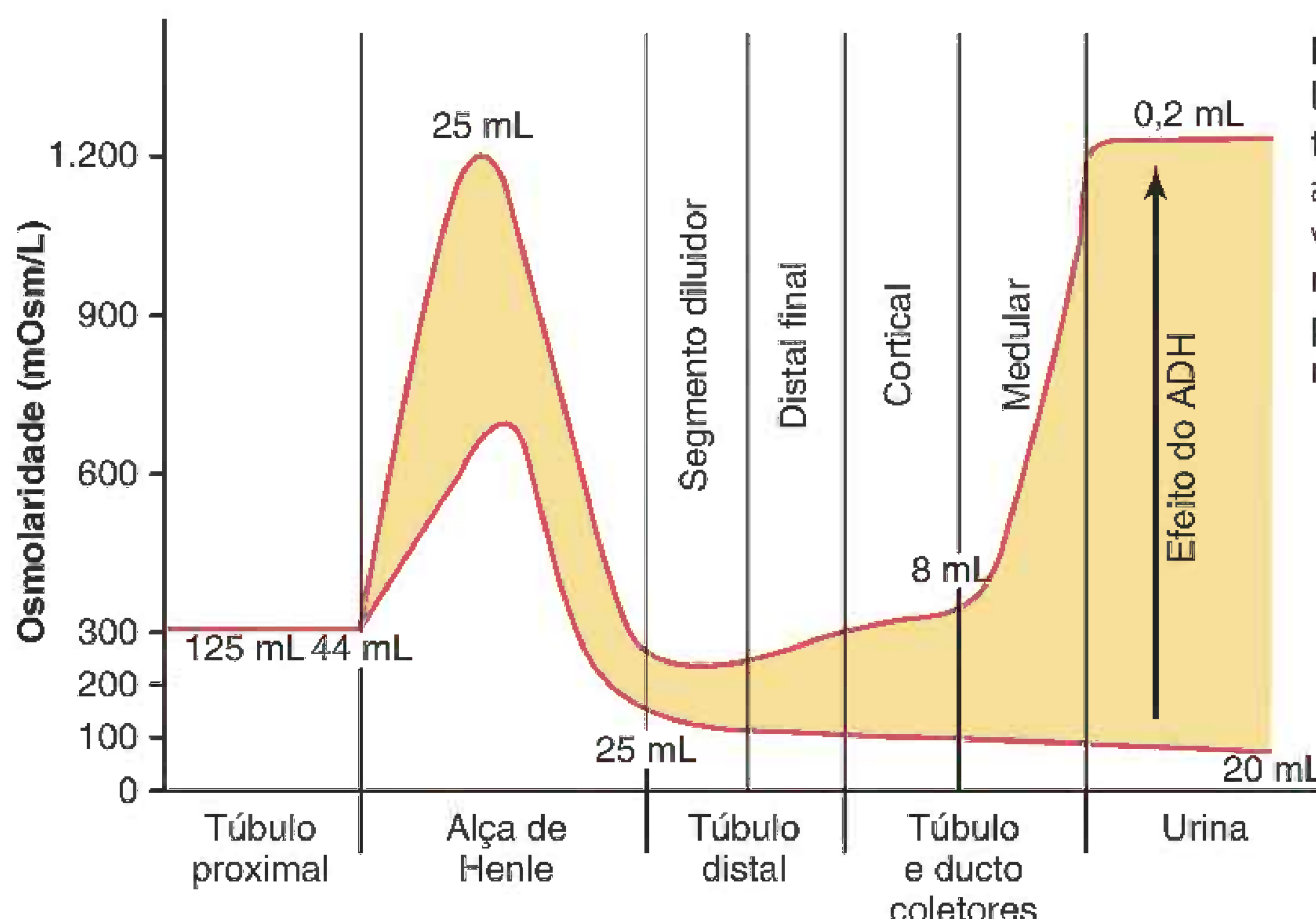



**Figura 28-8** Alterações na osmolaridade do líquido tubular, à medida que ele passa pelos diferentes segmentos tubulares, na presença de altos níveis do hormônio antidiurético (ADH) e na ausência desse hormônio. (Os valores numéricos indicam os volumes aproximados em mililitros por minuto ou em osmolaridades em miliosmóis por litro de líquido que flui ao longo dos diferentes segmentos tubulares.)

**Porção Final do Túbulo Distal e Túbulos Coletores Corticais.** Na porção final do túbulo distal e nos túbulos coletores corticais, a osmolaridade do líquido depende do nível de ADH. Com altos níveis desse hormônio, esses túbulos ficam muito permeáveis à água, ocorrendo reabsorção significativa de água. A ureia, no entanto, não é muito permeável nessa parte do néfron, resultando em aumento de sua concentração à medida que água é reabsorvida. Isso faz com que a maior parte da ureia que chega ao túbulo distal e túbulo coletor passe para os ductos coletores medulares internos e, a partir dessa região, acabe sendo reabsorvida ou excretada na urina. Na ausência de ADH, pequena quantidade de água é reabsorvida na porção final do túbulo distal e túbulo coletor cortical; por essa razão, a osmolaridade diminui ainda mais em virtude da reabsorção contínua de íons nesses segmentos.

**Ductos Coletores Medulares Internos.** A concentração de líquido pelos ductos coletores da medula interna depende (1) do ADH e (2) da osmolaridade do interstício medular que os circundam, que foi estabelecida pelo mecanismo de contracorrente. Na presença de grande quantidade de ADH, esses ductos ficam muito permeáveis à água; dessa forma, ocorre difusão de água do túbulo para o fluido intersticial até que seja atingido equilíbrio osmótico e o líquido tubular chegue à concentração semelhante à do interstício medular renal (1.200 a 1.400 mOsm/L). Assim, quando os níveis do ADH estão elevados, temos a produção de urina bastante concentrada, porém com baixo volume. Como a reabsorção da água aumenta a concentração de ureia no líquido tubular e devido à presença de transportadores específicos nos ductos coletores, grande quantidade de ureia muito concentrada nos ductos se difunde para o interstício medular. Essa absorção da ureia para a medula renal contribui para a alta osmolaridade do interstício medular e para a elevada capacidade de concentração de urina pelo rim.

Existem diversos pontos importantes a serem considerados que podem não estar evidentes nesta discussão. Em primeiro lugar, embora o cloreto de sódio seja um dos principais solutos que contribuem para a hiperosmolaridade do interstício medular, *o rim pode, quando necessário, excretar urina muito concentrada com pouca quantidade desse sal.* Nessas circunstâncias, a hiperosmolaridade da urina se deve às altas concentrações de outros solutos, especialmente de produtos residuais, como a ureia e a creatinina. Condição em que isso ocorre é a desidratação, acompanhada por baixa ingestão de sódio. Como discutido no Capítulo 29, o baixo consumo de sódio estimula a formação dos hormônios angiotensina II e aldosterona que, juntos, levam à ávida reabsorção de sódio pelos túbulos, ao mesmo tempo em que não interferem na ureia e nos outros solutos para manter a urina muito concentrada.

Em segundo lugar, *grandes quantidades de urina diluída podem ser excretadas sem aumentar a excreção de sódio.* Isso é possível pela diminuição da secreção de ADH, o que reduz a reabsorção da água nos segmentos tubulares mais distais, sem alterar significativamente a reabsorção de sódio.

E, por fim, devemos considerar a existência de um *volume urinário obrigatório,* ditado pela capacidade máxima de concentração de urina pelo rim e pela quantidade de soluto que deve ser excretada. Consequentemente, se a excreção de grande quantidade de soluto for necessária, ela deverá ser acompanhada por quantidade mínima de água necessária para excretá-lo. Por exemplo, caso ocorra a necessidade de excreção diária de 600 miliosmóis de soluto, isso exigirá *no mínimo* 0,5 litro de urina, se a capacidade máxima de concentração urinária for de 1.200 mOsm/L.

### Quantificação da Concentração e Diluição de Urina pelos Rins: "Água Livre" e Depurações Osmolares

O processo de concentração ou diluição da urina requer a excreção renal de água e solutos de forma independente. Quando a urina é diluída, ocorre maior excreção de água, em comparação aos solutos. De modo inverso, quando a urina está concentrada, a excreção de solutos é maior que a de água.

A depuração total de solutos do sangue pode ser expressa como a *depuração osmolar* ($C_{osm}$); isto é, o volume de plasma depurado a cada minuto. O cálculo para a depuração de uma só substância é o seguinte:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{P_{osm}}$$

onde $U_{osm}$ é a osmolaridade da urina, $\dot{V}$ é o débito urinário e $P_{osm}$ é a osmolaridade plasmática. Por exemplo, se a osmolaridade do plasma for de 300 mOsm/L, a osmolaridade da urina de 600 mOsm/L e o débito urinário de 1 mL/min (0,001 L/min), a excreção osmolar será de 0,6 mOsm/min (600 mOsm/L × 0,001 L/min), e a depuração osmolar corresponderá a 0,6 mOsm/min, dividido por 300 mOsm/L, ou 0,002 L/min (2,0 mL/min). Isso significa que 2 mililitros de plasma são depurados por minuto.

#### As Intensidades Relativas com que Solutos e Água Podem Ser Excretados São Estimadas Usando-se o Conceito de "Depuração de Água Livre".

A *depuração da água livre* ($C_{H_2O}$) é calculada como a diferença entre a excreção de água (débito urinário) e a depuração osmolar:

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm} = \dot{V} - \frac{(U_{osm} \times \dot{V})}{(P_{osm})}$$

Assim, a depuração da água livre representa a intensidade com que a água livre de solutos é excretada pelos rins. Quando a depuração de água livre é positiva, ocorre excreção excessiva de água pelos rins; por outro lado, quando essa depuração é negativa, ocorre remoção do excesso de solutos do sangue pelos rins, além da conservação da água.

Utilizando o exemplo discutido acima, se o débito urinário fosse de 1 mL/min e a depuração osmolar de 2 mL/min, a depuração de água livre seria de −1 mL/min. Isso significa

que, em vez de os rins excretarem mais água que solutos, os rins na verdade promovem o retorno da água à circulação sistêmica, como ocorre durante os déficits hídricos. *Dessa forma, sempre que a osmolaridade urinária for maior que a osmolaridade plasmática, a depuração de água livre será negativa, indicando a conservação hídrica.*

Quando os rins estiverem formando urina diluída (*i. e.*, osmolaridade urinária inferior à osmolaridade plasmática), a depuração de água livre terá valor positivo, denotando que água está sendo removida do plasma pelos rins com excesso de solutos. Nesse caso, temos a perda corporal da "água livre" de solutos concentrando o plasma quando o valor da depuração de água livre é positivo.

### Distúrbios da Capacidade de Concentração Urinária

A incapacidade dos rins em concentrar ou diluir a urina de forma apropriada pode ocorrer em uma ou mais das anormalidades expostas a seguir:

1. *Secreção inadequada do ADH.* Tanto a secreção aumentada quanto a diminuída resulta em anormalidade do controle dos líquidos pelos rins.
2. *Mecanismo contracorrente inadequado.* Para a capacidade máxima de concentração urinária, há necessidade de interstício medular hiperosmótico. Independente da quantidade de ADH presente, a concentração máxima da urina é limitada pelo grau de hiperosmolaridade do interstício medular.
3. *Incapacidade do túbulo distal, do túbulo coletor e dos ductos coletores em responder ao ADH.*

**Produção Insuficiente de ADH: Diabetes Insípido "Central".** A incapacidade da produção ou da liberação de ADH pela hipófise posterior pode ser causada por lesões ou infecções da cabeça ou então ter base congênita. Como os segmentos tubulares distais não reabsorvem água na falta de ADH, essa condição, denominada *diabetes insípido "central"*, resulta na formação de grande volume de urina diluída, com volumes urinários que podem exceder 15 L/dia. Os mecanismos da sede, discutidos adiante neste capítulo, são ativados quando ocorre perda excessiva de água do corpo; por esse motivo, não ocorrerão grandes quedas nos níveis de água dos líquidos corporais desde que o indivíduo beba a quantidade suficiente de água. A principal anormalidade, observada clinicamente em seres humanos com essa condição, é o volume abundante de urina diluída. Contudo, no caso da restrição de água, como ocorre no ambiente hospitalar, quando a ingestão de líquidos é limitada ou o paciente se encontra inconsciente (p. ex., em virtude de traumatismo craniano), poderá rapidamente ocorrer desidratação.

O tratamento do diabetes insípido central consiste na administração de análogo sintético do ADH, a *desmopressina* que atua seletivamente sobre os receptores $V_2$, de modo a aumentar a permeabilidade da parte final dos túbulos distais e dos túbulos coletores à água. A desmopressina pode ser aplicada de diversos modos: por meio de injeção, na forma de *spray* nasal ou por via oral, normalizando rapidamente a eliminação de urina.

**Insensibilidade dos Rins ao ADH: Diabetes Insípido "Nefrogênico".** Existem casos em que se tem a presença de níveis normais ou elevados do ADH, mas os segmentos tubulares renais não respondem a esse hormônio de forma apropriada. Essa condição recebe o nome de *diabetes insípido "nefrogênico"*, já que a anormalidade reside nos rins. Tal alteração pode ser devida tanto à falha do mecanismo de contracorrente em formar interstício medular renal hiperosmótico como à falha dos túbulos distais e coletores e dos ductos coletores de responder ao ADH. Em ambos os casos, ocorrerá a formação de grande volume de urina diluída, com tendência à desidratação, a menos que ocorra aumento da ingestão hídrica equivalente à elevação do volume urinário.

Muitos tipos de doenças renais podem prejudicar o mecanismo de concentração, particularmente as que lesionam a medula renal (consulte o Cap. 31 para discussão mais aprofundada). Além disso, a diminuição da função da alça de Henle, como ocorre quando se usam diuréticos que inibem a reabsorção de eletrólitos por esse segmento, como a furosemida, pode comprometer a capacidade de concentração urinária. Ademais, certos fármacos, como o lítio (utilizado para tratar os distúrbios maníaco-depressivos) e as tetraciclinas (agentes empregados como antibióticos), podem diminuir a capacidade dos segmentos distais do néfron de responder ao ADH.

O diabetes insípido nefrogênico pode ser diferenciado do tipo central por meio da administração da desmopressina, o análogo sintético do ADH. A falta de diminuição imediata do volume urinário e do aumento na osmolaridade urinária dentro de duas horas, após a injeção de desmopressina, são altamente sugestivos de diabetes insípido nefrogênico. O tratamento para o diabetes insípido nefrogênico consiste na correção, se possível, do distúrbio renal subjacente. A hipernatremia também pode ser atenuada por dieta com baixo teor de sódio e pelo tratamento com diuréticos capazes de aumentar a excreção renal de sódio, como os tiazídicos.

## Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

A regulação da osmolaridade e a concentração de sódio do líquido extracelular estão intimamente relacionadas, já que o sódio é o íon mais abundante no compartimento extracelular. A concentração plasmática de sódio é normalmente regulada dentro de limites estritos de 140 a 145 mEq/L, com concentração média em torno de 142 mEq/L. A osmolaridade média gira em torno de 300 mOsm/L (cerca de 282 mOsm/L quando corrigida pela atração interiônica) e raramente se altera por mais do que ±2% a 3%. Como discutido no Capítulo 25, essas variáveis devem ser precisamente controladas, pois elas determinam a distribuição do líquido entre os compartimentos intracelular e extracelular.

### Estimativa da Osmolaridade Plasmática a partir da Concentração de Sódio no Plasma

Na maioria dos laboratórios clínicos, a osmolaridade plasmática não é rotineiramente medida. No entanto, como o sódio e seus ânions associados respondem por, aproxima-

damente, 94% dos solutos do compartimento extracelular, a osmolaridade plasmática ($P_{osm}$) pode ser grosseiramente aproximada como:

$$P_{osm} = 2{,}1 \times \text{Concentração plasmática de sódio}$$

Por exemplo, com concentração plasmática de sódio de 142 mEq/L, a osmolaridade plasmática seria estimada, segundo a fórmula dada, em aproximadamente 298 mOsm/L. Para ser mais exato, em especial em condições associadas à doença renal, a contribuição de outros dois solutos, glicose e ureia, deve ser incluída. Tais estimativas da osmolaridade plasmática costumam ser precisas, estando dentro do limite de alguns pontos percentuais dos valores medidos diretamente.

Nas condições normais, os íons sódio e os ânions associados (principalmente o bicarbonato e o cloreto) representam cerca de 94% dos osmóis extracelulares, com a glicose e a ureia contribuindo com 3% a 5% dos osmóis totais. Contudo, como a ureia se difunde facilmente através de grande parte das membranas celulares, ela exerce pressão osmótica pouco *efetiva* sob condições estáveis. Portanto, os íons sódio do líquido extracelular e os respectivos ânions associados são os principais determinantes do movimento de líquido através das membranas celulares. Como consequência, pode-se discutir simultaneamente o controle da osmolaridade e o controle da concentração dos íons sódio.

Embora múltiplos mecanismos controlem a quantidade excretada de sódio e água pelos rins, dois sistemas primários estão particularmente envolvidos na regulação da concentração de sódio e da osmolaridade do líquido extracelular: (1) o sistema osmorreceptor-ADH e (2) o mecanismo da sede.

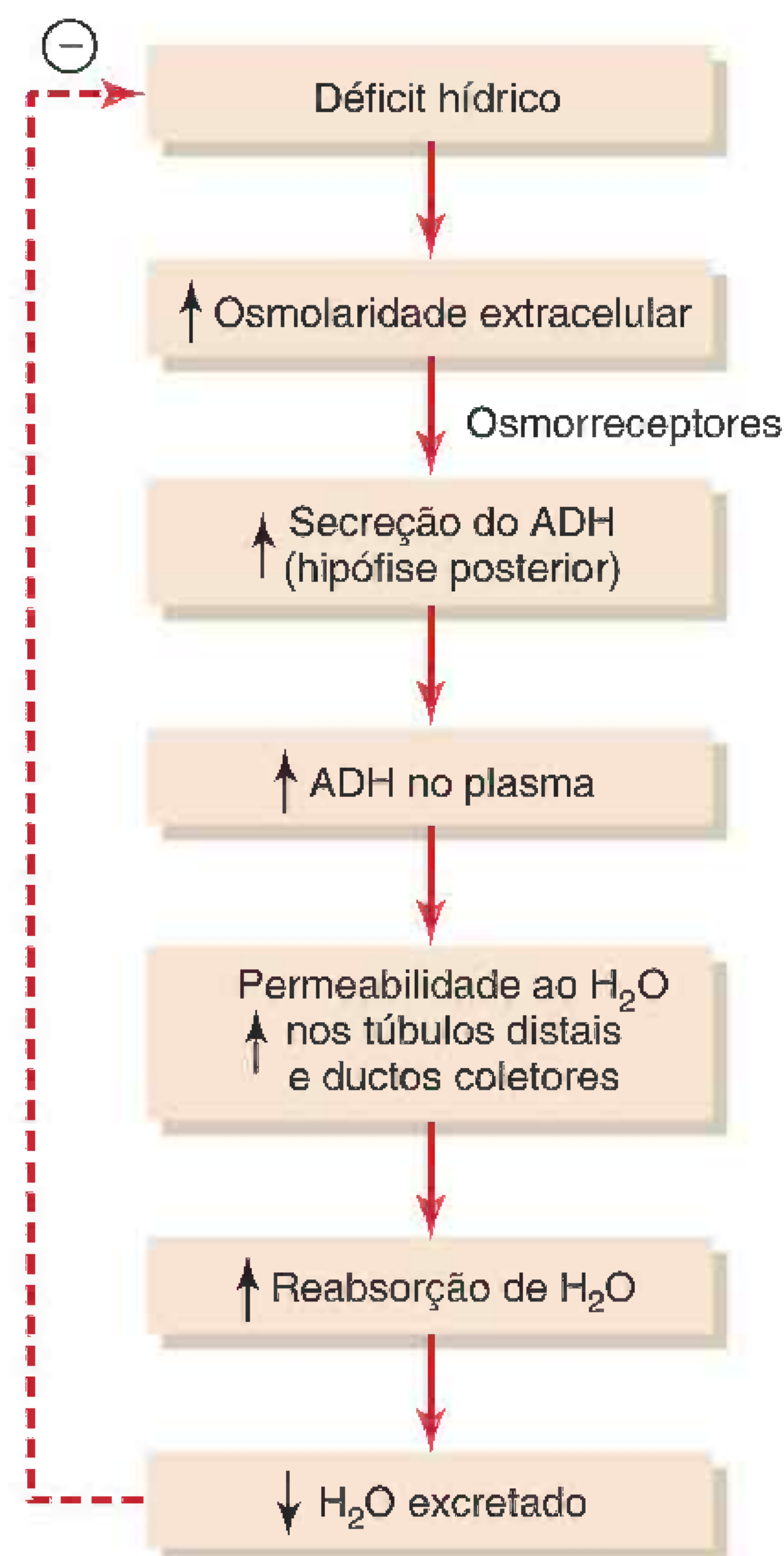



**Figura 28-9** Mecanismo de *feedback* do osmorreceptor hormônio antidiurético (ADH) para regular a osmolaridade do líquido extracelular em resposta ao déficit hídrico.

## Sistema de *Feedback* Osmorreceptor-ADH

A Figura 28-9 mostra os componentes básicos do sistema de *feedback* osmorreceptor-ADH para o controle da osmolaridade e da concentração de sódio no líquido extracelular. Quando a osmolaridade (concentração plasmática de sódio) aumenta acima do normal em virtude de déficit de água, por exemplo, esse sistema de *feedback* opera da seguinte forma:

1. O aumento da osmolaridade do líquido extracelular (que, em termos práticos, indica elevação na concentração plasmática de sódio) provoca o murchamento de neurônios específicos, referidos como *células osmorreceptoras*, localizadas no *hipotálamo anterior*, próximo aos núcleos supraópticos.
2. O murchamento estimula as células osmorreceptoras fazendo-as enviar sinais a outros neurônios situados nos núcleos supraópticos; estes, por sua vez, retransmitem esses sinais pelo pedículo da glândula hipófise para a hipófise posterior.
3. Esses potenciais de ação conduzidos até a hipófise posterior estimulam a liberação de ADH, armazenado em grânulos secretórios (ou vesículas secretórias), nas terminações nervosas.
4. O ADH entra na corrente sanguínea e é transportado até os rins, onde promove o aumento da permeabilidade da porção final dos túbulos distais, dos túbulos coletores corticais e dos ductos coletores medulares à água.
5. A permeabilidade elevada à água, nos segmentos distais do néfron, leva a aumento da reabsorção de água e à excreção de pequeno volume de urina concentrada.

Dessa forma, a água é conservada no corpo, enquanto o sódio e outros solutos continuam a ser excretados na urina. Isso causa diluição dos solutos no líquido extracelular, corrigindo a concentração extracelular inicialmente alta.

A sequência oposta de eventos ocorre quando o líquido extracelular fica muito diluído (hipo-osmótico). Por exemplo, em casos de ingestão excessiva de água e diminuição da osmolaridade do líquido extracelular, menos ADH é formado. Com níveis baixos de ADH, ocorre redução da permeabilidade dos túbulos renais à água, a reabsorção de menor quantidade de água e, por fim, a produção de maior volume de urina diluída. Isso, por sua vez, promove a concentração dos líquidos do corpo e a normalização da osmolaridade plasmática.

### Síntese de ADH pelos Núcleos Supraópticos e Paraventriculares do Hipotálamo e Liberação de ADH pela Glândula Hipófise Posterior

A Figura 28-10 ilustra a neuroanatomia do hipotálamo e da hipófise, onde o ADH é sintetizado e liberado. O hipotálamo contém dois tipos *de grandes neurônios que sintetizam ADH: células dos núcleos supraópticos e dos núcleos paraventriculares do hipotálamo*. As células dos núcleos supraópticos sintetizam cinco sextos do ADH total liberado pela hipófise, e os núcleos paraventriculares, o sexto restante. Ambos os núcleos emitem prolongamentos axonais para a hipófise posterior. Uma vez sintetizado, o ADH é transportado pelos axônios neuronais até suas extremidades que chegam à glândula hipófise posterior. Quando os núcleos supraópticos e paraventriculares são estimulados pelo aumento na osmolaridade do líquido extracelular ou por outros fatores, os impulsos nervosos passam por essas terminações nervosas, alterando a permeabilidade da membrana e aumentando a entrada de cálcio. O ADH armazenado nos grânulos secretórios (que também recebem o nome de vesículas) das terminações nervosas é liberado em resposta ao incremento da entrada de cálcio. Em seguida, o ADH liberado é conduzido pela circulação capilar da hipófise posterior para a circulação sistêmica.

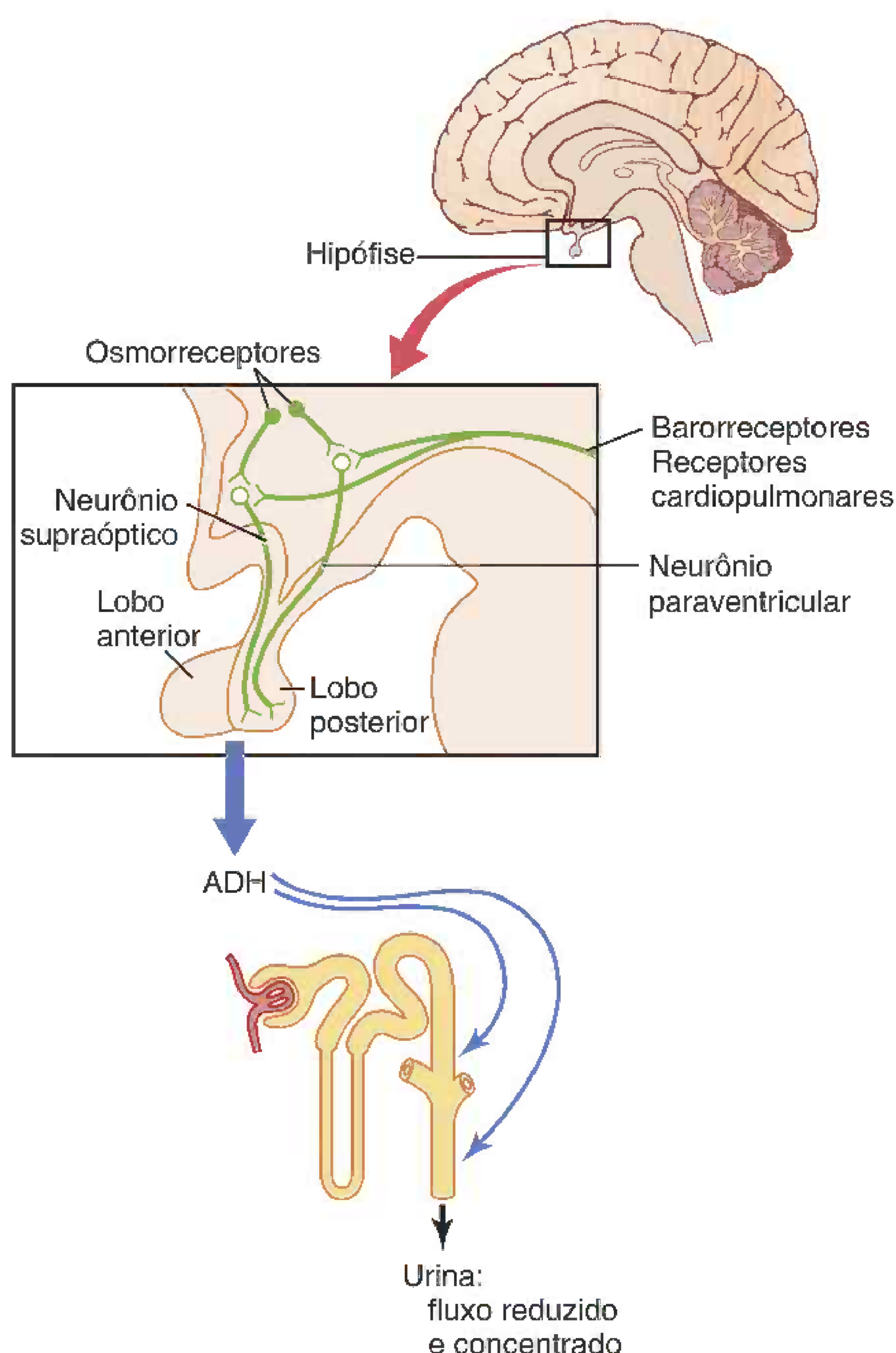



**Figura 28-10** Neuroanatomia do hipotálamo, onde ocorre a síntese do hormônio antidiurético (ADH) e da glândula hipófise posterior, onde esse hormônio é liberado.

A secreção de ADH em resposta a estímulo osmótico é rápida, de modo que os níveis plasmáticos desse hormônio podem aumentar por várias vezes, dentro de minutos, representando meio rápido de alteração da excreção renal de água.

A segunda área neuronal importante no controle da osmolaridade e da secreção do ADH está situada ao longo da *região anteroventral do terceiro ventrículo*, conhecida como *região AV3V*. Na parte superior dessa região, existe estrutura, referida como *órgão subfornical*, e na parte inferior existe outra estrutura, referida como *órgão vasculoso* da *lâmina terminal*. Localizado entre esses dois órgãos, fica o *núcleo pré-óptico mediano* que apresenta múltiplas conexões nervosas com os dois órgãos, bem como com os núcleos supraópticos e os centros de controle da pressão sanguínea no bulbo. As lesões na região AV3V provocam múltiplos déficits no controle da secreção de ADH, da sede, do apetite pelo sal e da pressão sanguínea. A estimulação elétrica dessa região ou sua estimulação pela angiotensina II pode aumentar a secreção do ADH, a sede e o apetite pelo sal.

Nas proximidades da região AV3V e dos núcleos supraópticos, existem células neuronais que se excitam com pequenos aumentos na osmolaridade do líquido extracelular; por essa razão, o termo *osmorreceptor* é usado para descrever esses neurônios. Essas células enviam sinais nervosos aos núcleos supraópticos para controlar sua atividade e a secreção do ADH. É provável também que esses sinais induzam à sede, em resposta ao aumento da osmolaridade do líquido extracelular.

Tanto o órgão subfornical como o órgão vasculoso da lâmina terminal têm suprimento vascular, sem barreira hematoencefálica típica, que impede a difusão da maior parte dos íons do sangue para o tecido cerebral. Isso torna possível a passagem de íons e outros solutos do sangue para o líquido intersticial dessa região. Como resultado, os osmorreceptores respondem rapidamente às alterações na osmolaridade do líquido extracelular, exercendo potente controle sobre a secreção do ADH e a sensação de sede, como discutido adiante.

### Estimulação Reflexa Cardiovascular da Liberação do ADH pela Baixa na Pressão Arterial e/ou no Volume Sanguíneo

A liberação de ADH é também controlada por reflexos cardiovasculares que respondem a quedas na pressão sanguínea e/ou no volume sanguíneo, e incluem (1) os *reflexos barorreceptores arteriais* e (2) os *reflexos cardiopulmonares*, ambos discutidos no Capítulo 18. Essas vias reflexas se originam em regiões de alta pressão sanguínea, como o arco aórtico e o seio carotídeo, e de baixa pressão especialmente nos átrios cardíacos. Os estímulos aferentes são conduzidos pelos nervos vago e glossofaríngeo, fazendo sinapses nos núcleos do trato solitário. As projeções, a partir desses núcleos, retransmitem os sinais

para os núcleos hipotalâmicos, que controlam a síntese e a secreção do ADH.

Dessa forma, além da osmolaridade elevada, dois outros estímulos aumentam a secreção do ADH: (1) diminuição da pressão arterial e (2) redução do volume sanguíneo. Sempre que a pressão e o volume sanguíneos estiverem reduzidos, assim como ocorre durante hemorragia, o aumento da secreção do ADH provoca aumento da reabsorção de líquido pelos rins, ajudando a restaurar a normalidade desses valores.

### Importância Quantitativa da Osmolaridade e dos Reflexos Cardiovasculares na Estimulação da Secreção do ADH

Como mostrado na Figura 28-11, a diminuição do volume sanguíneo efetivo ou aumento da osmolaridade do líquido extracelular estimulam a secreção de ADH. Entretanto, esse hormônio é consideravelmente mais sensível às pequenas alterações da osmolaridade do que às variações percentuais similares do volume sanguíneo. Por exemplo, variação da osmolaridade plasmática de apenas 1% é suficiente para aumentar os níveis do ADH. Em contrapartida, os níveis plasmáticos desse hormônio não se alteram apreciavelmente após perda sanguínea até que o volume sanguíneo seja reduzido por cerca de 10%. Com diminuições adicionais no volume sanguíneo, os níveis do ADH se elevam rapidamente. Assim, em casos de quedas pronunciadas do volume circulante, os reflexos cardiovasculares desempenham papel mais importante na estimulação da secreção de ADH. A regulação diária normal da secreção desse hormônio, durante simples desidratação, é efetuada principalmente por alterações da osmolaridade plasmática. O volume sanguíneo reduzido, no entanto, aumenta muito a resposta do ADH à osmolaridade elevada.

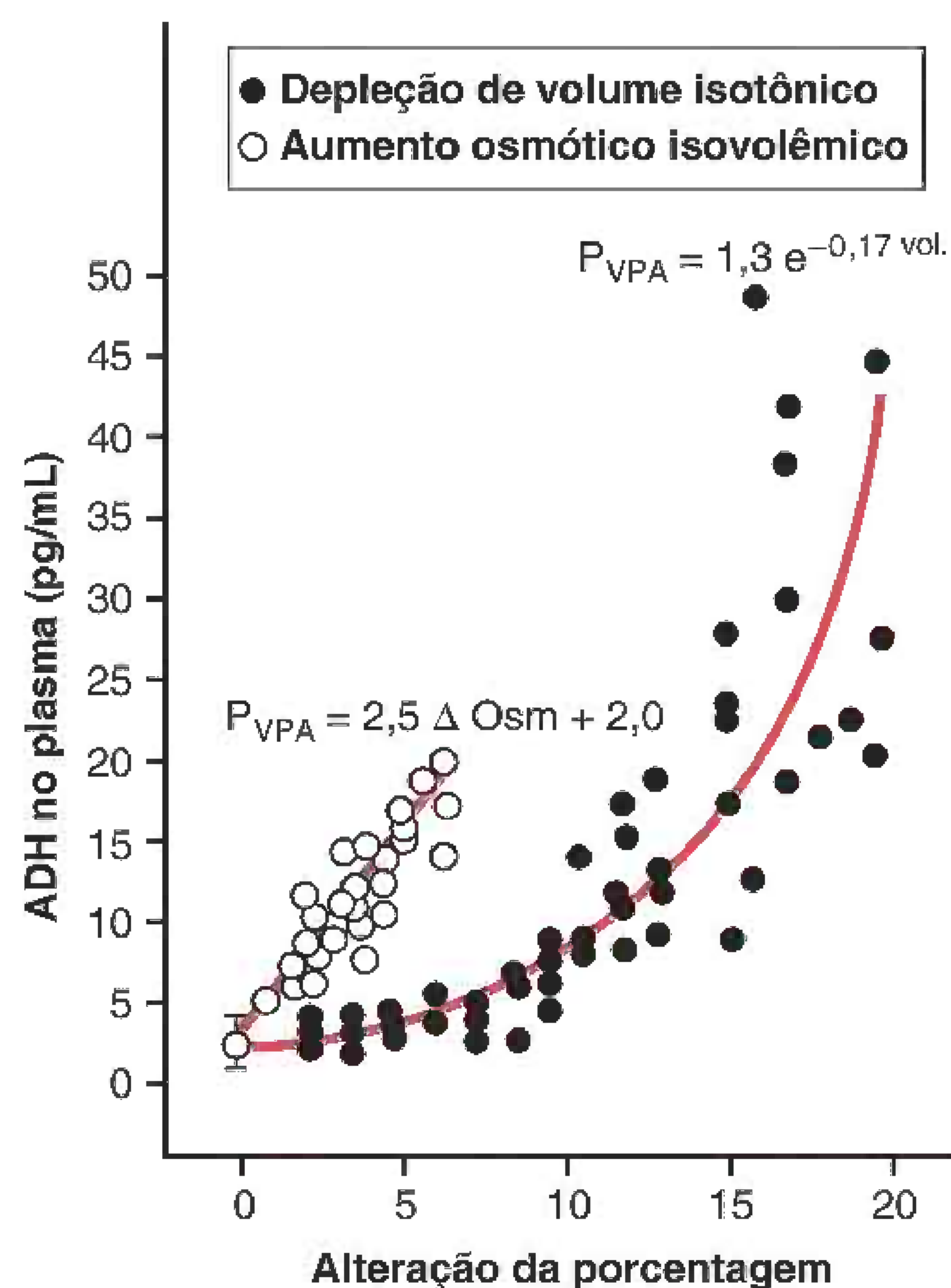



**Figura 28-11** O efeito do aumento na osmolaridade plasmática ou da redução do volume sanguíneo, sobre o nível do hormônio antidiurético (ADH), também conhecido como *vasopressina* arginina (VPA), no plasma (P). (Reproduzida de Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al: The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 52(12):3212, 1973. Com permissão da American Society of Clinical Investigation.)

### Outros Estímulos para a Secreção de ADH

A secreção de ADH também pode ser aumentada ou diminuída por outros estímulos ao sistema nervoso central, bem como por diversos fármacos e hormônios, como consta da Tabela 28-2. Por exemplo, a *náusea* é estímulo potente para a liberação de ADH, que pode aumentar por até 100 vezes o normal após o vômito. Além disso, os fármacos como a *nicotina* e a *morfina* estimulam a liberação do ADH, enquanto outros fármacos, como o *álcool*, inibem sua liberação. A ocorrência de diurese acentuada, após a ingestão de álcool, se deve em parte à inibição da liberação de ADH.

## A Importância da Sede no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

Os rins minimizam a perda de líquidos durante os déficits hídricos, por meio do sistema de *feedback* osmorreceptor-ADH. A ingestão adequada de líquidos é necessária para contrabalançar qualquer perda de líquido pela sudorese da respiração e do trato gastrointestinal. O consumo de líquido é regulado pelo mecanismo da sede que, juntamente com o mecanismo osmorreceptor-ADH, mantém o controle preciso da osmolaridade e da concentração de sódio no líquido extracelular.

Muitos dos fatores que estimulam a secreção de ADH também aumentam a sede, definida como o desejo consciente pela água.

### Centros da Sede no Sistema Nervoso Central

Referindo-se novamente à Figura 28-10, a mesma área, ao longo da parede anteroventral do terceiro ventrículo, que promove a liberação do ADH também estimula a sede. Situada anterolateralmente no núcleo pré-óptico, existe outra área diminuta que, quando estimulada eletricamente, provoca sede imediata que continua enquanto durar a estimulação. Todas essas áreas em conjunto recebem o nome de *centro da sede*.

Os neurônios do centro da sede respondem a injeções de soluções salinas hipertônicas, por estimular o comportamento de ingestão de água. É quase certo que essas células atuem como osmorreceptores, ativando o mecanismo da sede, da mesma forma como os osmorreceptores estimulam a liberação de ADH.

A osmolaridade elevada do líquido cefalorraquidiano, no terceiro ventrículo, apresenta basicamente o mesmo efeito de promover a sede. É provável que o *órgão vasculoso da lâmina terminal*, situado logo abaixo da superfície

**Tabela 28-2** Regulação da Secreção de ADH

| Aumento do ADH | Redução do ADH |
|---|---|
| ↑ Osmolaridade plasmática | ↓ Osmolaridade plasmática |
| ↓ Volume sanguíneo | ↑ Volume sanguíneo |
| ↓ Pressão sanguínea | ↑ Pressão sanguínea |
| Náusea | |
| Hipóxia | |
| Fármacos:<br>Morfina<br>Nicotina<br>Ciclofosfamida | Fármacos:<br>Álcool<br>Clonidina<br>(fármaco anti-hipertensivo)<br>Haloperidol<br>(bloqueador dopaminérgico) |

ventricular na extremidade inferior da região AV3V, esteja intimamente envolvido na mediação dessa resposta.

## Estímulos para a Sede

A Tabela 28-3 resume alguns dos estímulos conhecidos para a sede. Um dos mais importantes consiste na *osmolaridade elevada do líquido extracelular, que promove a desidratação intracelular nos centros da sede*, estimulando esse desejo de beber. O valor dessa resposta é evidente: ela ajuda a diluir os líquidos extracelulares e retorna a osmolaridade ao normal.

*Baixa do volume do líquido extracelular e da pressão arterial também estimula a sede* por uma via independente da estimulada pelo aumento da osmolaridade plasmática. Assim, a perda de volume sanguíneo por hemorragia estimula a sensação de sede, embora possa não ter ocorrido alteração alguma da osmolaridade plasmática. Isso provavelmente ocorre por meio dos impulsos neurais provenientes dos barorreceptores arteriais sistêmicos e cardiopulmonares na circulação.

*Terceiro estímulo importante para a sede é a angiotensina II.* Estudos em animais demonstraram que a angiotensina II atua sobre o órgão subfornical e sobre o órgão vasculoso da lâmina terminal. Essas regiões estão fora da barreira hematoencefálica, e os peptídeos como a angiotensina II se difundem pelos tecidos. Como a angiotensina II também é estimulada por fatores associados à hipovolemia e baixa pressão sanguínea, seu efeito sobre a sede auxilia no restabelecimento da pressão e do volume sanguíneos, juntamente com as outras ações desse peptídeo sobre os rins para diminuir a excreção de líquido.

*O ressecamento da boca e das mucosas do esôfago* pode causar a sensação de sede. Como resultado, a pessoa com sede pode aliviar essa sensação quase imediatamente após a ingestão de líquido, ainda que a água não tenha sido absorvida pelo trato gastrointestinal e não tenha exercido seu efeito sobre a osmolaridade do líquido extracelular.

*Estímulos gastrointestinais e faríngeos influenciam a sede.* Por exemplo, em animais experimentais com fístula esofágica que impeça a ingestão de água e, portanto, a absorção pelo trato gastrointestinal, ocorre alívio parcial da sede após a ingestão de líquido, embora esse alívio seja apenas temporário. Além disso, a distensão gastrointestinal pode aliviar parcialmente a sede; nesse caso, a simples insuflação de um balão no estômago pode aliviar essa sensação. Contudo, o alívio das sensações de sede por mecanismos gastrointestinais ou faríngeos é de curta duração, pois a vontade de beber vem a ser completamente satisfeita apenas quando a osmolaridade plasmática e/ou o volume sanguíneo retorna ao normal.

A capacidade dos animais e seres humanos de "medir" a ingestão de líquido é importante, já que isso evita a hiper-hidratação. Após a ingestão de água por uma pessoa, podem ser necessários 30 a 60 minutos para que a água seja reabsorvida e distribuída por todo o corpo. Se a sensação de sede não fosse temporariamente aliviada, depois da ingestão de água, o indivíduo continuaria a beber cada vez mais, levando por fim à hiper-hidratação e diluição excessiva dos líquidos corporais. Estudos experimentais têm demonstrado repetidas vezes que os animais bebem quase exatamente a quantidade necessária para restabelecer a normalidade da osmolaridade e do volume plasmáticos.

## Limiar para o Estímulo Osmolar da Ingestão de Água

Os rins devem continuar a excretar a quantidade obrigatória de água até mesmo em pessoa desidratada para livrar o corpo do excesso de solutos ingeridos ou produzidos pelo metabolismo. Também ocorre perda de água por evaporação pelos pulmões, pelo trato gastrointestinal e, ainda, por evaporação do suor na pele. Portanto, sempre existe tendência para a desidratação, com aumento resultante da osmolaridade e da concentração de sódio do líquido extracelular.

Quando a concentração de sódio aumenta por apenas cerca de 2 mEq/L acima do normal, o mecanismo da sede é ativado, causando o desejo de beber líquidos. A isso é dado o nome de *limiar para a ingestão de água*. Assim, até mesmo pequenos aumentos da osmolaridade plasmática costumam ser acompanhados pela ingestão de água, o que normaliza o volume e a osmolaridade do líquido extracelular. Nesse sentido, a osmolaridade do lí-

**Tabela 28-3** Controle da Sede

| Aumento da Sede | Diminuição da Sede |
|---|---|
| ↑ Osmolaridade plasmática | ↓ Osmolaridade plasmática |
| ↓ Volume sanguíneo | ↑ Volume sanguíneo |
| ↓ Pressão sanguínea | ↑ Pressão sanguínea |
| ↑ Angiotensina II | ↓ Angiotensina II |
| Ressecamento da boca | Distensão gástrica |

quido extracelular e a concentração de sódio são precisamente controladas.

## Respostas Integradas dos Mecanismos Osmorreceptor-ADH e da Sede no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

Na pessoa saudável, os mecanismos osmorreceptor-ADH e da sede atuam paralelamente, de modo a regular com precisão a osmolaridade do líquido extracelular e a concentração de sódio a despeito do desafio constante da desidratação. Mesmo diante de outras adversidades como a alta ingestão de sal, esses sistemas de *feedback* são capazes de manter a osmolaridade plasmática em nível razoavelmente constante. A Figura 28-12 demonstra que o aumento do consumo de sódio por até seis vezes o normal resulta em pequeno efeito sobre a concentração plasmática desse íon, desde que os mecanismos do ADH e da sede estejam funcionando normalmente.

Quando um desses dois mecanismos falha, o outro restante, funcionando normalmente, ainda consegue controlar a osmolaridade do líquido extracelular e a concentração de sódio com eficácia razoável, contanto que ocorra ingestão suficiente de líquido para balancear as perdas do volume urinário obrigatório diário e as perdas hídricas causadas pela respiração, sudorese ou gastrointestinais. Entretanto, se ambos os mecanismos do ADH e da sede falharem simultaneamente, a osmolaridade e a concentração plasmática de sódio passarão a ser controladas de forma precária; dessa forma, quando a ingestão de sódio estiver aumentada, após bloqueio total do sistema do ADH e da sede, ocorrerão alterações relativamente grandes da concentração plasmática desse íon. Na ausência dos mecanismos do ADH e da sede, não existe outro mecanismo de *feedback* capaz de regular adequadamente a osmolaridade plasmática e a concentração plasmática de sódio.

### O Papel da Angiotensina II e da Aldosterona no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

Como discutido no Capítulo 27, tanto a angiotensina II, como a aldosterona desempenham papel importante na regulação da reabsorção de sódio pelos túbulos renais. Quando a ingestão de sódio é baixa, o aumento nos níveis desses hormônios estimula a reabsorção desse íon pelos rins e consequentemente evita maiores perdas, embora essa ingestão possa ser reduzida por até 10% do normal. De modo inverso, em casos de alta ingestão de sódio, a diminuição da formação desses hormônios possibilita a excreção renal de grande quantidade desse íon.

Em virtude da importância da angiotensina II e da aldosterona na regulação da excreção de sódio pelos rins, pode-se deduzir erroneamente que esses hormônios também exercem função na regulação da concentração de sódio no líquido extracelular. Apesar de aumentarem a *quantidade* de sódio no líquido extracelular, esses hormônios também elevam o volume desse líquido por aumentar a reabsorção de água junto com o sódio. Portanto, a *angiotensina II e a aldosterona exibem pequeno efeito sobre a* ***concentração*** *de sódio, exceto sob condições extremas.*

Essa relativa falta de importância da aldosterona na regulação da concentração de sódio do líquido extracelular é ilustrada pelo experimento da Figura 28-13. Essa figura revela o efeito de alterações para mais de seis vezes o normal na ingestão de sódio sobre a concentração plasmática desse íon sob duas condições: (1) em condições normais e (2) após o bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona, pela remoção das glândulas adrenais e infusão desse peptídeo com

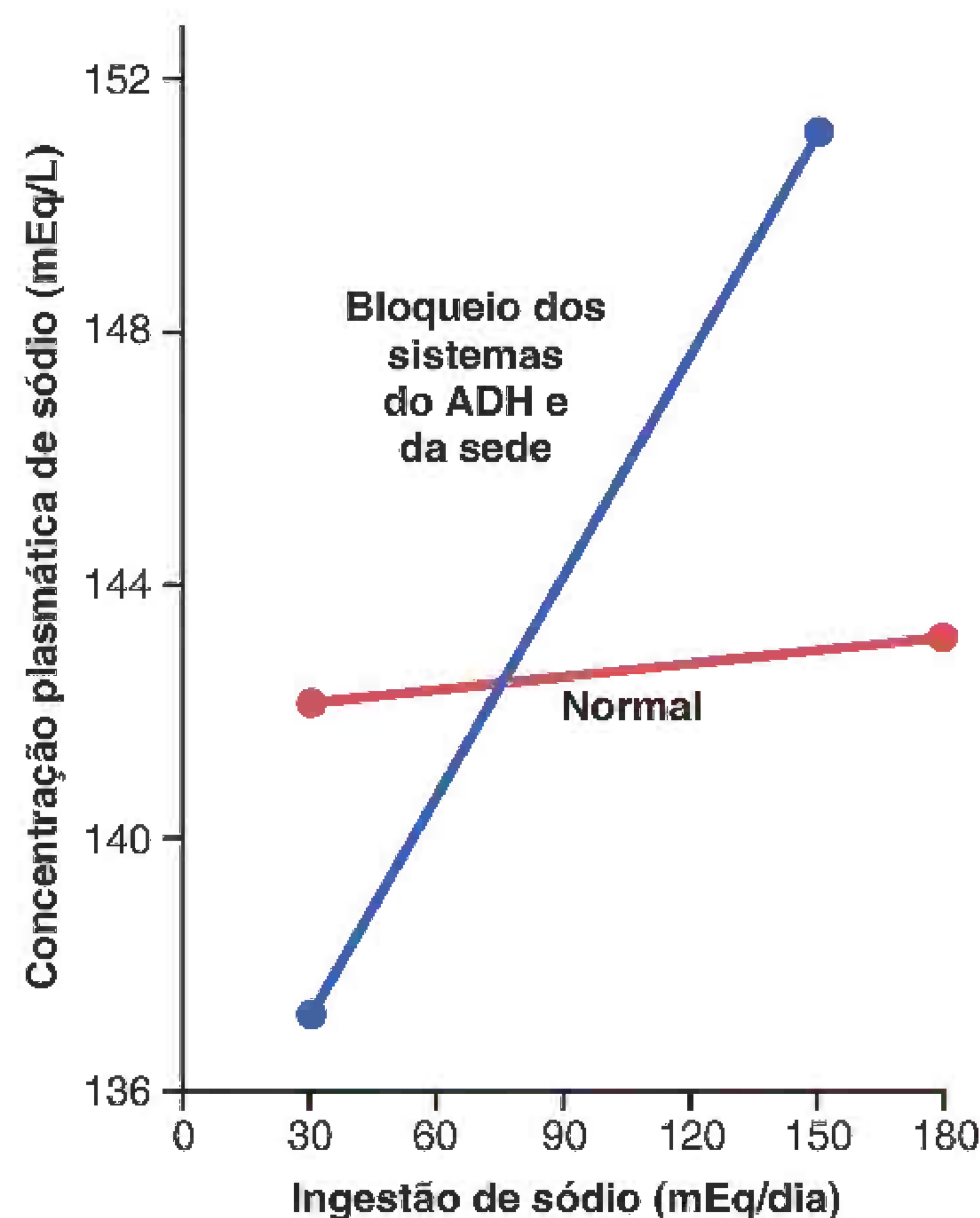



**Figura 28-12** Efeito de grandes alterações da ingestão de sódio sobre a concentração desse íon no líquido extracelular em cães sob condições normais (*linha vermelha*) e após o bloqueio dos sistemas de *feedback* do hormônio antidiurético (ADH) e da sede (*linha azul*). Observe que o controle da concentração de sódio do líquido extracelular é precário na ausência desses sistemas de *feedback*. (Cortesia do Dr. David B. Young.)

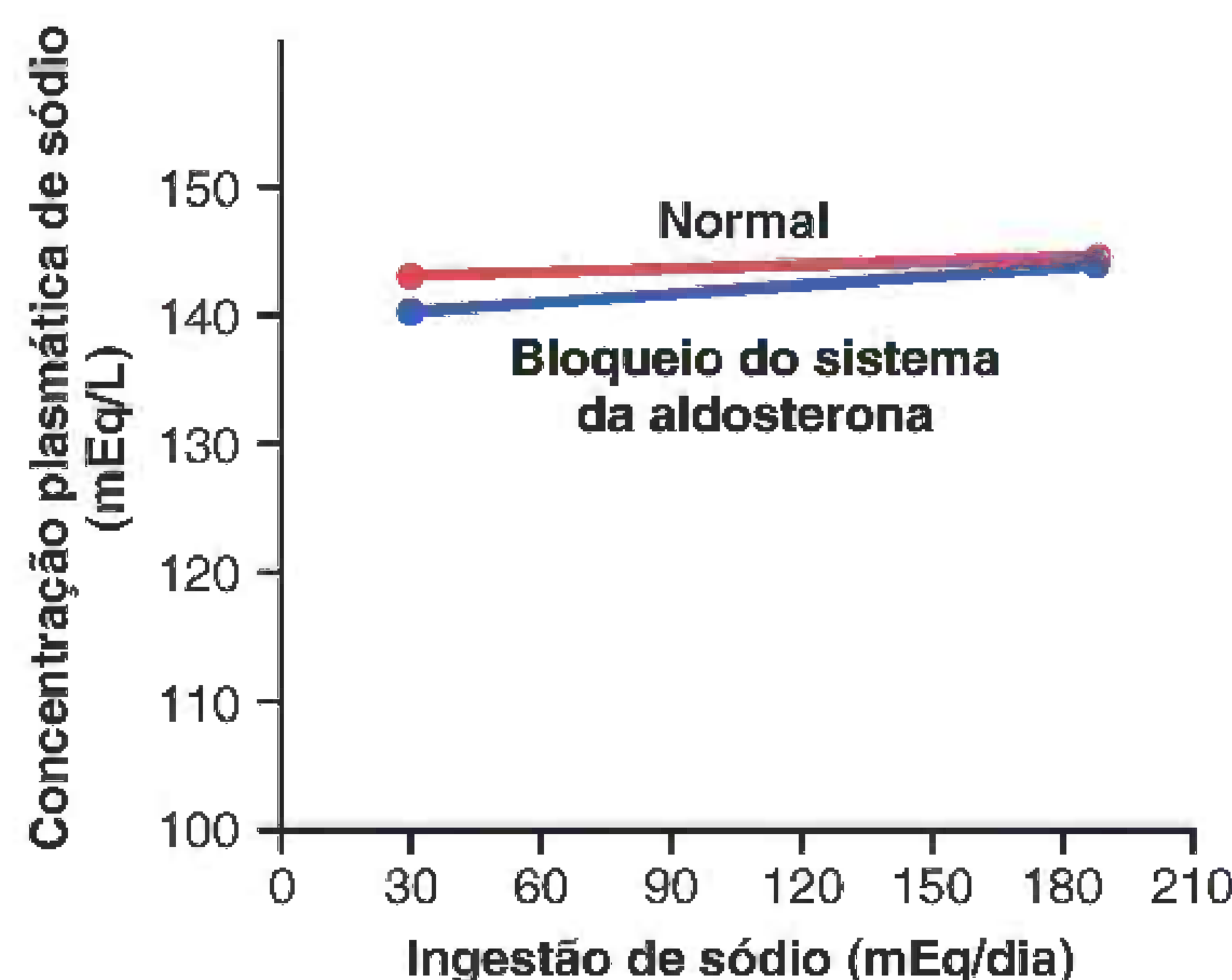



**Figura 28-13** Efeito de grandes alterações da ingestão de sódio sobre sua concentração no líquido extracelular em cães sob condições normais (*linha vermelha*) e após o bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona (*linha azul*). Observe que a concentração de sódio se mantém relativamente constante nessa ampla variação de consumo de sódio, com ou sem o controle pelo *feedback* da aldosterona. (Cortesia do Dr. David B. Young.)

intensidade constante, de modo que não ocorra oscilação de seus níveis plasmáticos. Observe que, quando a ingestão de sódio foi aumentada por seis vezes, a concentração plasmática só se alterou por apenas 1% a 2% em qualquer um dos dois casos. Isso indica que, mesmo sem sistema funcional de *feedback* da aldosterona, a concentração plasmática de sódio pode ser satisfatoriamente regulada. O mesmo tipo de experimento foi conduzido após o bloqueio da formação da angiotensina II, obtendo-se resultado similar.

Existem dois motivos relevantes pelos quais as alterações da angiotensina II e da aldosterona não apresentam efeito importante sobre a concentração plasmática de sódio. Primeiro, conforme discussão prévia, esses hormônios aumentam tanto a reabsorção de sódio, como da água, pelos túbulos renais, levando a aumento do volume do líquido extracelular e da *quantidade* de sódio, mas pequena variação na *concentração* desse íon. Segundo, contanto que o mecanismo do ADH e da sede esteja funcional, qualquer tendência a aumento da concentração plasmática de sódio é compensada pelo aumento do consumo de água ou pelo incremento na secreção plasmática de ADH, o que tende a diluir o líquido extracelular de volta ao normal. Sob condições normais, o sistema do ADH e da sede se sobrepõe aos sistemas da angiotensina II e da aldosterona na regulação da concentração de sódio. Mesmo em pacientes com *aldosteronismo primário* que também apresentam níveis extremamente altos de aldosterona, a concentração plasmática de sódio em geral só aumenta em cerca de 3 a 5 mEq/L acima do normal.

Sob condições extremas, causadas pela perda completa da secreção de aldosterona, em virtude de adrenalectomia ou em pacientes com a doença de Addison (secreção intensamente prejudicada ou ausência total de aldosterona), ocorrerá perda extraordinária de sódio pelos rins, o que pode levar a reduções na concentração plasmática desse íon. Uma das razões para isso está no fato de que grandes perdas de sódio, em geral, provocam grave depleção de volume e diminuição da pressão sanguínea, capazes de ativar o mecanismo da sede por meio dos reflexos cardiovasculares. Isso leva à maior diluição da concentração plasmática de sódio, embora o aumento do consumo hídrico minimize a redução dos volumes dos líquidos corporais, sob essas condições.

Dessa forma, existem situações extremas em que a concentração plasmática de sódio pode passar por alterações significativas, mesmo com mecanismos funcionais como o do ADH e o da sede. Mesmo assim, esse mecanismo é sem dúvida o sistema de *feedback* mais potente no corpo para controlar a osmolaridade e a concentração de sódio do líquido extracelular.

### Mecanismo de Apetite pelo Sal para o Controle do Volume e da Concentração de Sódio no Líquido Extracelular

A manutenção do volume extracelular e da sua concentração de sódio em níveis normais requer o balanço entre a excreção e a ingestão desse íon. Nas civilizações modernas, o consumo de sal é quase sempre superior ao necessário para a homeostasia. De fato, a ingestão média de sódio das pessoas, em culturas industrializadas que consomem alimentos processados, costuma variar entre 100 e 200 mEq/dia, embora os seres humanos consigam sobreviver e trabalhar normalmente com 10 a 20 mEq/dia. Assim, a maioria das pessoas ingere quantidade muito maior de sal do que a necessária para a homeostasia, e existem indícios de que o consumo habitual elevado de sódio possa contribuir para distúrbios cardiovasculares, como a hipertensão.

O apetite pelo sal deve-se a que os animais e os seres humanos gostam e o ingerem, independente do estado de deficiência. Existe componente regulatório relacionado a esse apetite pelo sal, no qual se tem controle comportamental para a obtenção desse alimento, em casos de deficiência de sódio no corpo. Isso é particularmente importante em herbívoros que nas condições naturais consomem dieta com baixo teor de sódio; entretanto, a ânsia (*craving*) por sal também pode ser relevante em seres humanos com deficiência extrema de sódio, tal como a que ocorre na doença de Addison. Nesse caso, existe deficiência da secreção de aldosterona que provoca perda excessiva de sódio pela urina e leva à diminuição da concentração de sódio no volume do líquido extracelular; tais alterações geram o desejo pelo consumo do sal.

*Em geral, os estímulos primários que aumentam o apetite por sal são os associados à deficiência de sódio, à redução do volume sanguíneo ou à baixa pressão sanguínea, associados à insuficiência circulatória.*

O mecanismo neuronal do apetite por sal é análogo ao mecanismo da sede. Alguns dos centros neuronais similares na região AV3V do cérebro parecem estar envolvidos, já que lesões nessa área frequentemente acometem tanto o apetite pelo sal como a sede nos animais e ao mesmo tempo. Além disso, os reflexos circulatórios, gerados pela pressão sanguínea baixa ou pelo volume sanguíneo reduzido, influenciam o apetite pelo sal e a sede simultaneamente.

## Referências


Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.

Bourque CW: Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation, *Nat Rev Neurosci* 9:519–531, 2008.

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, et al: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.

Dwyer TM, Schmidt-Nielsen B: The renal pelvis: machinery that concentrates urine in the papilla, *News Physiol Sci* 18:1, 2003.

Fenton RA, Knepper MA: Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium, *Physiol Rev* 87:1083, 2007.

Finley JJ 4th, Konstam MA, Udelson JE: Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia, *Circulation* 118:410, 2008.

Geerling JC, Loewy AD: Central regulation of sodium appetite, *Exp Physiol* 93:177, 2008.

Kozono D, Yasui M, King LS, et al: Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine, *J Clin Invest* 109:1395, 2002.

Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:213, 2008.

McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake, *News Physiol Sci* 19:1, 2004.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.

Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus, *Ann Intern Med* 144:186, 2006.

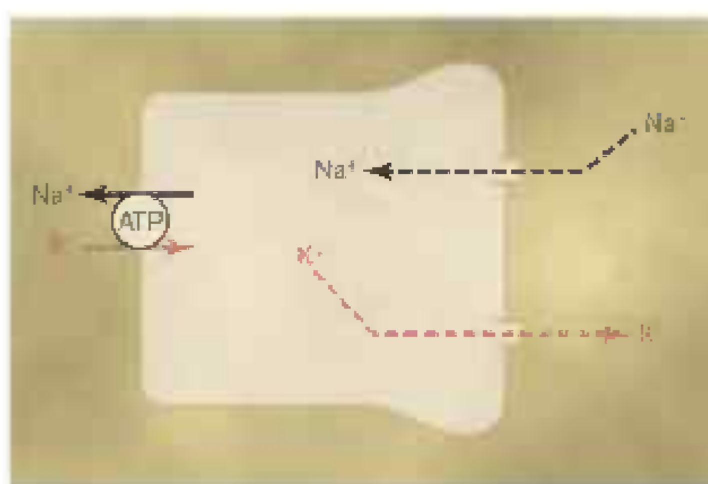
Schrier RW: Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration, *J Am Soc Nephrol* 17:1820, 2006.

Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, et al: Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release, *Kidney Int* 73:811, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 29

# Regulação Renal de Potássio, Cálcio, Fosfato e Magnésio; Integração dos Mecanismos Renais para o Controle dos Volumes do Sangue e do Líquido Extracelular




## Regulação da Concentração de Potássio no Líquido Extracelular e Excreção de Potássio

A concentração de potássio no líquido extracelular costuma ser regulada, precisamente, em torno de 4,2 mEq/L, com raras elevações ou quedas por mais de ±0,3 mEq/L. Essa exatidão do controle é necessária, já que muitas funções celulares se mostram bastante sensíveis às alterações da concentração extracelular de potássio. Por exemplo, aumento da concentração plasmática de potássio de apenas 3 a 4 mEq/L pode causar arritmias cardíacas, enquanto concentrações mais elevadas podem levar à parada ou à fibrilação cardíaca.

Dificuldade peculiar na regulação da concentração extracelular de potássio se deve ao fato de que mais de 98% do potássio total no corpo se encontra nas células, e apenas 2% no líquido extracelular (Fig. 29-1). Para um adulto pesando 70 kg, com cerca de 28 litros de líquido intracelular (40% do peso corporal) e 14 litros de líquido extracelular (20% do peso corporal), cerca de 3.920 mEq de potássio estão nas células, e apenas 59 mEq no líquido extracelular. Além disso, o potássio contido em apenas uma refeição é, muitas vezes, de até 50 mEq, e a ingestão diária varia entre 50 e 200 mEq/dia; assim, falha na rápida remoção do potássio ingerido do líquido extracelular poderia causar *hipercalemia* (alta concentração plasmática de potássio) com risco de morte. Do mesmo modo, pequena perda de potássio do líquido extracelular poderia levar à grave *hipocalemia* (baixa concentração plasmática de potássio), na ausência de respostas compensatórias rápidas e apropriadas.

A manutenção do balanço entre a produção e a excreção de potássio depende, em grande parte, da excreção renal, pois a quantidade excretada nas fezes é de apenas 5% a 10% da ingestão. Desse modo, a manutenção do balanço normal do potássio depende do ajuste renal rápido e preciso de sua excreção, em resposta às amplas variações da ingestão; isso também é válido para muitos outros eletrólitos.

O controle da distribuição do potássio entre os compartimentos intra e extracelular também tem papel importante na sua homeostasia. Como mais de 98% do potássio total do corpo está nas células, elas podem servir como local para o extravasamento do potássio em excesso para o líquido extracelular, durante hipercalemia, ou como fonte de potássio, durante a hipocalemia. Dessa forma, a redistribuição de potássio entre os compartimentos intra e extracelular representa a primeira linha de defesa contra as alterações da concentração de potássio no líquido extracelular.

### Regulação da Distribuição Interna de Potássio

Após ingestão de refeição normal, a concentração de potássio no líquido extracelular aumentaria até um nível letal se o potássio ingerido não fosse rapidamente deslocado para as células. Por exemplo, a absorção de 40 mEq de potássio (a quantidade contida em refeição rica em vegetais e frutas) para o volume de líquido extracelular de 14 litros elevaria sua concentração plasmática para cerca de 2,9 mEq/L se todo o potássio permanecesse no compartimento extracelular. Por sorte, a maior parte do potássio ingerido se desloca rapidamente para as células até que os rins consigam eliminar o excesso. A Tabela 29-1 resume alguns dos fatores capazes de influenciar a distribuição do potássio entre os compartimentos intra e extracelular.

**A Insulina Estimula a Captação Celular de Potássio.** A insulina é importante para aumentar a captação celular de potássio após refeição. Em pessoas com deficiência de insulina devida ao diabetes melito, a elevação da concentração plasmática do potássio após a refeição é muito maior que a normal. As injeções de insulina podem ajudar a corrigir a hipercalemia.

**A Aldosterona Aumenta a Captação Celular de Potássio.** O aumento da ingestão de potássio também estimula a secreção de aldosterona, o que aumenta sua captação celular. A secreção excessiva de aldosterona (síndrome de Conn) está, quase que invariavelmente, associada à hipocalemia, devido, em parte, ao deslocamento do potássio extracelular para as células. De modo inverso, os pacientes com produção deficiente de aldos-

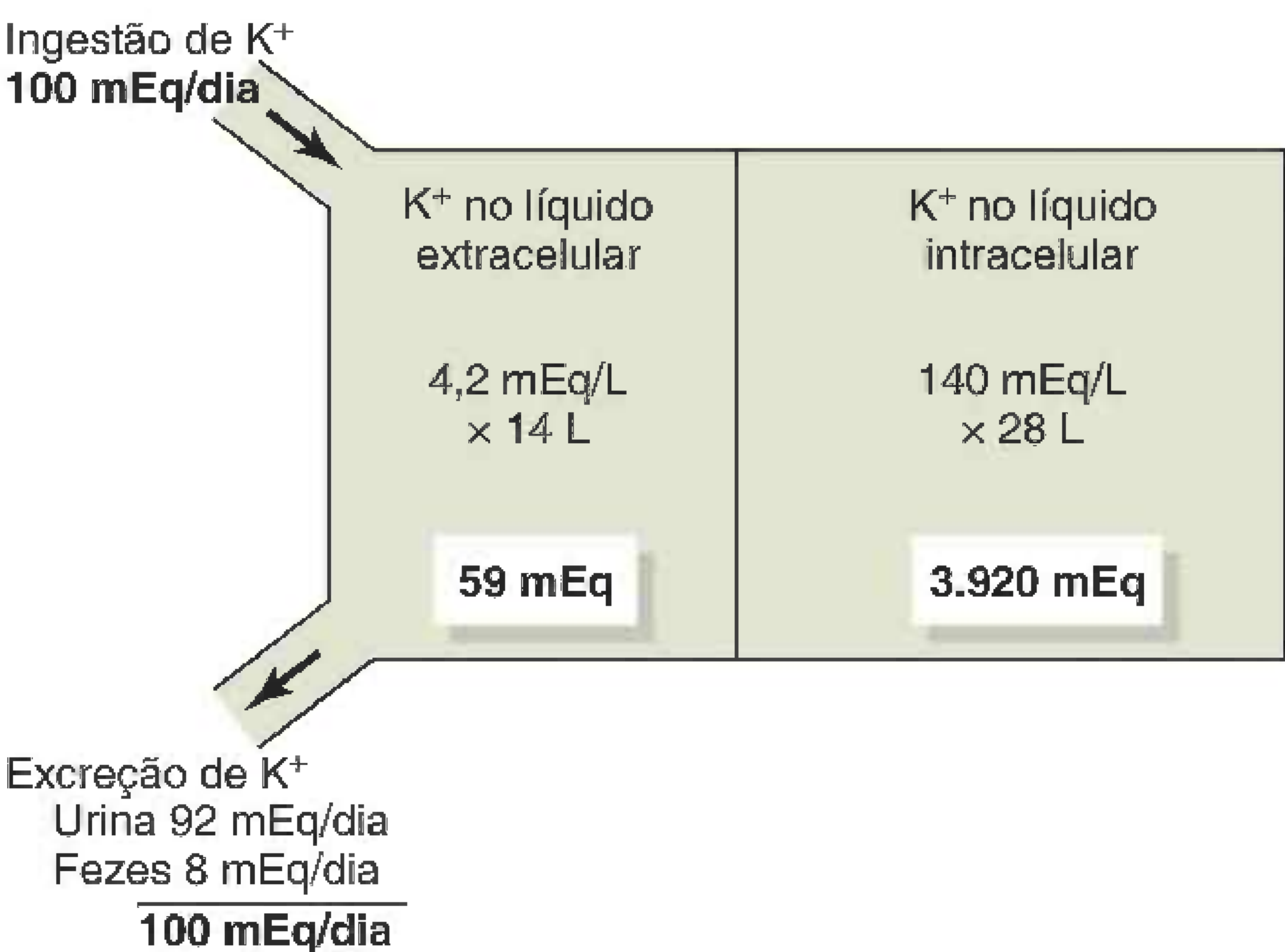



**Figura 29-1** Ingestão normal de potássio, sua distribuição nos líquidos corpóreos e excreção de potássio do corpo.

**Tabela 29-1** Fatores Que Podem Alterar a Distribuição de Potássio Entre os Líquidos Intracelular e Extracelular

| Fatores que Desviam o $K^+$ para as Células (Reduzem a [$K^+$] Extracelular) | Fatores que Desviam o $K^+$ para Fora das Células (Aumentam a [$K^+$] Extracelular) |
|---|---|
| • Insulina<br>• Aldosterona<br>• Estimulação β-adrenérgica<br>• Alcalose | • Deficiência de insulina (diabetes melito)<br>• Deficiência de aldosterona (doença de Addison)<br>• Bloqueio β-adrenérgico<br>• Acidose<br>• Lise celular<br>• Exercício extenuante<br>• Aumento da osmolaridade do líquido extracelular |

terona (doença de Addison) muitas vezes apresentam hipercalemia clinicamente significativa devido ao acúmulo de potássio no espaço extracelular e à retenção renal desse elemento.

**A Estimulação β-Adrenérgica Aumenta a Captação Celular de Potássio.** A secreção elevada de catecolaminas, especialmente da epinefrina, pode provocar o deslocamento de potássio do líquido extracelular para o intracelular, principalmente pela ativação de receptores $\beta_2$-adrenérgicos. Inversamente, o tratamento da hipertensão com bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos, como o propranolol, causa a saída de potássio das células, gerando tendência para hipercalemia.

**Anormalidades Acidobásicas Podem Causar Alterações da Distribuição do Potássio.** A acidose metabólica aumenta a concentração extracelular de potássio, em parte, por provocar a perda de potássio pelas células, enquanto a alcalose metabólica diminui a concentração de potássio do líquido extracelular. Embora os mecanismos responsáveis pelo efeito da concentração de íons hidrogênio sobre a distribuição interna do potássio não estejam completamente esclarecidos, um efeito da concentração elevada do íon hidrogênio consiste na redução da atividade da bomba de adenosina trifosfatase (ATPase) de sódio-potássio. Isso por sua vez reduz a captação celular do potássio e eleva sua concentração extracelular.

**A Lise Celular Causa Aumento da Concentração Extracelular de Potássio.** À medida que as células são destruídas, a grande quantidade de potássio contida nelas é liberada para o compartimento extracelular. Isso pode provocar hipercalemia significativa, em casos de extensa destruição tecidual, como ocorre em graves lesões musculares ou em condições de hemólise.

**Exercícios Extenuantes Podem Causar Hipercalemia devido à Liberação de Potássio pela Musculatura Esquelética.** Durante o exercício prolongado, o potássio é liberado pela musculatura esquelética para o líquido extracelular. A hipercalemia costuma ser branda mas pode ser clinicamente significativa após atividade física intensa, especialmente em pacientes tratados com bloqueadores β-adrenérgicos ou em indivíduos com deficiência de insulina. Em raros casos, a hipercalemia pós-exercício pode ser grave o suficiente a ponto de causar arritmias cardíacas e morte súbita.

**O Aumento da Osmolaridade do Líquido Extracelular Causa Redistribuição do Potássio das Células para o Líquido Extracelular.** A osmolaridade elevada do líquido extracelular provoca fluxo osmótico da água para fora das células. A desidratação celular aumenta a concentração intracelular do potássio, promovendo sua difusão para fora das células e o consequente aumento de sua concentração no líquido extracelular. A osmolaridade reduzida do líquido extracelular tem o efeito oposto. No diabetes melito, grandes aumentos na glicose plasmática elevam a osmolaridade extracelular, provocando desidratação celular e deslocamento do potássio das células para o líquido extracelular.

## Visão Geral da Excreção Renal de Potássio

A excreção renal de potássio é determinada pela soma de três processos renais: (1) a filtração do potássio (FG multiplicada pela concentração plasmática de potássio), (2) a reabsorção do potássio pelos túbulos renais e (3) a secreção tubular de potássio. A filtração normal de potássio pelos capilares glomerulares gira em torno de 756 mEq/dia (FG, 180 L/dia multiplicados pelo potássio plasmático, 4,2 mEq/L); essa filtração costuma ser relativamente constante, em virtude dos mecanismos autorregulatórios da FG discutidos antes e da precisa regulação da concentração plasmática de potássio. No entanto, a queda acentuada da FG, em certas doenças renais, pode causar grave acúmulo de potássio e hipercalemia.

A Figura 29-2 resume o controle tubular do potássio em condições normais. Cerca de 65% do potássio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal. Os outros 25% a 30% do potássio filtrado são reabsorvidos na alça de Henle,

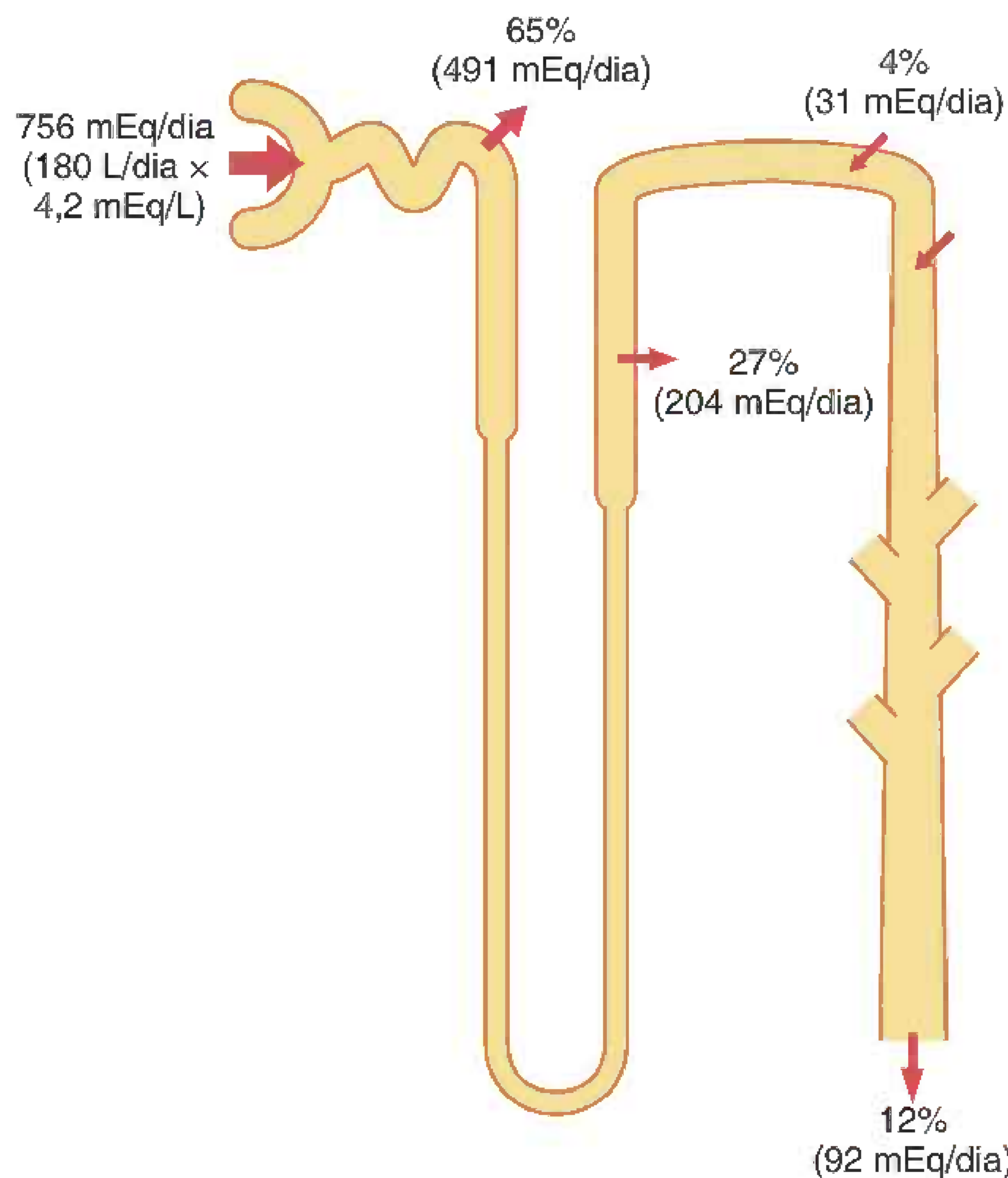



**Figura 29-2** Locais nos túbulos renais onde ocorrem a reabsorção e a excreção de potássio. O potássio é reabsorvido, no túbulo proximal e na alça ascendente de Henle, de tal modo que apenas 8% da carga filtrada é distribuída para o túbulo distal. A secreção de potássio para os túbulos distais finais e ductos coletores soma-se à quantidade distribuída, de modo que a excreção diária oscila em torno de 12% do potássio filtrado nos capilares glomerulares. As porcentagens indicam a quantidade reabsorvida ou secretada da carga filtrada nos diferentes segmentos tubulares.

especialmente na parte ascendente espessa onde o potássio é cotransportado de modo ativo, junto com o sódio e o cloreto. Tanto no túbulo proximal como na alça de Henle, fração relativamente constante da carga filtrada de potássio é reabsorvida. As alterações da reabsorção de potássio nesses segmentos renais podem influenciar sua excreção, mas grande parte da variação diária dessa excreção não se deve às variações da reabsorção no túbulo proximal ou na alça de Henle.

**As Variações Diárias da Excreção de Potássio São Causadas Principalmente por Alterações da Secreção do Potássio nos Túbulos Distais e Coletores.** Os locais mais importantes para regular a excreção de potássio são as células principais dos túbulos coletores corticais e distais finais. Nesses segmentos tubulares, o potássio pode, algumas vezes, ser reabsorvido ou secretado, dependendo das necessidades do corpo. Com ingestão normal de potássio de 100 mEq/dia, os rins devem excretar cerca de 92 mEq/dia (os 8 mEq restantes são perdidos nas fezes). Cerca de um terço (31 mEq/dia) dessa quantidade de potássio é secretado pelos túbulos distais e coletores.

No caso do alto consumo de potássio, a excreção extra necessária de potássio é realizada, quase que exclusivamente, pelo aumento de sua secreção pelos túbulos distais e coletores. Na verdade, com dietas extremamente ricas em potássio, a excreção de potássio pode ultrapassar sua quantidade no filtrado glomerular, sugerindo a existência de potente mecanismo de secreção.

Quando a ingestão de potássio é baixa, sua secreção pelos túbulos distais e coletores diminui, provocando redução da secreção urinária de potássio. Em caso de reduções extremas da ingestão de potássio ocorre reabsorção efetiva de potássio pelos segmentos distais do néfron, e sua excreção pode cair para 1% do potássio no filtrado glomerular (menos de 10 mEq/dia). Com ingestões de potássio abaixo desse nível, pode ocorrer grave hipocalemia.

Dessa forma, a maior parte da regulação diária da excreção de potássio ocorre nos túbulos coletores corticais distais e finais, onde o potássio pode ser reabsorvido ou secretado, dependendo das necessidades do corpo. Na seção seguinte, consideraremos os mecanismos básicos da secreção de potássio e os fatores reguladores desse processo.

## Secreção de Potássio pelas Células Principais dos Túbulos Coletores Corticais Distais Finais

As células nos túbulos coletores corticais e distais finais que secretam potássio são referidas como *células principais*, constituindo cerca de 90% das células epiteliais nessas regiões. A Figura 29-3 ilustra os mecanismos celulares básicos da secreção de potássio pelas células principais.

A secreção de potássio do sangue para o lúmen tubular é processo em duas etapas, iniciado pela captação de potássio do interstício para a célula, pela bomba sódio-potássio ATPase presente na membrana basolateral da célula; essa bomba transfere ao mesmo tempo o sódio da célula para o interstício, e o potássio para o interior da célula.

A segunda etapa do processo é a difusão passiva do potássio, do interior da célula para o líquido tubular. A bomba sódio-potássio ATPase gera concentração intracelular elevada do potássio que fornece a força motriz para

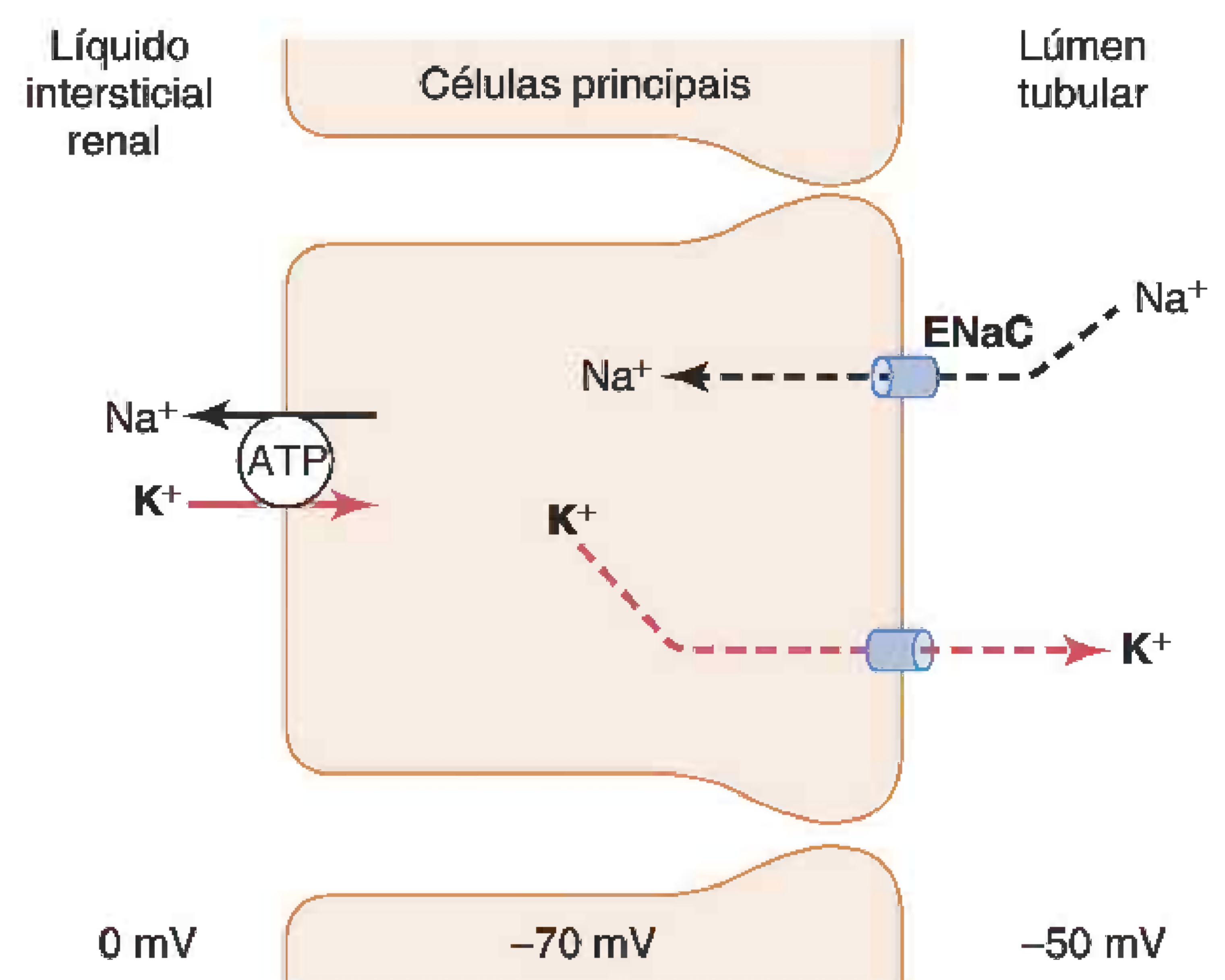



**Figura 29-3** Mecanismos de secreção de potássio e de reabsorção de sódio pelas células principais dos túbulos distais e coletores finais.

a difusão passiva de potássio da célula para o lúmen tubular. A membrana luminal das células principais é muito permeável ao potássio. A razão para essa alta permeabilidade é a existência de canais especiais que são, especificamente, permeáveis aos íons potássio, permitindo sua rápida difusão através da membrana.

**Controle da Secreção de Potássio pelas Células Principais.** Os fatores mais importantes que controlam a secreção de potássio pelas células principais dos túbulos coletores corticais e distais finais incluem (1) a atividade da bomba sódio-potássio ATPase, (2) o gradiente eletroquímico para a secreção de potássio do sangue para o lúmen tubular, e (3) a permeabilidade da membrana luminal para o potássio. Esses três determinantes da secreção de potássio são, por sua vez, regulados pelos fatores discutidos adiante.

**As Células Intercaladas Podem Reabsorver Potássio durante a Depleção de Potássio.** Nas condições associadas a grave depleção de potássio, ocorrem interrupção de sua secreção e, na verdade, reabsorção efetiva nos túbulos coletores distais finais. Essa reabsorção se dá por meio das *células intercaladas*; embora esse processo reabsortivo não esteja completamente esclarecido, acredita-se que um mecanismo contribuinte seja o transporte pela bomba *hidrogênio-potássio ATPase* situada na membrana luminal. Essa bomba reabsorve o potássio, em troca dos íons hidrogênio secretados para o lúmen tubular; o potássio, então, se difunde através da membrana basolateral da célula para o sangue. Esse transportador é necessário para permitir a reabsorção de potássio durante a depleção de potássio do fluido extracelular, mas sob condições normais ele tem papel pequeno no controle da excreção de potássio.

## Resumo dos Fatores Que Regulam a Secreção de Potássio: Concentração Plasmática de Potássio, Aldosterona, Intensidade do Fluxo Tubular e Concentração dos Íons Hidrogênio

Como a regulação normal da excreção do potássio ocorre basicamente como resultado de variações da secreção de potássio pelas células principais dos túbulos coletores e distais finais, neste capítulo vamos discutir os principais fatores que influenciam a secreção por essas células. Os fatores mais importantes que *estimulam* a secreção do potássio pelas células principais incluem: (1) a concentração elevada de potássio no líquido extracelular, (2) os altos níveis da aldosterona e (3) o aumento do fluxo tubular.

O fator que *reduz* a secreção do potássio é o aumento da concentração dos íons hidrogênio (acidose).

**Aumento na Concentração de Potássio no Líquido Extracelular Estimula a Secreção de Potássio.** A secreção do potássio pelos túbulos coletores corticais e distais finais é estimulada diretamente por sua alta concentração extracelular, provocando aumento de sua excreção, como ilustrado na Figura 29-4. Esse efeito é especialmente acentuado quando a concentração de potássio no líquido extracelular sobe acima de 4,1 mEq/L, valor ligeiramente inferior à concentração normal. A concentração plasmática elevada de potássio, portanto, serve como um dos mecanismos mais importantes para aumentar sua secreção e regular a concentração do íon potássio no líquido extracelular.

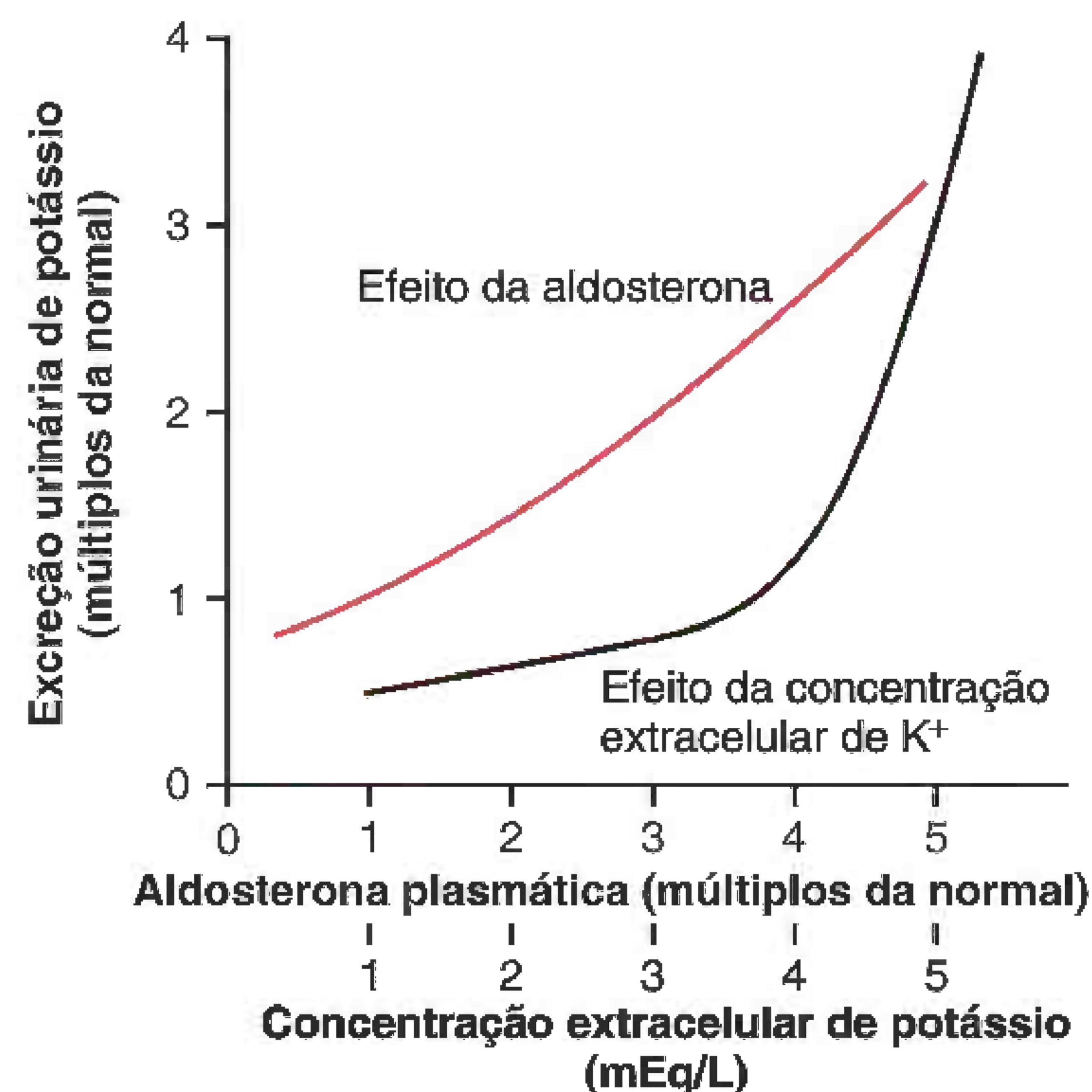



**Figura 29-4** Efeitos da concentração plasmática de aldosterona (*linha vermelha*) e da concentração extracelular do íon potássio (*linha preta*) sobre a intensidade da excreção urinária de potássio. Esses fatores estimulam a secreção de potássio pelas células principais dos túbulos coletores corticais. (Reproduzido dos dados em Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am J Physiol 244:F28, 1983.)

O aumento da concentração de potássio no líquido extracelular eleva a secreção de potássio por meio de três mecanismos: (1) a concentração de potássio elevada no líquido extracelular estimula a bomba sódio-potássio ATPase, aumentando assim a captação de potássio através da membrana basolateral. Isso, por sua vez, eleva a concentração intracelular dos íons potássio, provocando sua difusão pela membrana luminal para o túbulo. (2) O aumento da concentração extracelular de potássio aumenta o gradiente de potássio do líquido intersticial renal para o interior da célula epitelial; isso reduz o extravasamento retrógrado dos íons potássio das células pela membrana basolateral. (3) A concentração aumentada de potássio estimula a secreção da aldosterona pelo córtex adrenal, o que estimula ainda mais a secreção de potássio, como discutido a seguir.

**A Aldosterona Estimula a Secreção de Potássio.** A aldosterona estimula a reabsorção ativa dos íons sódio pelas células principais dos túbulos distais e dos ductos coletores finais (Cap. 27). Esse efeito é mediado pela bomba sódio-potássio ATPase, que transporta sódio para fora da célula pela membrana celular basolateral para a corrente sanguínea, ao mesmo tempo em que bombeia potássio para a célula. Assim, a aldosterona tem também

efeito potente para controlar a secreção de potássio pelas células principais.

O segundo efeito da aldosterona consiste em aumentar a permeabilidade da membrana luminal para o potássio, aumentando ainda mais a eficácia da aldosterona sobre a estimulação da secreção de potássio. Assim, a aldosterona exerce efeito potente para aumentar a excreção de potássio, como mostrado na Figura 29-4.

**O Aumento da Concentração Extracelular de Íons Potássio Estimula a Secreção de Aldosterona.** Nos sistemas de controle por *feedback* negativo, o fator controlado usualmente exerce efeito de *feedback* sobre o controlador. No caso do sistema de controle da aldosterona-potássio, a secreção desse hormônio pela glândula adrenal é fortemente controlada pela concentração de íon potássio no líquido extracelular. A Figura 29-5 mostra que o aumento da concentração plasmática de potássio, de cerca de 3 mEq/L, pode elevar a concentração plasmática da aldosterona do valor de aproximadamente 0 para 60 ng/100 mL, concentração quase 10 vezes a normal.

O efeito da concentração dos íons potássio na estimulação da secreção de aldosterona faz parte do potente sistema de *feedback* para regular a excreção de potássio, como mostrado na Figura 29-6. Nesse sistema de *feedback*, o aumento da concentração plasmática de potássio estimula a secreção da aldosterona e, consequentemente, eleva o nível sanguíneo desse hormônio (bloco 1). A elevação da aldosterona sanguínea, então, provoca aumento acentuado da excreção de potássio pelos rins (bloco 2). Em seguida, essa excreção renal aumentada de potássio reduz a concentração de potássio no líquido extracelular de volta ao normal (blocos 3 e 4). Assim, esse mecanismo de *feedback* atua de modo sinérgico com o efeito direto da concentração extracelular elevada do potássio, aumentando a excreção de potássio nos casos de ingestão aumentada (Fig. 29-7).

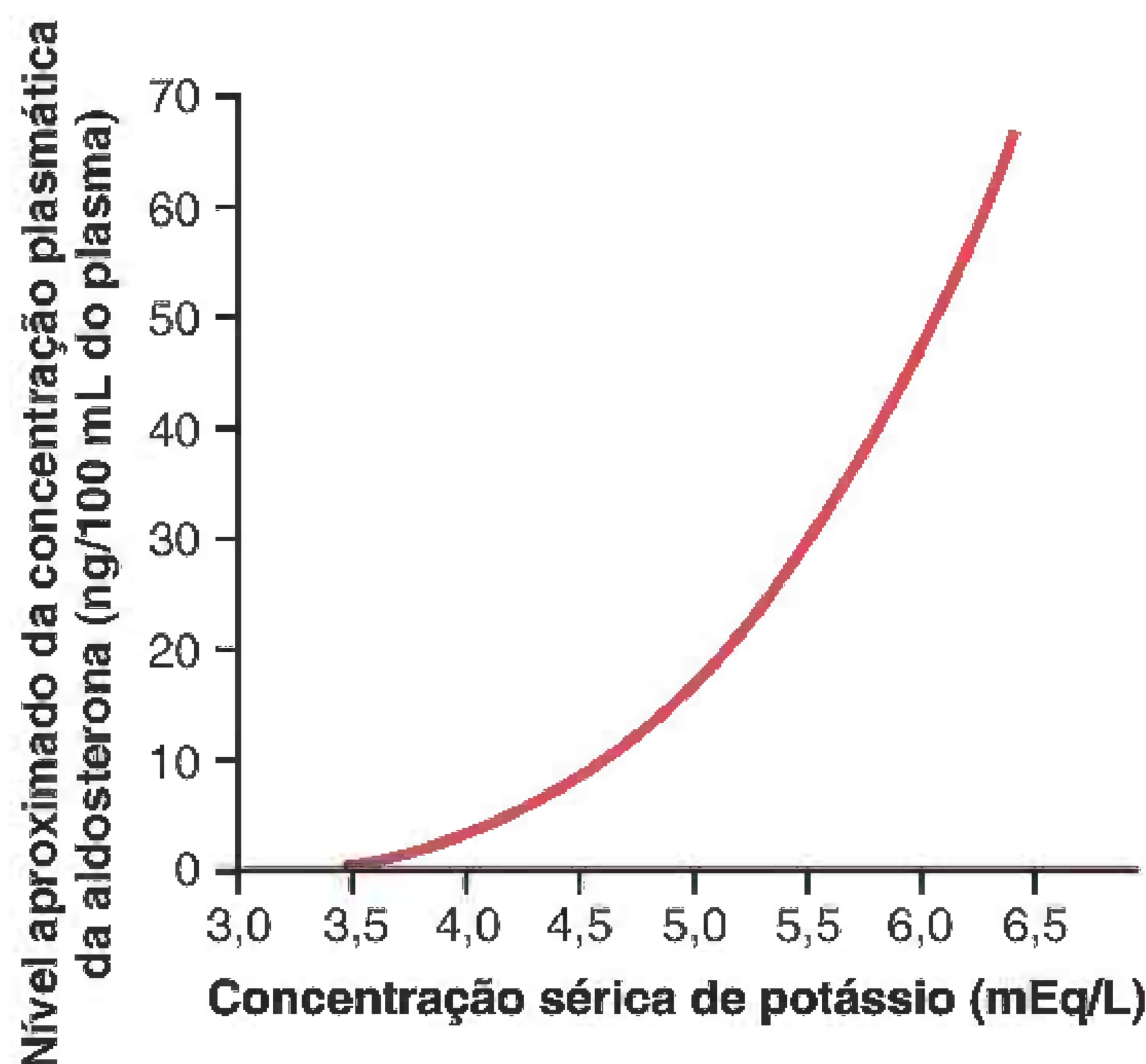



**Figura 29-5** Efeito da concentração do íon potássio no líquido extracelular sobre a concentração plasmática de aldosterona. Note que pequenas alterações da concentração de potássio provocam grandes mudanças na concentração de aldosterona.

**O Bloqueio do Sistema de *Feedback* da Aldosterona Provoca Intenso Comprometimento do Controle da Concentração de Potássio.** Na ausência da secreção de aldosterona, como ocorre em pacientes com a doença de Addison, a secreção renal de potássio é prejudicada, fazendo com que sua concentração, no líquido extracelular, se eleve a níveis perigosamente altos. De modo inverso, em caso de secreção excessiva de aldosterona (aldosteronismo primário), a secreção de potássio fica muito elevada, provocando a perda de potássio pelos rins e levando à hipocalemia.

Em adição a seu efeito estimulante sobre a secreção renal de potássio, a aldosterona também aumenta a captação celular de potássio, o que contribui para o potente sistema de *feedback* aldosterona-potássio, discutido previamente.

A importância quantitativa especial do sistema de *feedback* da aldosterona no controle da concentração de potássio é mostrada na Figura 29-8. Nesse experimento,

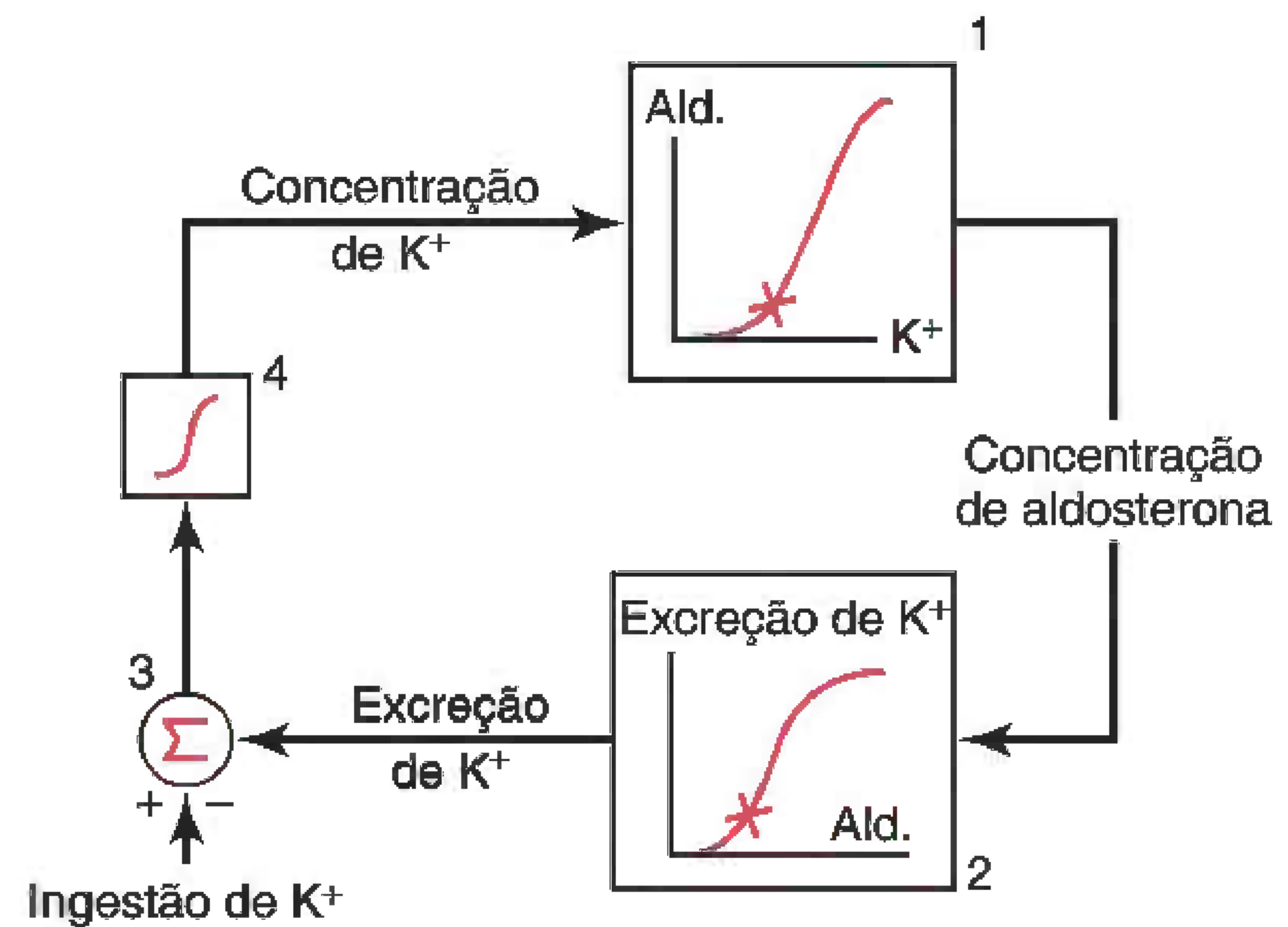



**Figura 29-6** Mecanismo básico de *feedback* para o controle da concentração de potássio no líquido extracelular pela aldosterona (*Ald.*).

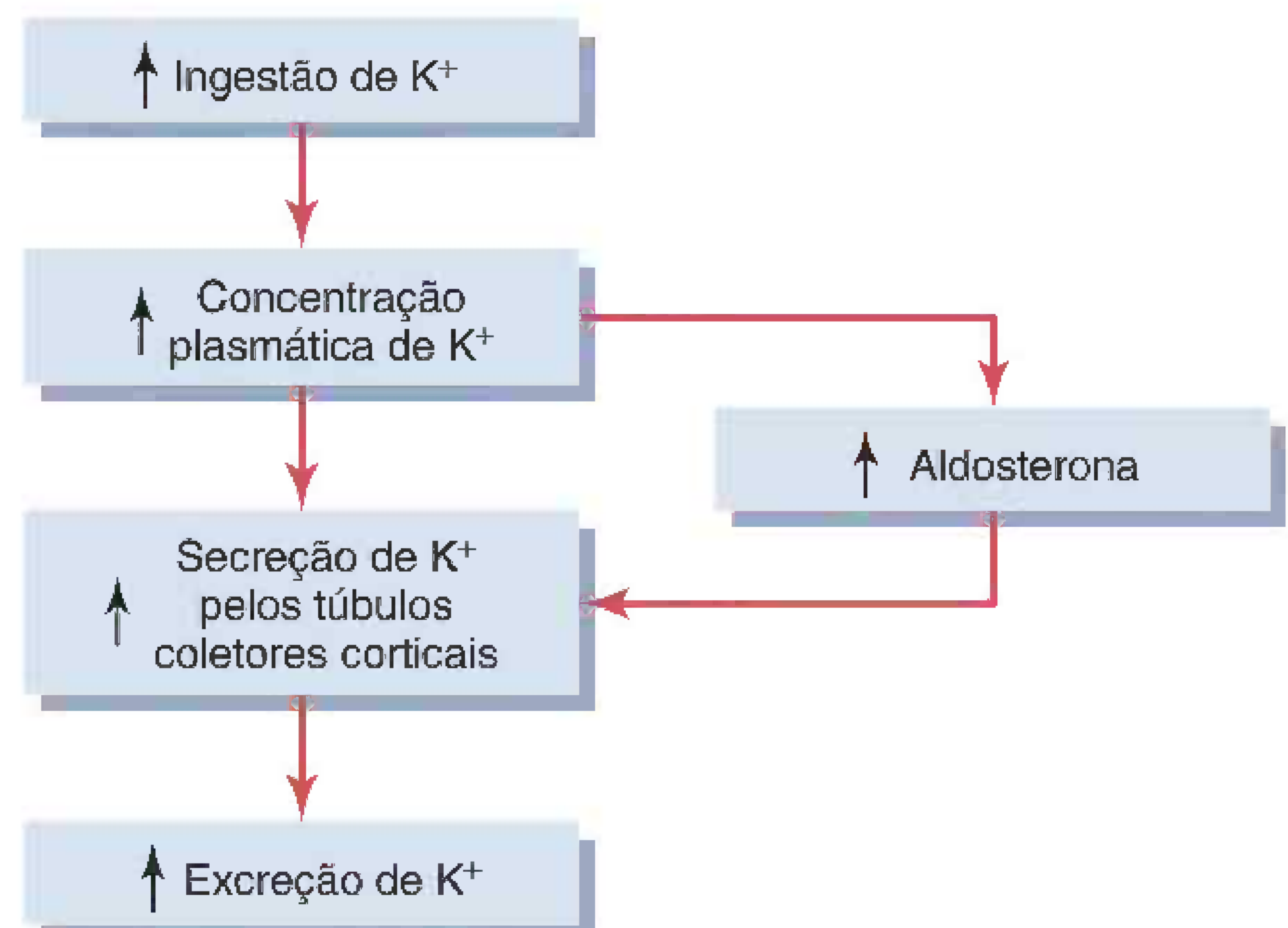



**Figura 29-7** Mecanismos primários pelos quais a alta ingestão de potássio aumenta sua própria excreção. Note que a concentração plasmática elevada de potássio aumenta, de forma direta sua secreção pelos túbulos coletores corticais, e indiretamente por elevar a concentração plasmática da aldosterona.

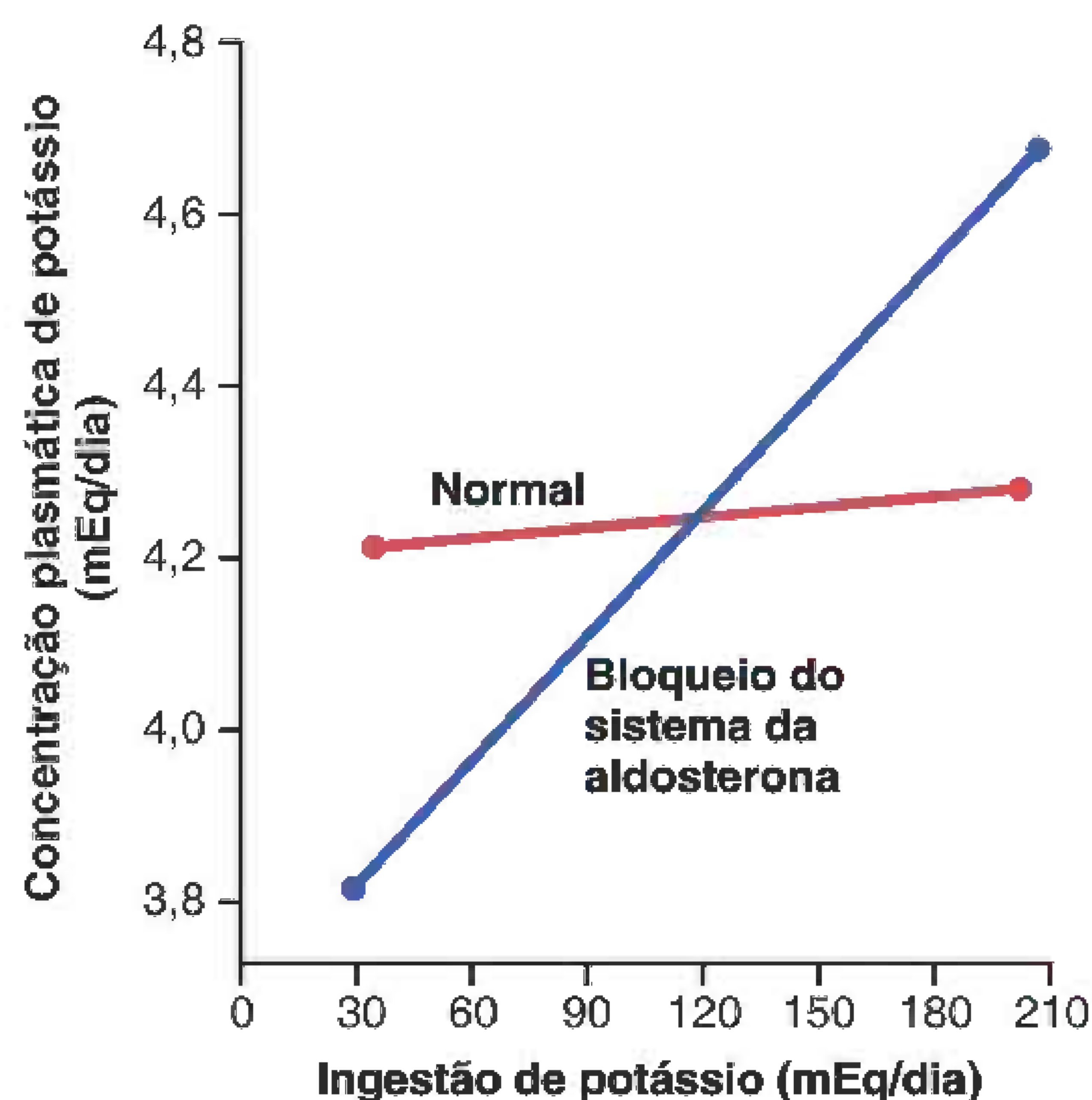



**Figura 29-8** Efeito de grandes alterações da ingestão de potássio sobre a concentração de potássio no líquido extracelular, sob condições normais (*linha vermelha*) e após o bloqueio por *feedback* da aldosterona (*linha azul*). Note que após o bloqueio do sistema da aldosterona a regulação da concentração de potássio ficou muito prejudicada. (Cortesia do Dr. David B. Young.)

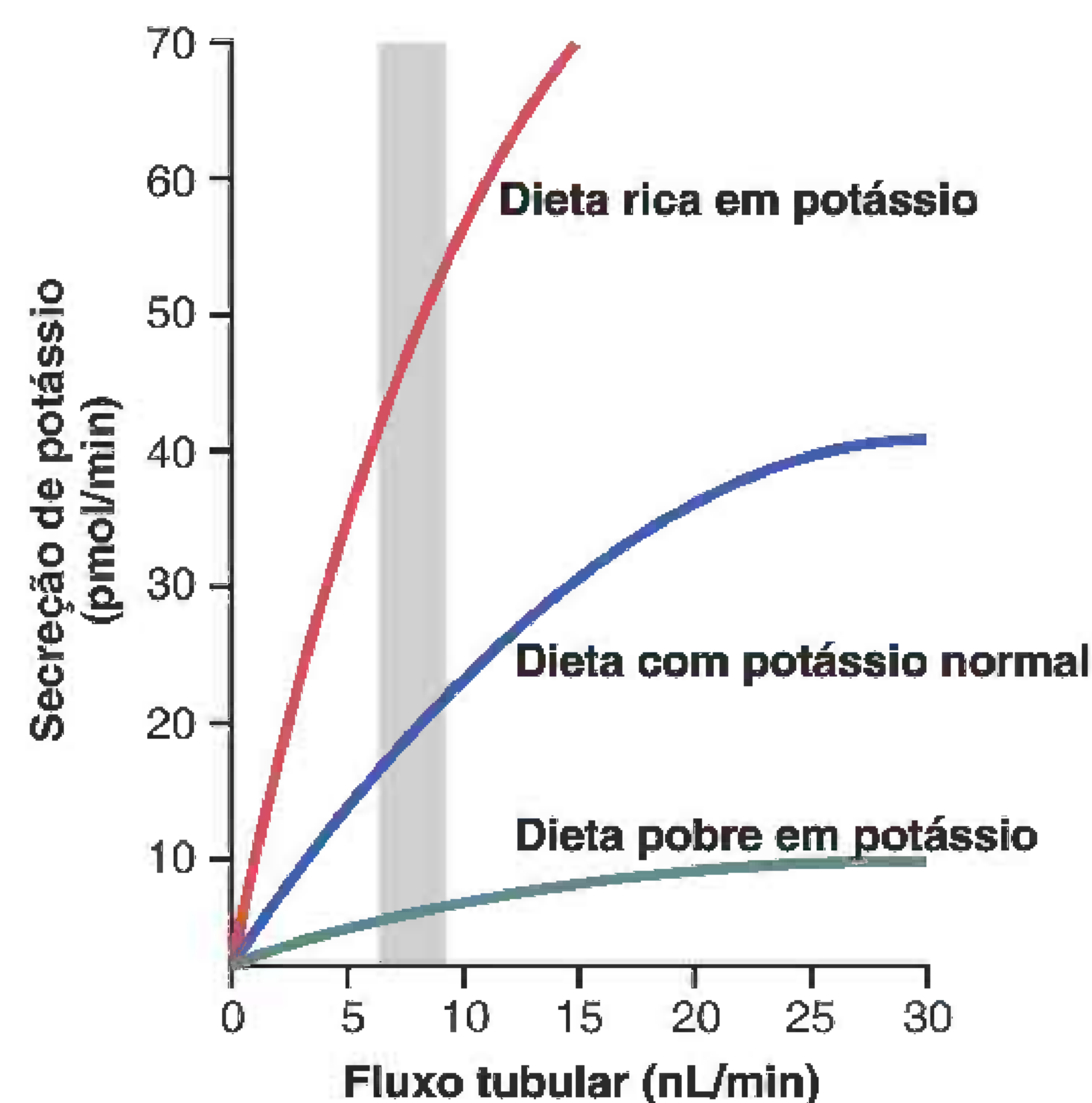



**Figura 29-9** Relação entre o fluxo, pelos túbulos coletores corticais e a secreção de potássio e o efeito das variações na entrada de potássio. Notar que a alta ingestão de potássio na dieta acelera muito o efeito do fluxo tubular aumentado de promover maior secreção de potássio. A *barra sombreada* representa, aproximadamente, o fluxo tubular normal na maioria das condições fisiológicas. (Dados de Malnic G, Berliner RW, Giebisch G. *Am J Physiol*, 256:F932, 1989.)

aumentou-se a ingestão de potássio em quase sete vezes, em cães submetidos a duas situações: (1) sob condições normais e (2) após bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona, pela remoção das glândulas adrenais e colocando-se os animais sob regime de infusão fixa da aldosterona, de modo que não ocorresse variação da concentração plasmática do hormônio.

Note que, nos animais normais, o aumento em sete vezes da ingestão de potássio só ocasionou leve aumento da concentração de potássio, de 4,2 a 4,3 mEq/L. Desse modo, quando o sistema de *feedback* da aldosterona está atuando normalmente, existe controle preciso da concentração de potássio, a despeito de grandes alterações de sua ingestão.

Quando o sistema de *feedback* da aldosterona estava bloqueado, aumentos semelhantes da ingestão de potássio provocaram elevação muito maior da concentração de potássio, de 3,8 para quase 4,7 mEq/L. Assim, o controle da concentração de potássio fica muito comprometido nos casos de bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona. Nos seres humanos com funcionamento deficiente dos sistemas de *feedback* da aldosterona, como ocorre em pacientes com aldosteronismo primário (excesso do hormônio) ou na doença de Addison (deficiência do hormônio), ocorre deficiência semelhante da regulação de potássio.

**O Aumento do Fluxo Tubular Distal Estimula a Secreção de Potássio.** A elevação do fluxo tubular distal, como ocorre nos casos de expansão de volume, de ingestão aumentada de sódio ou de terapia com alguns diuréticos, estimula a secreção de potássio (Fig. 29-9). De modo inverso, a redução do fluxo tubular distal, como a causada pela depleção de sódio, reduz a secreção de potássio.

O efeito do fluxo tubular, na secreção de potássio, pelos túbulos coletores e distais é fortemente influenciado pela ingestão de potássio. Quando a ingestão de potássio é alta, o fluxo tubular tem efeito muito maior no estímulo da secreção de potássio do que quando a ingestão de potássio é baixa (Fig. 29-9).

O mecanismo para o efeito do alto volume do fluxo é exposto a seguir: quando o potássio é secretado para o líquido tubular, sua concentração luminal aumenta, diminuindo a força motriz da difusão de potássio através da membrana luminal. Em casos de aumento do fluxo tubular, o potássio secretado flui livre e continuamente pelo túbulo, minimizando o aumento de sua concentração tubular. Assim, a secreção efetiva de potássio é estimulada pelo aumento do fluxo tubular.

O efeito do fluxo tubular aumentado é especialmente importante para ajudar a manter a excreção normal de potássio durante as variações da ingestão de sódio. Em casos de alta ingestão de sódio, por exemplo, ocorre redução da secreção da aldosterona; essa secreção reduzida, por sua vez, tende a diminuir a secreção de potássio e, consequentemente, reduz sua excreção urinária. Contudo, a ocorrência de fluxo tubular distal aumentado provocada pela elevada ingestão de sódio tende a aumentar a secreção de potássio (Fig. 29-10), como discutido no parágrafo precedente. Assim, os dois efeitos da alta ingestão de sódio, secreção reduzida de aldosterona e aumento do fluxo tubular, contrabalançam-se mutuamente, resultando em pequena alteração na excreção de potássio. Do mesmo modo, ocorre apenas alteração discreta da excreção de potássio com baixa ingestão do sódio, em decorrência dos efeitos compensatórios da alta secreção da aldosterona e do fluxo tubular reduzido sobre a secreção de potássio.

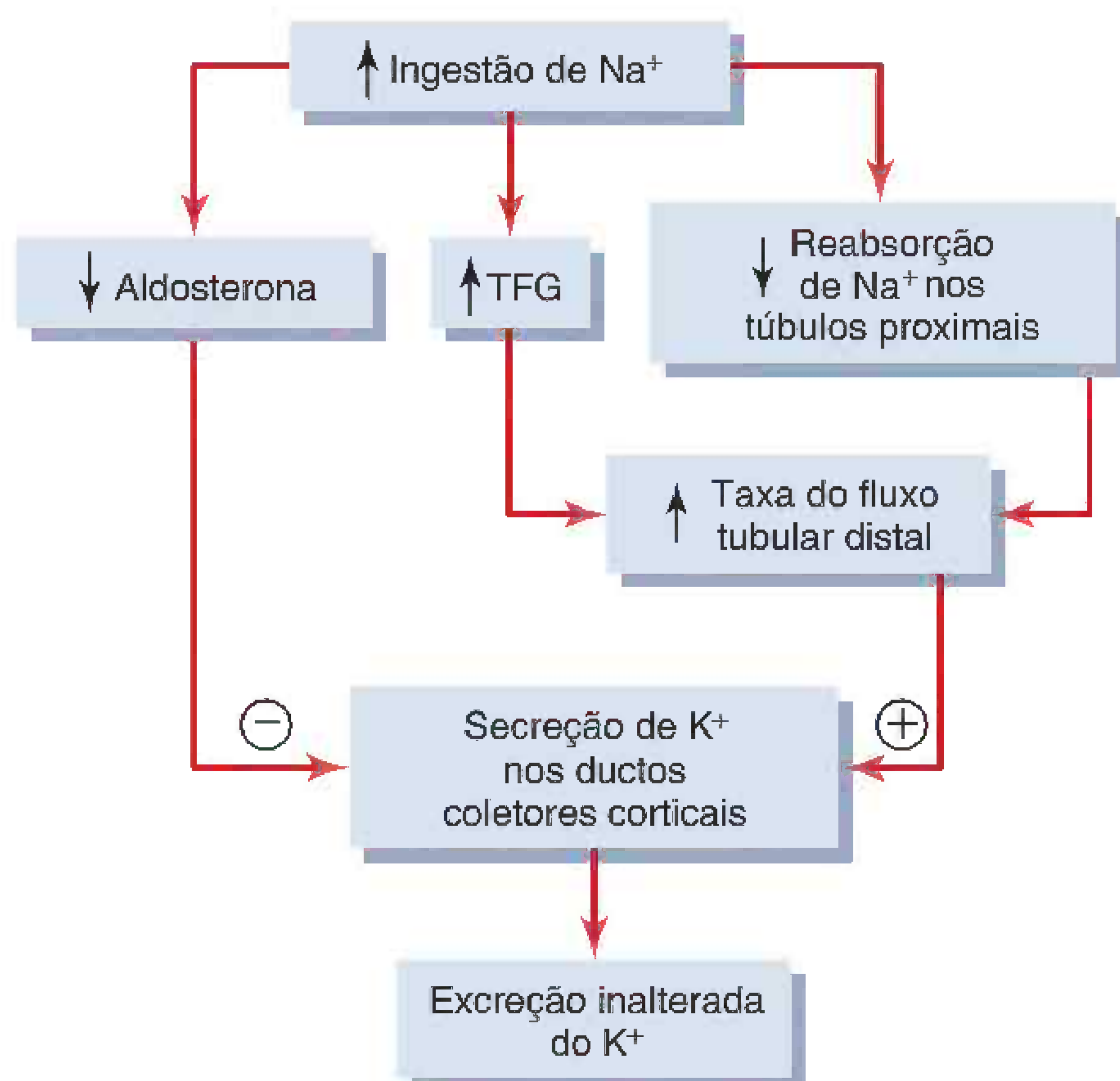



**Figura 29-10** Efeito da alta ingestão de sódio sobre a excreção renal de potássio. Note a redução da concentração plasmática de aldosterona, com dieta com alto teor de sódio, o que tende a diminuir a secreção de potássio pelos túbulos coletores corticais. Contudo, a dieta com altos níveis de sódio aumenta simultaneamente a distribuição de líquido para o ducto coletor cortical, o que tende a aumentar a secreção de potássio. Os efeitos opostos da dieta rica em sódio se contrabalançam mutuamente, só ocorrendo pequena alteração da excreção de potássio.

**A Acidose Aguda Reduz a Secreção de Potássio.** O aumento agudo da concentração dos íons hidrogênio no líquido extracelular (acidose) diminui a secreção de potássio, enquanto a redução da concentração de íons hidrogênio (alcalose) tem o efeito oposto. O mecanismo primário pelo qual a concentração elevada dos íons hidrogênio inibe a secreção do potássio se dá por meio da diminuição da atividade da bomba sódio-potássio ATPase. Isso, por sua vez, diminui a concentração intracelular de potássio e sua subsequente difusão passiva através da membrana luminal para o túbulo.

Em casos de acidose mais prolongada, com alguns dias de duração, ocorre aumento da excreção urinária de potássio. O mecanismo desse efeito se deve, em parte, ao efeito da acidose crônica de inibir a reabsorção da água e de cloreto de sódio nos túbulos proximais, o que aumenta o volume distal, estimulando, assim, a secreção de potássio. Esse efeito supera o efeito inibitório dos íons hidrogênio sobre a bomba sódio-potássio ATPase. *Dessa forma, a acidose crônica causa perda de potássio, enquanto a acidose aguda produz redução da excreção de potássio.*

**Efeitos Benéficos de Dieta Rica em Potássio e Pobre em Sódio.** Por quase toda a história humana, a dieta típica tem sido pobre em sódio e com alto teor de potássio, em comparação com a dieta moderna típica. Em populações isoladas que não experimentaram industrialização, tais como a vida da tribo ianomâmi na Amazônia, do norte do Brasil, a ingestão de sódio pode ser tão baixa quanto 10 a 20 mmol/dia, enquanto que a ingestão de potássio pode ser tão elevada quanto 200 mmol/dia. Isso é devido ao consumo de dieta contendo grandes quantidades de frutas, vegetais e alimentos não processados. Populações que consomem esse tipo de dieta tipicamente não experienciam aumentos da pressão sanguínea relacionados à idade e aos distúrbios cardiovasculares.

Com a industrialização e o aumento do consumo de alimentos processados, os quais geralmente são ricos em sódio e pobres em potássio, houve aumento dramático da ingestão de sódio e decréscimo da ingestão de potássio. Na maioria dos países industrializados, a média do consumo de potássio está entre 30 e 70 mmol/dia, enquanto a média da ingestão de sódio fica entre 140 e 180 mmol/dia.

Estudos experimentais e clínicos mostraram que a combinação da alta ingestão de sódio com baixa ingestão de potássio aumenta o risco de hipertensão e doenças cardiovasculares e renais associadas. A dieta rica em potássio, no entanto, parece proteger de efeitos adversos da dieta rica em sódio, reduzindo a pressão sanguínea e o risco de infarto, distúrbios da artéria coronariana e distúrbios renais. Os efeitos benéficos do aumento da ingestão de potássio são especialmente aparentes quando combinados com dieta pobre em sódio.

As diretrizes alimentares publicadas pela U.S. National Academy of Sciences, a American Heart Association e outras organizações recomendam redução da ingestão de cloreto de sódio para cerca de 65 mmol/dia (correspondendo a 1,5 g/dia de cloreto de sódio), enquanto a ingestão de potássio deve aumentar para 120 mmol/dia (4,7 g/dia), para adultos saudáveis.

## Controle da Excreção Renal de Cálcio e da Concentração de Íon Cálcio Extracelular

Os mecanismos de regulação da concentração de íons cálcio são discutidos, em detalhes, no Capítulo 79, em conjunto com a endocrinologia dos hormônios reguladores do cálcio, o paratormônio (PTH) e a calcitonina. Por esse motivo, a discussão sobre a regulação dos íons cálcio, neste capítulo, é resumida.

A concentração de íons cálcio no líquido extracelular normalmente permanece estreitamente controlada dentro de alguns pontos percentuais de seu nível normal de 2,4 mEq/L. Quando a concentração iônica de cálcio diminui (*hipocalcemia*), a excitabilidade das células nervosas e musculares aumenta de forma acentuada, podendo resultar, nos casos extremos, em *tetania hipocalcêmica*. Esta se caracteriza por contrações espásticas da musculatura esquelética. A *hipercalcemia* (concentração elevada do cálcio) deprime a excitabilidade neuromuscular e pode causar arritmias cardíacas.

Cerca de 50% do cálcio total presente no plasma (5 mEq/L) está na forma ionizada, que representa a forma biologicamente ativa nas membranas celulares. O restante está ligado às proteínas plasmáticas (em torno de 40%) ou complexadas na forma não ionizada, com ânions como fosfato e citrato (em torno de 10%).

As alterações da concentração de íons hidrogênio no plasma podem influenciar o grau de ligação do cálcio com as proteínas plasmáticas. Em casos de acidose, ocorre união de menor quantidade de cálcio às proteínas plasmáticas. Na alcalose, no entanto, tem-se o efeito oposto, e grande quantidade de cálcio se liga às proteínas plasmáticas. Assim, os *pacientes com alcalose são mais suscetíveis à tetania hipocalcêmica*.

Como ocorre com outras substâncias no corpo, a ingestão de cálcio deve ser balanceada com a perda efetiva de cálcio a longo prazo. Ao contrário do que acontece com os íons sódio e cloreto, entretanto, grande parte da excreção de cálcio ocorre pelas fezes. A ingestão usual dietética de cálcio oscila em torno de 1.000 mg/dia, com excreção de aproximadamente 900 mg/dia nas fezes. Sob certas condições, a excreção fecal do cálcio pode ser maior que sua ingestão, por ele também poder ser secretado para o lúmen intestinal. Assim, o trato gastrointestinal e os mecanismos reguladores que influenciam a absorção e a secreção de cálcio têm participação importante na homeostasia do cálcio, como discutido no Capítulo 79.

Quase todo o cálcio no corpo (99%) está armazenado no osso, com apenas 0,1% no líquido extracelular e 1% no líquido intracelular e organelas celulares. Como resultado, o osso atua como grande reservatório para o armazenamento de cálcio e como fonte de cálcio quando sua concentração no líquido extracelular tende a baixar.

*Um dos reguladores mais importantes da captação e da liberação de cálcio pelo osso é o PTH.* Quando a concentração de cálcio no líquido extracelular cai até níveis abaixo do normal, as glândulas paratireoides são diretamente estimuladas pelos baixos níveis de cálcio para promover aumento da secreção do PTH. Esse hormônio, assim, atua de forma direta sobre os ossos, aumentando a reabsorção de sais ósseos (liberação de sais pelos ossos) e, como consequência, libera grande quantidade de cálcio no líquido extracelular, restabelecendo os níveis normais de cálcio. Quando a concentração de íons cálcio está elevada, a secreção do PTH diminui, ocorrendo reabsorção óssea quase nula; em vez disso, o excesso de cálcio é depositado nos ossos pela neoformação óssea. Assim, a regulação diária da concentração de íons cálcio é mediada, em grande parte, pelos efeitos do PTH sobre a reabsorção óssea.

Todavia, os ossos contêm suprimento inesgotável de cálcio. Assim, em períodos longos, a ingestão de cálcio deve ser balanceada com sua excreção pelo trato gastrointestinal e pelos rins. Nesses dois locais do corpo, o regulador mais importante da reabsorção de cálcio é também o PTH. *Desse modo, o PTH regula a concentração plasmática do cálcio por meio de três efeitos básicos: (1) por estimular a reabsorção óssea; (2) por promover a ativação da vitamina D, que aumenta a reabsorção intestinal de cálcio; e (3) por aumentar, diretamente, a reabsorção de cálcio nos túbulos renais* (Fig. 29-11). O controle da reabsorção gastrointestinal do cálcio e as trocas de cálcio com o osso são discutidos em outro local. O restante desta seção enfoca os mecanismos controladores da excreção renal de cálcio.

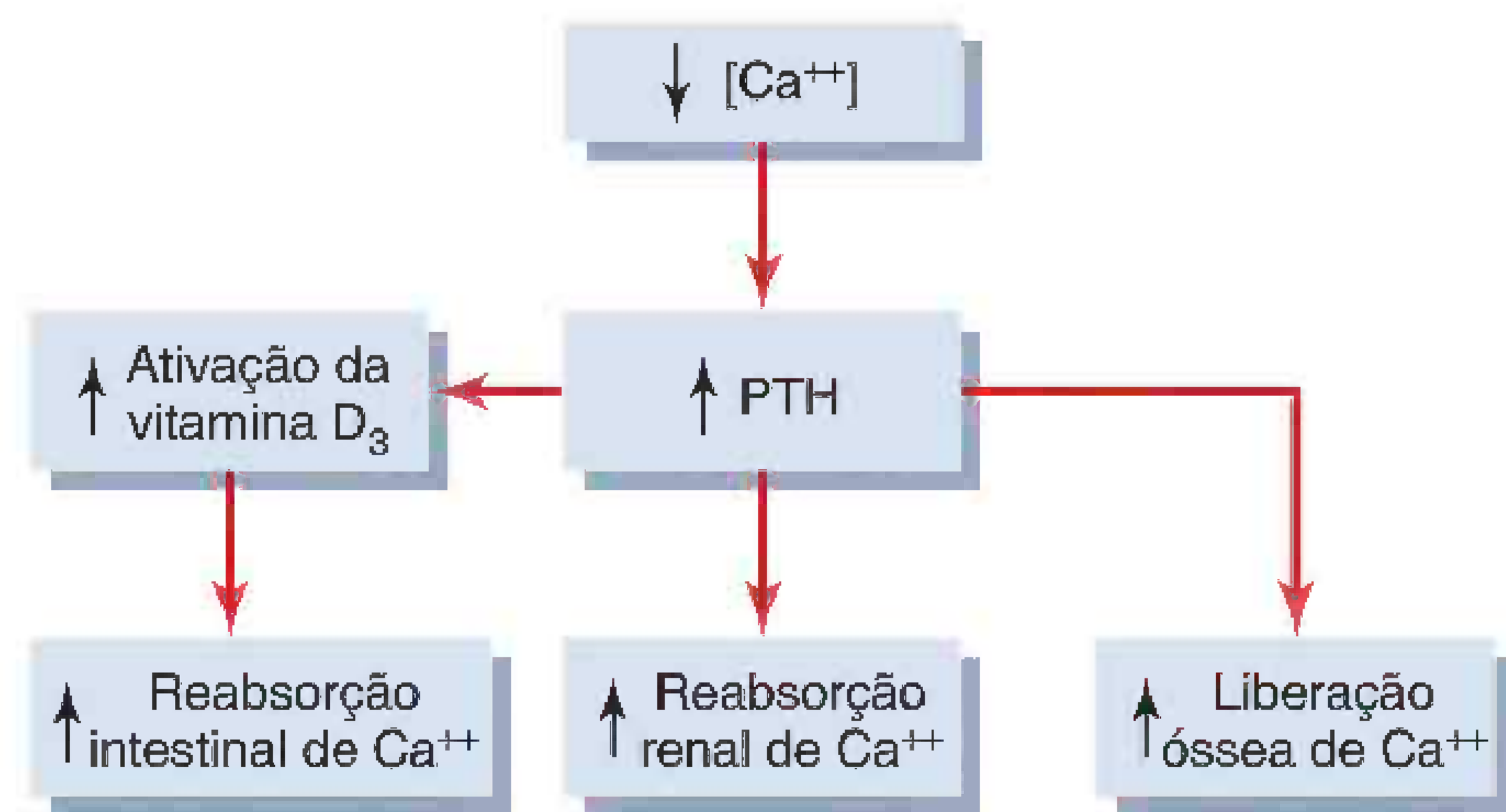



**Figura 29-11** Respostas compensatórias à queda da concentração plasmática de cálcio ionizado mediadas pelo paratormônio (PTH) e pela vitamina D.

## Controle da Excreção de Cálcio pelos Rins

O cálcio é filtrado e reabsorvido nos rins, mas não é secretado. Assim, sua excreção renal é calculada da seguinte forma:

**Excreção renal de cálcio = Cálcio filtrado – Cálcio reabsorvido**

Apenas 50% do cálcio plasmático é ionizado, enquanto o restante fica ligado às proteínas plasmáticas ou complexado a ânions, como o fosfato. Assim, apenas 50% do cálcio plasmático pode ser filtrado pelo glomérulo. Normalmente, cerca de 99% do cálcio filtrado é reabsorvido pelos túbulos, com excreção de apenas 1%. Aproximadamente 65% do cálcio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal, 25% a 30% na alça de Henle, e 4% a 9% nos túbulos distais e coletores. Esse padrão de reabsorção é semelhante ao do sódio.

Como acontece com outros íons, a excreção de cálcio é ajustada para atender às necessidades do corpo. Com aumento da ingestão de cálcio, também ocorre aumento da excreção de cálcio, apesar de muito desse aumento na ingestão ser eliminado nas fezes. Com a depleção de cálcio, a excreção de cálcio pelos rins diminui como resultado da maior reabsorção tubular.

**Reabsorção Tubular Proximal de Cálcio.** Grande parte da reabsorção de cálcio no túbulo proximal ocorre pela via paracelular, dissolvido em água e carregado com o fluido reabsorvido à medida que flui entre as células. Apenas cerca de 20% da reabsorção tubular proximal de cálcio ocorre pela via transcelular, em duas etapas: (1) difusão de cálcio do lúmen tubular para a célula, estabelecida pelo gradiente eletroquímico devido à concentração muito maior de cálcio no lúmen tubular, em comparação com o citoplasma da célula epitelial, e porque o interior da célula tem carga negativa em relação ao lúmen tubular; (2) o cálcio sai da célula pela membrana basolateral, por meio de uma bomba de cálcio-ATPase e pelo contratransportador de sódio-cálcio (Fig. 29-12).

**Alça de Henle e Reabsorção de Cálcio no Túbulo Distal.** Na alça de Henle, a reabsorção de cálcio é res-

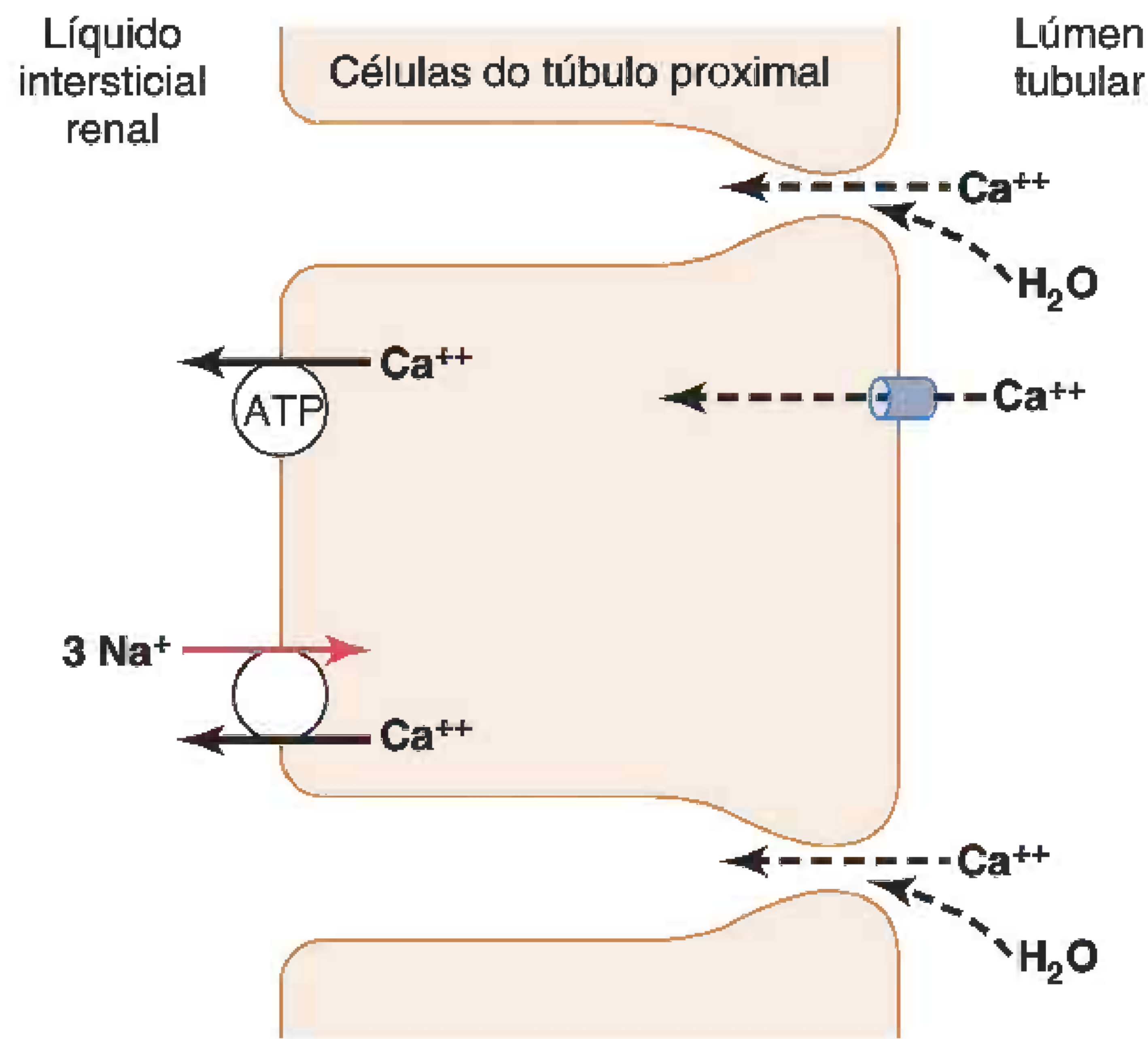



**Figura 29-12** Mecanismos da reabsorção de cálcio, pelas vias paracelular e transcelular, nas células do túbulo proximal.

trita à parte ascendente espessa. Aproximadamente 50% da reabsorção de cálcio na porção ascendente espessa ocorre pela via paracelular por difusão passiva, devido à pequena carga positiva do lúmen tubular em relação ao líquido intersticial. Os 50% remanescentes da reabsorção de cálcio na parte ascendente espessa ocorrem por via transcelular, processo que é estimulado pelo PTH.

No túbulo distal, a reabsorção de cálcio ocorre quase que inteiramente por transporte ativo através da membrana celular. O mecanismo para esse transporte ativo é similar ao do túbulo proximal e da parte ascendente espessa, e envolve difusão pela membrana luminal pelos canais de cálcio, saindo pela membrana basolateral, por meio de bomba cálcio-ATPase, assim como pelo mecanismo de contratransporte de sódio-cálcio. Nesse segmento, assim como na alça de Henle, o PTH estimula a reabsorção de cálcio. A vitamina D (calcitrol) e a calcitonina também estimulam a reabsorção de cálcio na parte ascendente espessa da alça de Henle e no túbulo distal, apesar de esses hormônios não serem tão importantes, quantitativamente, quanto a PTH na redução de excreção renal de cálcio.

**Fatores que Regulam a Reabsorção Tubular de Cálcio.** Um dos principais controladores da reabsorção tubular renal de cálcio é o PTH. Níveis elevados desse hormônio estimulam a reabsorção de cálcio nas alças ascendentes espessas de Henle e nos túbulos distais, o que reduz sua excreção urinária. De modo inverso, a redução do PTH promove a excreção de cálcio por diminuir sua reabsorção nas alças de Henle e nos túbulos distais.

No túbulo proximal, a reabsorção de cálcio usualmente se equipara à reabsorção de sódio e de água e é independente do PTH. Assim, nos casos de expansão do volume extracelular ou de aumento da pressão arterial — ambos diminuem a reabsorção proximal de sódio e de água — ocorre também redução da reabsorção do cálcio e, consequentemente, elevação da excreção urinária de cálcio.

De modo oposto, com a contração do volume extracelular ou queda da pressão sanguínea, a excreção de cálcio diminui, primariamente, em função do aumento da reabsorção tubular proximal.

Outro fator que influencia a reabsorção do cálcio é a concentração plasmática de fosfato. Aumento do fosfato plasmático estimula o PTH, o que aumenta a reabsorção do cálcio pelos túbulos renais e, desse modo, diminui a excreção de cálcio. No caso de redução da concentração plasmática do fosfato, ocorre o oposto.

A reabsorção de cálcio é também estimulada pela acidose metabólica e inibida pela alcalose metabólica. Grande parte dos efeitos da concentração dos íons hidrogênio sobre a excreção de cálcio tem origem nas variações da reabsorção de cálcio no túbulo distal.

Resumo dos fatores conhecidos por influenciarem a excreção do cálcio pelos túbulos renais é mostrado na Tabela 29-2.

## Regulação da Excreção Renal de Fosfato

A excreção de fosfato pelos rins é controlada primariamente por mecanismo de extravasamento, explicado a seguir: os túbulos renais têm transporte máximo normal para a reabsorção de fosfato de cerca de 0,1 mM/min. Quando existe quantidade de fosfato inferior a essa no filtrado glomerular, basicamente *todo* o fosfato filtrado é reabsorvido. Em presença de quantidade maior, o *excesso* é excretado. Por conseguinte, o fosfato normalmente começa a vazar para a urina quando sua concentração no líquido extracelular é maior que o limiar de cerca de 0,8 mM/L, o que resulta em carga tubular de fosfato de aproximadamente 0,1 mM/min, admitindo-se FG de 125 mL/min. Como a maioria das pessoas ingere quantidades abundantes de fosfato por meio dos produtos derivados do leite e da carne, a concentração de fosfato, em geral, é mantida acima de 1 mM/L, nível em que ocorre excreção contínua de fosfato pela urina.

O túbulo proximal, nas condições normais, reabsorve 75% a 80% do fosfato filtrado. O túbulo distal reabsorve cerca de 10% da carga filtrada, e apenas frações diminutas são reabsorvidas na alça de Henle, nos túbulos e ductos coletores. Apenas cerca de 10% do fosfato filtrado é excretado na urina.

No túbulo proximal, a reabsorção de fosfato ocorre, principalmente, pela via transcelular. O fosfato entra na célula a partir do lúmen por cotransportador de sódio-

**Tabela 29-2** Fatores Que Alteram a Excreção Renal de Cálcio

| ↓ Excreção de Cálcio | ↑ Excreção de Cálcio |
|---|---|
| ↑ Paratormônio (PTH) | ↓ PTH |
| ↓ Volume de líquido extracelular | ↑ Volume de líquido extracelular |
| ↓ Pressão sanguínea | ↑ Pressão sanguínea |
| ↑ Fosfato plasmático | ↓ Fosfato plasmático |
| Acidose metabólica | Alcalose metabólica |
| Vitamina $D_3$ | |

fosfato e sai da célula pela membrana basolateral por um processo que não é bem compreendido, mas que pode envolver mecanismo de contratransporte, no qual o fosfato é trocado por um ânion.

Mudanças na capacidade reabsortiva de fosfato tubular podem também ocorrer em diferentes condições e influenciar a excreção de fosfato. Por exemplo, dieta pobre em fosfato pode aumentar, ao longo do tempo, o transporte reabsortivo máximo para o fosfato, reduzindo assim a tendência de o fosfato transbordar para a urina.

O PTH pode ter participação significativa na regulação da concentração de fosfato, mediante dois efeitos: (1) o PTH provoca a reabsorção óssea, lançando grandes quantidades de íons fosfato, provenientes dos sais ósseos, no líquido extracelular, e (2) o PTH diminui o transporte máximo de fosfato pelos túbulos renais, ocorrendo perda de maior proporção de fosfato na urina. *Assim, sempre que o PTH plasmático estiver aumentado, ocorrerão diminuição da reabsorção tubular de fosfato e maior excreção de fosfato.* Essas inter-relações entre o fosfato, o PTH e o cálcio são discutidas, com mais detalhes, no Capítulo 79.

## Controle da Excreção Renal de Magnésio e da Concentração do Íon Magnésio Extracelular

Mais da metade do magnésio no corpo está armazenada nos ossos. Praticamente, todo o restante fica nas células, existindo menos de 1% no líquido extracelular. Embora a concentração plasmática total de magnésio oscile em torno de 1,8 mEq/L, mais da metade dessa quantidade está ligada às proteínas plasmáticas. Assim, a concentração ionizada livre de magnésio é de apenas cerca de 0,8 mEq/L.

A ingestão diária normal de magnésio é de cerca de 250 a 300 mg/dia, mas apenas cerca da metade dessa quantidade é absorvida pelo trato gastrointestinal. Para manter o balanço do magnésio, os rins devem excretar essa quantidade absorvida, ou seja, 125 a 150 mg/dia. Normalmente, os rins excretam cerca de 10% a 15% do magnésio presente no filtrado glomerular.

A excreção renal de magnésio pode aumentar de modo acentuado durante o excesso de magnésio ou diminuir até quase zero durante sua depleção. Como o magnésio participa de muitos processos bioquímicos no corpo, incluindo a ativação de numerosas enzimas, sua concentração deve ser estreitamente regulada.

A regulação da excreção de magnésio é realizada, em sua maior parte, pela variação de sua reabsorção tubular. O túbulo proximal, usualmente, só reabsorve 25% do magnésio filtrado. O principal local de reabsorção é a alça de Henle, onde ocorre a reabsorção de aproximadamente 65% da carga filtrada de magnésio. Apenas quantidade pequena (geralmente menos de 5%) do magnésio filtrado é reabsorvida pelos túbulos distais e coletores.

Os mecanismos reguladores da excreção de magnésio não são bem compreendidos, mas os seguintes distúrbios causam aumento de sua excreção: (1) concentração elevada de magnésio no líquido extracelular, (2) expansão do volume extracelular e (3) concentração aumentada de cálcio no líquido extracelular.

## Integração dos Mecanismos Renais para o Controle do Líquido Extracelular

O volume do líquido extracelular é determinado, principalmente, pelo balanço entre a entrada e a saída de água e sal. Em muitos casos, a ingestão de água e sal é ditada por hábitos pessoais e não por mecanismos de controle fisiológico. Dessa forma, a responsabilidade da regulação do volume extracelular é usualmente atribuída aos rins, que devem adaptar suas excreções de sal e água às suas ingestões, sob condições estáveis.

Ao discutir a regulação do volume do líquido extracelular, também são levados em conta os fatores reguladores da quantidade de cloreto de sódio no líquido extracelular, já que as alterações do conteúdo extracelular do cloreto de sódio, usualmente, produzem modificações paralelas no volume do líquido extracelular, desde que os mecanismos do hormônio antidiurético (ADH) e da sede também estejam operantes. Quando esses mecanismos estão funcionando normalmente, a variação da quantidade do cloreto de sódio no líquido extracelular será compensada por variação semelhante do teor de água extracelular, mantendo a osmolalidade e a concentração de sódio relativamente constantes.

### A Ingestão e Excreção de Sódio São Precisamente Equiparadas à Ingestão nas Condições de Estado Estável

Consideração importante no controle geral da excreção de sódio — ou na excreção da maioria dos eletrólitos — está no fato de que, no estado estável, a excreção renal é determinada pela ingestão. Para a manutenção da vida, a pessoa deve excretar, a longo prazo, quase exatamente a mesma quantidade de sódio que foi ingerida. Por conseguinte, mesmo com distúrbios causadores de importantes alterações da função renal, o balanço entre a entrada e a saída de sódio é restabelecido dentro de poucos dias.

Se os distúrbios da função renal não forem muito graves, o balanço do sódio pode ser alcançado, principalmente, por meio de ajustes intrarrenais, com alterações mínimas do volume do líquido extracelular ou por outros ajustes sistêmicos. Entretanto, quando os distúrbios renais são graves e as compensações intrarrenais estão exauridas, devem ser ativados ajustes sistêmicos, tais como alterações da pressão sanguínea, dos hormônios circulantes e da atividade do sistema nervoso simpático.

Esses ajustes podem ser custosos, em termos da homeostasia global, por causarem outras alterações no corpo, possivelmente danosas, a longo prazo. Por exemplo, a função renal comprometida pode levar ao aumento da pressão sanguínea que, por sua vez, auxilia na manutenção da excreção normal de sódio. A longo prazo, a pressão arterial

elevada pode causar danos aos vasos sanguíneos, ao coração e a outros órgãos. Essas compensações, no entanto, são necessárias já que o balanço deficiente mantido entre a entrada e a saída de líquidos e de eletrólitos leva rapidamente ao acúmulo ou à perda desses elementos, resultando em colapso cardiovascular dentro de alguns dias. Dessa forma, a ocorrência de ajustes sistêmicos em resposta às anormalidades da função renal pode ser vista como mecanismo necessário e restaurador do balanço entre a entrada e a saída de eletrólitos e de líquido.

### Controle da Excreção do Sódio por Alteração na Filtração Glomerular ou na Reabsorção Tubular de Sódio

As duas variáveis que influenciam a excreção de sódio e de água correspondem à filtração glomerular e à reabsorção tubular:

**Excreção = Filtração glomerular – Reabsorção tubular**

Normalmente, a FG oscila em torno de 180 L/dia, a reabsorção tubular é de 178,5 L/dia, e a excreção urinária, de 1,5 L/dia. Dessa forma, pequenas variações na FG ou na reabsorção tubular podem potencialmente causar grandes alterações na excreção renal. Por exemplo, aumento de 5% da FG (para 189 L/dia) provocaria aumento de 9 L/dia do volume urinário, se não ocorressem as compensações tubulares; isso rapidamente levaria a alterações catastróficas dos volumes dos líquidos corporais. Do mesmo modo, pequenas alterações na reabsorção tubular, da ausência dos ajustes compensatórios da FG, também levariam a modificações drásticas no volume urinário e na excreção de sódio. A reabsorção tubular e a FG são reguladas com precisão, de modo que a excreção renal pode ser exatamente compensada pela ingestão de água e de eletrólitos.

Mesmo em casos de distúrbios que alterem a FG ou a reabsorção tubular, as alterações da excreção urinária são minimizadas por diversos mecanismos de tamponamento. Por exemplo, se os rins ficarem bastante vasodilatados e a FG aumentar (como pode ocorrer com certos fármacos ou na febre alta), isso promoverá a distribuição do cloreto de sódio para os túbulos, o que, por sua vez, levará, pelo menos, a duas compensações intrarrenais: (1) aumento da reabsorção tubular de quantidade extra do cloreto de sódio filtrado, evento que recebe o nome de *balanço glomerulotubular*, e (2) *feedback pela mácula densa*, onde a distribuição aumentada de cloreto de sódio, para o túbulo distal, provoca constrição arteriolar aferente e retorno da FG ao seu valor normal. Do mesmo modo, as anormalidades da reabsorção tubular, no túbulo proximal ou na alça de Henle, são parcialmente compensadas por esses mesmos *feedbacks* intrarrenais.

Como nenhum desses dois mecanismos atua de forma perfeita para restaurar toda a normalidade na distribuição distal do cloreto de sódio, as variações da FG ou da reabsorção tubular podem levar a modificações significativas da excreção urinária de sódio e de água. Quando isso acontece, outros mecanismos de *feedback* entram em cena, tais como alterações da pressão sanguínea e de diversos hormônios; esses eventos, por fim, acabam com o balanceamento entre a entrada e a saída do sódio. Nas próximas seções, vamos rever o modo de atuação desses mecanismos no controle do balanço do sódio e da água e consequentemente no controle do volume do líquido extracelular. Deve-se ter em mente, no entanto, que todos esses mecanismos de *feedback* controlam a excreção renal de sódio e de água por alterarem a FG ou a reabsorção tubular.

## A Importância da Natriurese por Pressão e da Diurese por Pressão na Manutenção do Balanço de Sódio e Água no Corpo

Um dos mecanismos mais básicos e potentes para a manutenção do balanço entre o sódio e a água, bem como para o controle do volume sanguíneo e do líquido extracelular, é o efeito da pressão sanguínea sobre a excreção de sódio e de água — mecanismos que recebem o nome *natriurese por pressão* e *diurese por pressão*, respectivamente. Como discutido no Capítulo 19, esse *feedback* entre os rins e o sistema circulatório tem participação dominante na regulação da pressão sanguínea a longo prazo.

A diurese por pressão se refere ao efeito de aumento do débito urinário pela elevação da pressão sanguínea, enquanto a natriurese por pressão se aplica ao aumento da excreção de sódio que ocorre pela elevação da pressão sanguínea. Como a diurese e a natriurese por pressão usualmente ocorrem juntas, na discussão a seguir referimos esses mecanismos simplesmente como "natriurese por pressão".

A Figura 29-13 ilustra o efeito da pressão arterial sobre o débito urinário de sódio. Note que aumentos agudos da pressão sanguínea, de 30 a 50 mmHg, provocam aumento, por duas a três vezes, do débito urinário de sódio. Esse efeito é independente das alterações na atividade do sis-

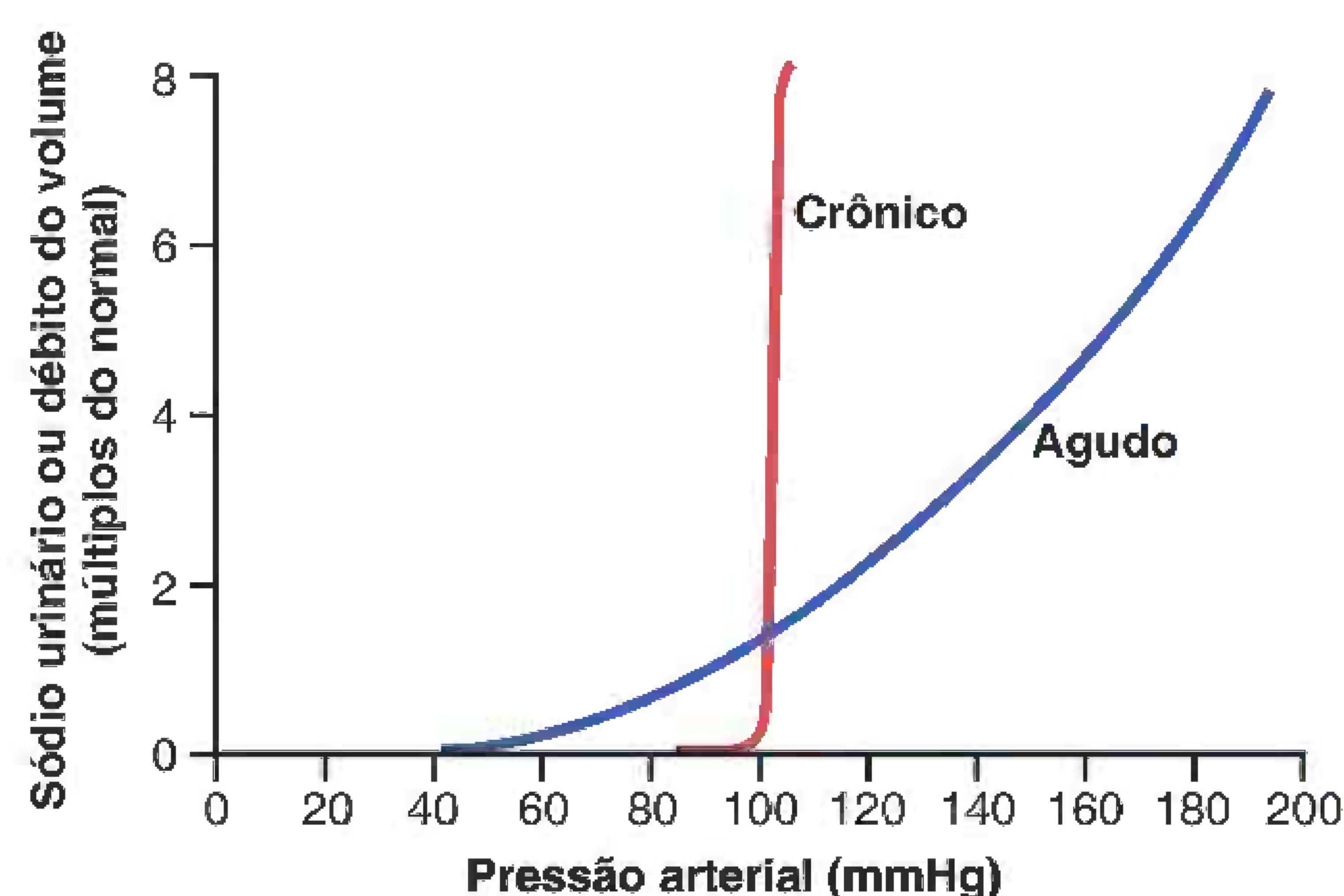



**Figura 29-13** Efeitos agudos e crônicos da pressão arterial sobre o débito de sódio pelos rins (natriurese por pressão). Note que aumentos crônicos da pressão arterial provocam elevações maiores na secreção de sódio, em comparação com os níveis medidos durante os aumentos agudos da pressão arterial.

tema nervoso simpático ou de diversos hormônios, como a angiotensina II, o ADH ou a aldosterona, pois a natriurese por pressão pode ser demonstrada no rim isolado, removido da influência desses fatores. Em caso de elevações crônicas da pressão sanguínea, a eficiência da natriurese por pressão é bastante acentuada, pois a elevação da pressão sanguínea, após curto período de tempo, também impede a liberação da renina e, desse modo, diminui a formação de angiotensina II e de aldosterona. Como discutido antes, os níveis reduzidos desses hormônios inibem a reabsorção do sódio pelos túbulos renais, aumentando os efeitos diretos da elevação da pressão sanguínea para aumentar a excreção de sódio e de água.

## Natriurese e Diurese por Pressão como Componentes Essenciais do *Feedback* Rim-Líquidos Corporais para a Regulação do Volume dos Líquidos Corporais e da Pressão Arterial

O efeito da pressão sanguínea elevada sobre o aumento do débito urinário faz parte de potente sistema de *feedback* que atua para manter o balanço entre a entrada e a saída de líquido, como mostrado na Figura 29-14. Esse efeito é o mesmo mecanismo, discutido no Capítulo 19, para o controle da pressão arterial. O volume do líquido extracelular, o volume sanguíneo, o débito cardíaco, a pressão arterial e o débito urinário são controlados, ao mesmo tempo, como partes distintas desse mecanismo básico de *feedback*.

Durante as variações da ingestão de sódio e água, esse mecanismo de *feedback* ajuda a manter o balanço dos líquidos e a minimizar as variações do volume sanguíneo, do volume extracelular e da pressão arterial da seguinte forma:

1. O aumento da ingestão de líquidos (admitindo-se que o sódio acompanhe essa ingestão) acima do nível do débito urinário provoca acúmulo temporário de líquido no corpo.
2. Se a ingestão de líquido for maior que o débito urinário, esse líquido em excesso se acumulará no sangue e nos espaços intersticiais, ocasionando aumento paralelo dos volumes de sangue e de líquido extracelular. Como discutido a seguir, os aumentos reais dessas variáveis são, usualmente, insignificantes, devido à eficiência desse *feedback*.
3. O aumento do volume sanguíneo eleva a pressão média de enchimento circulatório.
4. A elevação da pressão média de enchimento circulatório aumenta o gradiente de pressão para o retorno venoso.
5. O gradiente de pressão elevado aumenta o débito cardíaco.
6. O alto débito cardíaco, por sua vez, aumenta a pressão arterial.
7. O aumento da pressão arterial aumenta o débito urinário, por meio da diurese por pressão. O grau de inclinação da relação normal da natriurese por pressão indica a necessidade de apenas ligeiro aumento da pressão arterial para aumentar a excreção urinária por muitas vezes.
8. A excreção aumentada de líquido contrabalança a maior ingestão, impedindo maior acúmulo de líquido.

Assim, o mecanismo do *feedback* rim-líquidos corporais atua de modo a evitar o acúmulo contínuo de sal e água no corpo, durante a alta ingestão de sal e água. Enquanto a função renal permanecer normal e o mecanismo de diurese por pressão atuar de forma eficaz, grandes alterações na ingestão de sal e de água poderão ser

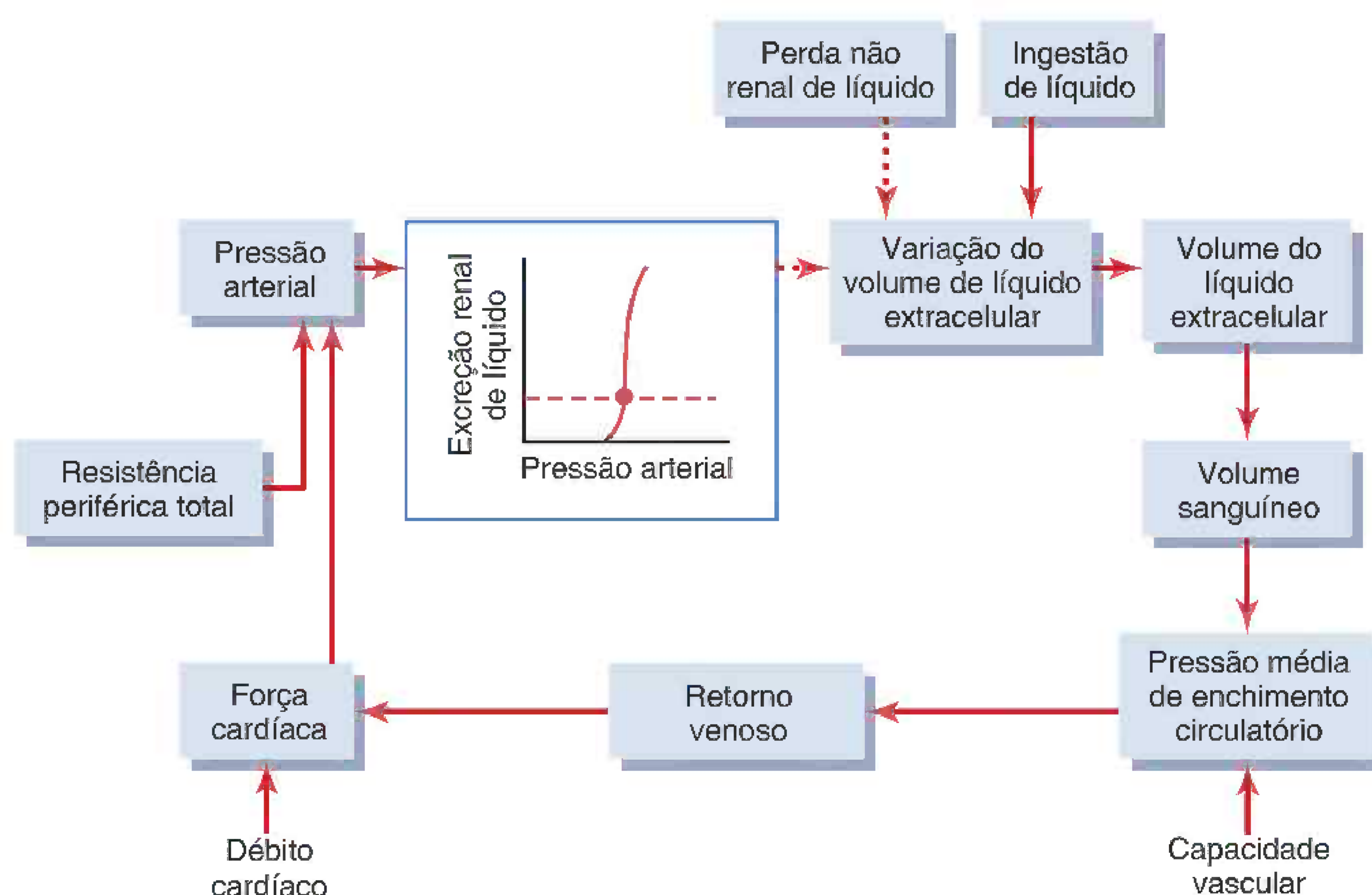



**Figura 29-14** Mecanismo básico de *feedback* do rim-líquido corporal para o controle do volume sanguíneo, do volume do líquido extracelular e da pressão arterial. As *linhas contínuas* indicam os efeitos positivos, enquanto as *linhas tracejadas* apontam os efeitos negativos.

acomodadas com apenas discretas variações do volume sanguíneo, do volume de líquido extracelular, do débito cardíaco e da pressão arterial.

Quando a ingestão de líquidos cai abaixo da normal, ocorre a sequência oposta de eventos. Nesse caso, existe a tendência para a redução dos volumes de sangue e do líquido extracelular, bem como para declínio da pressão arterial. Até mesmo pequena redução da pressão sanguínea provoca grande redução do débito urinário, possibilitando a manutenção do balanço dos líquidos com variações mínimas da pressão sanguínea, do volume sanguíneo ou do volume de líquido extracelular. A eficiência desse mecanismo em evitar grandes alterações do volume sanguíneo é demonstrada na Figura 29-15; essa figura mostra que as modificações do volume sanguíneo são quase imperceptíveis, apesar das extensas variações da ingestão diária de água e de eletrólitos, exceto quando a ingestão for tão baixa a ponto de não ser suficiente para compensar as perdas de líquido ocasionadas pela evaporação ou por outras perdas inevitáveis.

Como discutido adiante, além de mecanismos intrarrenais, existem sistemas nervoso e hormonal que podem aumentar a excreção de sódio para combinar a ingestão de sódio mesmo sem aumentos mensuráveis da pressão arterial em muitas pessoas. Outros indivíduos que são "sensíveis ao sal" têm aumentos significativos da pressão arterial mesmo com aumentos moderados na ingestão de sódio. Com o prolongamento da ingestão de sódio aumentada por vários anos, a pressão arterial elevada pode ocorrer mesmo em pessoas que inicialmente não são sensíveis ao sal. Quando a pressão sanguínea aumenta, a natriurese de pressão fornece meio fundamental de manter o balanço entre a ingestão de sódio e excreção urinária de sódio.

### Precisão da Regulação dos Volumes de Sangue e do Líquido Extracelular

Ao se estudar a Figura 29-14, pode-se ver porque o volume sanguíneo permanece quase exatamente constante, apesar das alterações extremas da ingestão diária de líquidos. A razão para isso é a seguinte: (1) variação pequena do volume sanguíneo provoca alteração acentuada do débito cardíaco, (2) modificação discreta do débito cardíaco provoca grande alteração da pressão sanguínea, e (3) mudança insignificante da pressão sanguínea gera grande alteração no débito urinário. Esses fatores atuam em conjunto para permitir o controle eficaz do volume sanguíneo por *feedback*.

Os mesmos mecanismos de controle funcionam quando ocorre perda de sangue devido à hemorragia. Nesse caso, a queda da pressão sanguínea, juntamente com os fatores nervosos e hormonais discutidos adiante, causa retenção de líquidos pelos rins. Outro processo paralelo ocorre para reconstituir as células sanguíneas vermelhas e as proteínas plasmáticas no sangue. Se as anormalidades do volume das células vermelhas permanecerem, tais como as que ocorrem quando existe deficiência de eritropoietina ou de outro fator necessário para estimular a produção de células sanguíneas, o volume plasmático irá simplesmente compensar a diferença, e o volume total do sangue voltará, essencialmente, ao normal, apesar da baixa massa de glóbulos vermelhos.

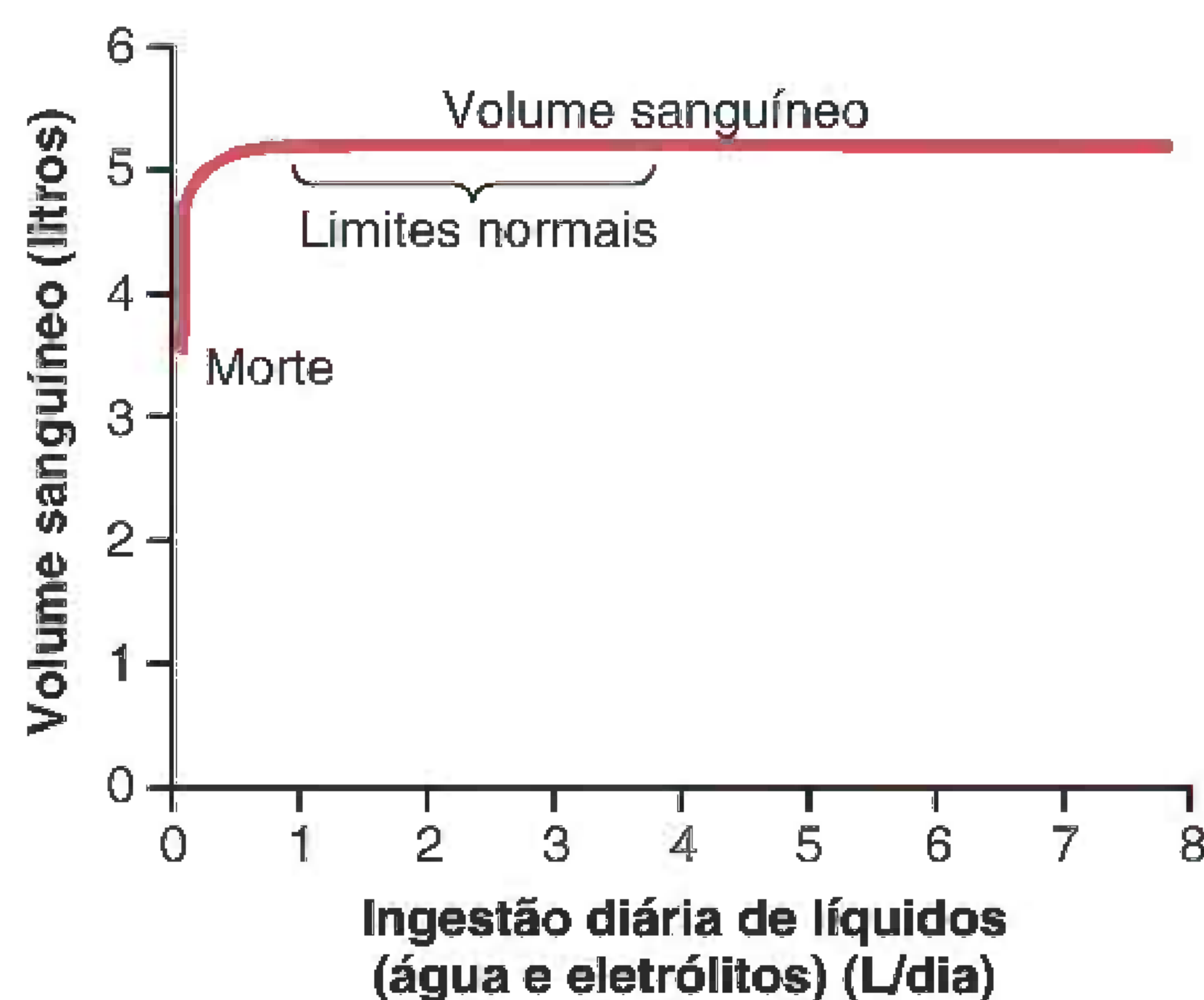



**Figura 29-15** Efeito aproximado das alterações da ingestão diária de líquido sobre o volume sanguíneo. Observe que o volume sanguíneo permanece relativamente constante nos limites normais da ingestão diária de líquido.

## Distribuição do Líquido Extracelular Entre os Espaços Intersticiais e o Sistema Vascular

Pela Figura 29-14 fica evidente que os volumes de sangue e de líquido extracelular são usualmente controlados de forma paralela e recíproca. O líquido ingerido, de início, vai para o sangue, mas em tempo muito curto, vai ser distribuído entre os espaços intersticiais e o plasma. Desse modo, em geral ocorre o controle simultâneo dos volumes de sangue e de líquido extracelular.

Existem, no entanto, circunstâncias em que ocorrem grandes variações na distribuição do líquido extracelular entre os espaços intersticiais e o sangue. Conforme discutido no Capítulo 25, *os principais fatores capazes de provocar acúmulo de líquido nos espaços intersticiais incluem (1) pressão hidrostática capilar elevada, (2) pressão coloidosmótica plasmática reduzida, (3) permeabilidade aumentada dos capilares e (4) obstrução dos vasos linfáticos*. Em todas essas condições, uma alta proporção pouco comum do líquido extracelular vai ser distribuída para os espaços intersticiais.

A Figura 29-16 mostra a distribuição normal de líquido entre os espaços intersticiais e o sistema vascular, bem como a que ocorre nos estados de edema. Quando pequenas quantidades de líquido se acumulam no sangue como resultado do excesso na ingestão de líquidos ou da redução do débito renal de líquido, cerca de 20% a 30% permanecem no sangue e aumentam o volume sanguíneo. O restante é distribuído para os espaços intersticiais. Quando o volume do líquido extracelular se eleva cerca de 30% a 50% acima do normal, quase todo o líquido extra vai para os espaços intersticiais e só pequena quan-

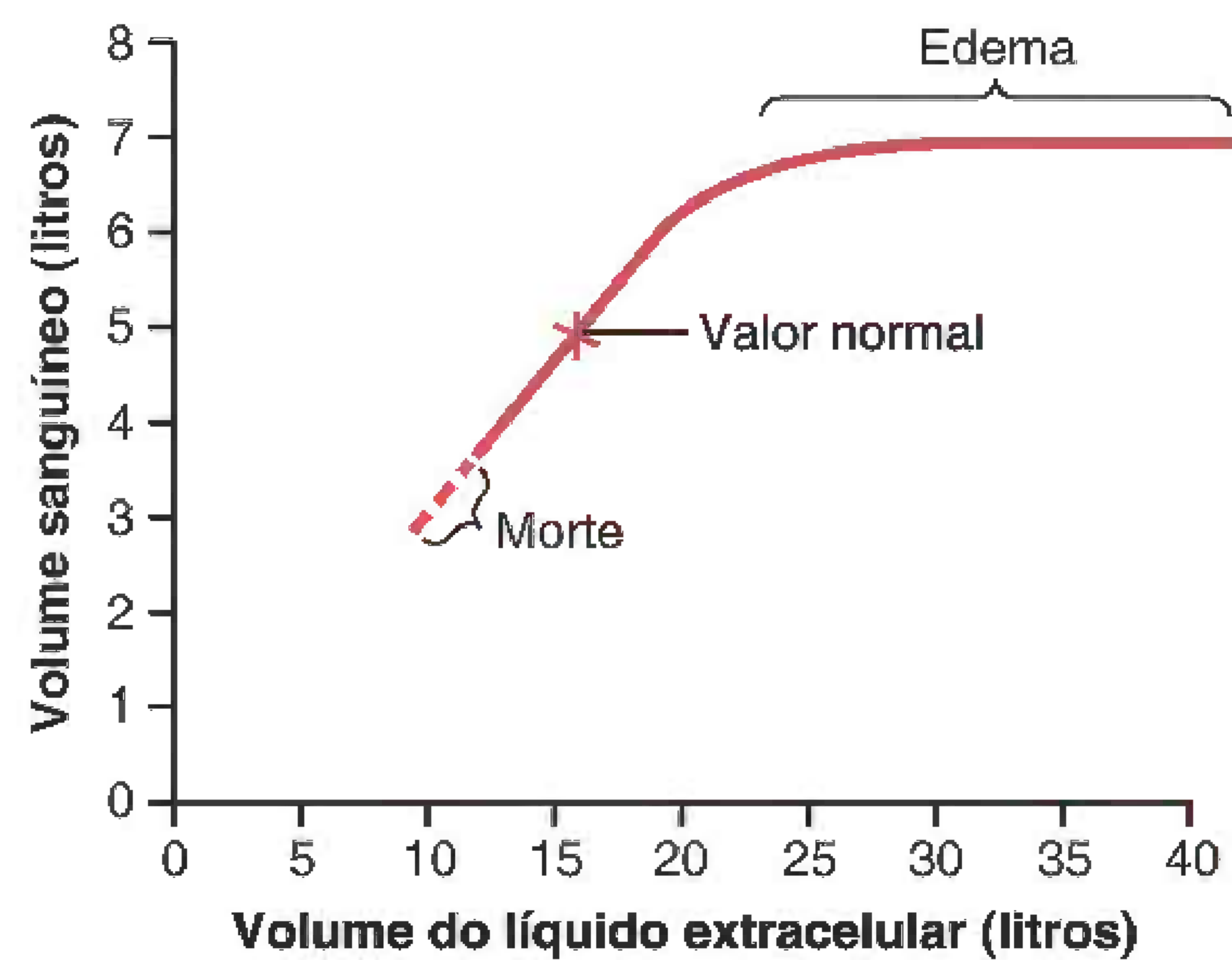



**Figura 29-16** Relação aproximada entre o volume de líquido extracelular e o volume de sangue, mostrando relação quase linear na faixa normal mas, mostrando, ainda, a falha do volume sanguíneo em continuar a aumentar, diante de volume extracelular excessivo. Quando isso ocorre, o volume adicional do líquido extracelular fica nos espaços intersticiais, culminando na formação de edema.

tidade permanece no sangue. Isso ocorre porque os espaços intersticiais teciduais ficam complacentes assim que a pressão do líquido intersticial sobe de seu valor normalmente negativo para um valor positivo; dessa forma, grande quantidade de líquido flui para os tecidos sem que ocorra elevação muito maior da pressão do líquido intersticial. Em outras palavras, ocorre perda do fator de segurança contra a formação do edema devido à pressão crescente do líquido intersticial que neutraliza o acúmulo de líquido nos tecidos, uma vez que os tecidos ficam muito complacentes.

Dessa forma, sob condições normais, os espaços intersticiais atuam como reservatórios de "extravasamento" para o líquido em excesso, tendo, por vezes, aumento de volume de 10 a 30 litros. Isso ocasiona a formação do edema, como explicado no Capítulo 25, mas também atua como importante válvula de escape para a circulação, protegendo o sistema cardiovascular contra sobrecarga perigosa, capaz de levar a quadros de edema pulmonar e insuficiência cardíaca.

Em resumo, os volumes do líquido extracelular e do sangue são controlados simultaneamente, mas os valores quantitativos da distribuição de líquido entre o interstício e o sangue dependem das propriedades físicas da circulação e dos espaços intersticiais, bem como da dinâmica das trocas de líquido através das membranas dos capilares.

## Fatores Nervosos e Hormonais Responsáveis pelo Aumento da Eficiência do Controle por *Feedback* do Rim-Líquidos Corporais

No Capítulo 27, discutimos os fatores nervosos e hormonais que influenciam a FG e a reabsorção tubular e, consequentemente, a excreção renal de sal e de água. Esses mecanismos nervosos e hormonais, usualmente, atuam de acordo com os mecanismos da natriurese por pressão e da diurese por pressão, o que os faz mais eficazes na minimização das alterações do volume sanguíneo, do volume do líquido extracelular e da pressão arterial que ocorrem em resposta aos desafios diários. No entanto, as anormalidades da função renal ou dos diversos fatores nervosos e hormonais que influenciam os rins podem levar a graves alterações da pressão sanguínea e dos volumes dos líquidos corporais, como discutido adiante.

### Controle da Excreção Renal pelo Sistema Nervoso Simpático: Reflexos dos Barorreceptores Arteriais e dos Receptores de Estiramento de Baixa Pressão

Como os rins recebem extensa inervação simpática, as alterações da atividade simpática podem modificar a excreção de sódio e água, bem como a regulação do volume do líquido extracelular sob determinadas condições. Por exemplo, quando o volume sanguíneo cai devido à hemorragia, as pressões nos vasos sanguíneos pulmonares e de outras regiões de baixa pressão do tórax diminuem, provocando ativação reflexa do sistema nervoso simpático. Isso, por sua vez, aumenta a atividade simpática renal, o que diminui a excreção de sódio e de água por meio de alguns efeitos: (1) constrição das arteríolas renais, com a consequente queda da FG resultante da ativação simpática se for grave; (2) reabsorção tubular elevada de sal e de água e (3) estimulação da liberação de renina e aumento da formação de angiotensina II e de aldosterona, que juntas aumentam a reabsorção tubular. Se a redução do volume sanguíneo for suficientemente intensa, a ponto de diminuir a pressão arterial sistêmica, ocorrerá ativação adicional do sistema nervoso simpático devida à redução do estiramento dos barorreceptores arteriais do seio carotídeo e do arco aórtico. Todos esses reflexos em conjunto têm participação importante na rápida restauração do volume sanguíneo perdido em condições agudas, como nas hemorragias. Além disso, a inibição reflexa da atividade simpática renal pode contribuir para a eliminação rápida do excesso de líquido da circulação que ocorre após refeição com alto teor de sal e de água.

### O Papel da Angiotensina II no Controle da Excreção Renal

A angiotensina II é um dos mais potentes controladores da excreção de sódio. As variações da ingestão de sódio e de água estão associadas a modificações recíprocas na formação da angiotensina II, e isso por sua vez contribui muito para a manutenção do balanço de sódio e de água no corpo. Ou seja, quando o consumo de sódio se eleva acima do normal, a secreção da renina diminui, resultando em redução da formação de angiotensina II. Como a angiotensina II exerce diversos efeitos significativos no aumento da reabsorção tubular de sódio, como explicado no Capítulo 27, um nível reduzido desse hormônio diminui a reabsorção tubular de sódio e de água, aumentando a excreção renal de sódio e de água. O resultado final

consiste em minimizar o aumento do volume do líquido extracelular e da pressão arterial que, caso contrário, ocorreria com aumento da ingestão de sódio.

De modo inverso, quando a ingestão de sódio cai abaixo da normal, o aumento dos níveis da angiotensina II resulta em retenção de sódio e de água, opondo-se às possíveis reduções da pressão arterial. Assim, as variações da atividade do sistema renina-angiotensina atuam como potente amplificador do mecanismo de natriurese por pressão, para manter a estabilidade das pressões sanguíneas e dos volumes dos líquidos corporais.

**A Importância das Alterações da Angiotensina II para o Aumento da Eficiência da Natriurese por Pressão.** A importância da angiotensina II, ao tornar o mecanismo de natriurese por pressão mais eficaz, é mostrada na Figura 29-17. Note que quando o controle da natriurese pela angiotensina está completamente funcional, a curva da natriurese por pressão é muito íngreme (curva normal), indicando que apenas pequenas alterações da pressão sanguínea são necessárias para aumentar a excreção de sódio, quando a ingestão de sódio estiver aumentada.

Em contraste, diante da impossibilidade de redução nos níveis da aldosterona em resposta à ingestão elevada de sódio (curva de altos níveis da angiotensina II), como ocorre em alguns pacientes hipertensos com capacidade reduzida de baixar a secreção da renina, a curva da natriurese por pressão não é tão íngreme. Portanto, ao se elevar a ingestão de sódio, serão necessários aumentos muito maiores da pressão arterial para aumentar a excreção e para manter o balanço de sódio. Por exemplo, na maioria das pessoas, aumento de 10 vezes na ingestão do sódio produz aumento de apenas alguns milímetros de mercúrio na pressão arterial; todavia, em pessoas incapazes de suprimir, de forma adequada, a formação da angiotensina II em resposta ao excesso de sódio, o mesmo aumento da ingestão de sódio faz com que a pressão se eleve por até 50 mmHg. Desse modo, a incapacidade de suprimir a formação da angiotensina II, em presença de quantidade excessiva de sódio, diminui a inclinação da curva da natriurese por pressão, fazendo com que a pressão arterial fique muito sensível ao sódio, como discutido no Capítulo 19.

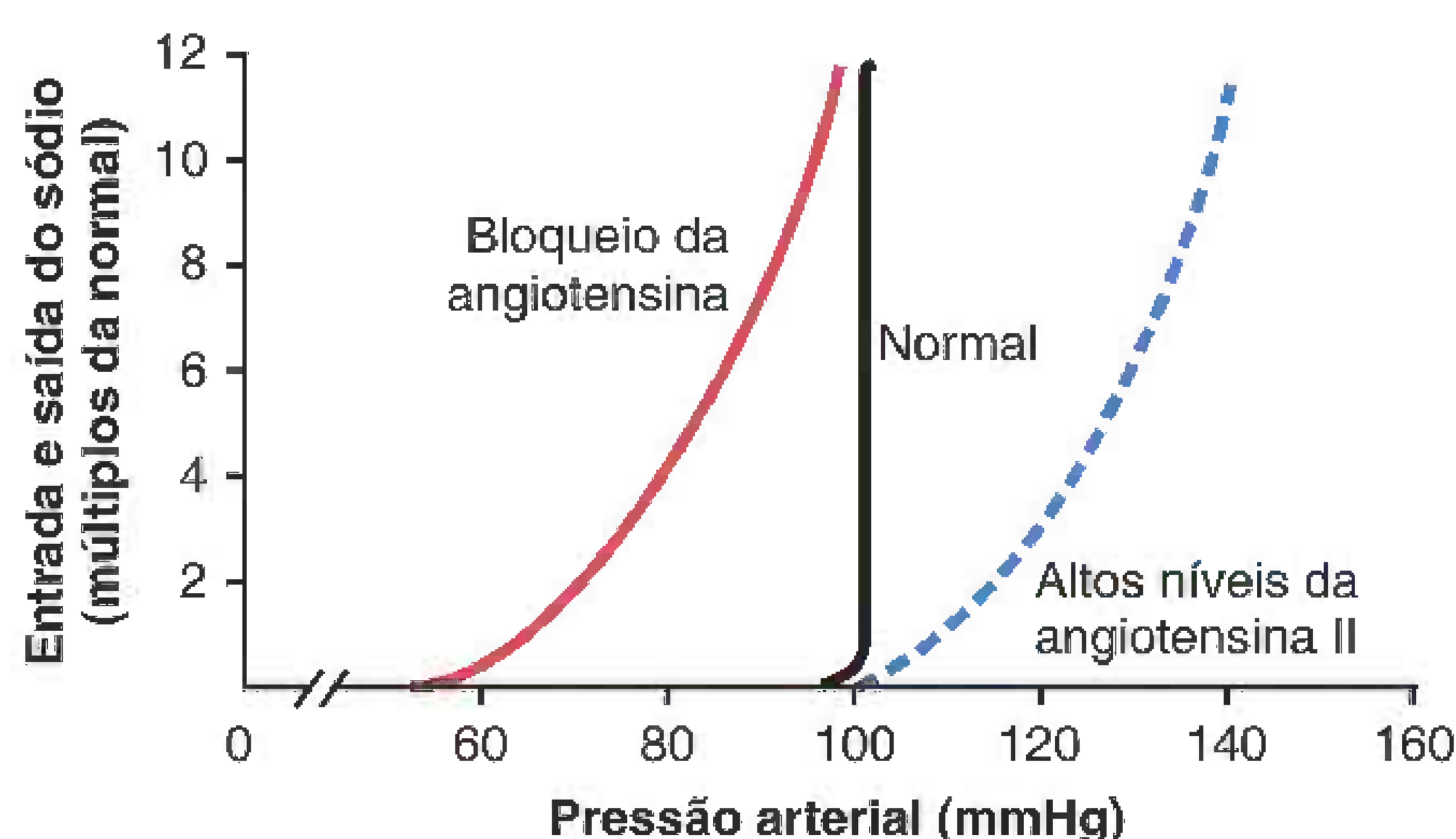



**Figura 29-17** Efeitos da formação excessiva da angiotensina II e do bloqueio da formação de angiotensina II, sobre a curva rim-natriurese por pressão. Note que altos níveis de formação de angiotensina II diminuem a inclinação da natriurese por pressão, tornando a pressão sanguínea muito sensível às alterações da ingestão de sódio. O bloqueio da formação de angiotensina II desloca a natriurese por pressão para pressões sanguíneas mais baixas.

O uso de fármacos para bloquear os efeitos da angiotensina II mostrou-se clinicamente importante para melhorar a capacidade do rim de excretar sódio e água. Quando a formação da angiotensina II é bloqueada por inibidor da enzima conversora de angiotensina (Fig. 29-17) ou por um antagonista de seu receptor, a curva rim-natriurese por pressão se desvia para pressões mais baixas; isso indica maior capacidade dos rins para excretar sódio, já que existe a possibilidade de manutenção dos níveis normais da excreção de sódio sob menores pressões arteriais. Esse desvio da natriurese por pressão é a base da ação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas de seus receptores na redução crônica da pressão arterial em pacientes hipertensos.

**A Angiotensina II em Excesso, usualmente, não Causa Grandes Aumentos no Volume do Líquido Extracelular, porque o Aumento da Pressão Arterial Contrabalança a Retenção de Sódio Mediada pela Angiotensina.** Embora a angiotensina II seja um dos hormônios mais potentes para a retenção de sódio e de água no corpo, nem a redução nem o aumento da angiotensina II circulante exercem grande efeito sobre o volume do líquido extracelular ou do sangue enquanto não ocorre insuficiência cardíaca ou renal. A razão para isso está no fato de que os níveis elevados da angiotensina II, como os que ocorrem nos tumores renais secretores de renina, provocam de início retenção de sódio e de água pelos rins, e pequeno aumento do volume do líquido extracelular. Isso também resulta em elevação da pressão arterial que rapidamente, intensifica o débito renal de sódio e de água, superando os efeitos da angiotensina II de retenção de sódio e de água e restabelecendo o balanço entre a entrada e a saída de sódio, sob pressão arterial mais alta. De modo inverso, após o bloqueio da formação da angiotensina II, como ocorre pela administração dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, ocorre perda inicial de sódio e de água, mas a queda da pressão arterial compensa esse efeito, restabelecendo mais uma vez a excreção de sódio ao normal.

Se o coração está enfraquecido ou se existe doença cardíaca subjacente, a capacidade de bombeamento cardíaco pode não ser mais suficiente para elevar a pressão arterial o bastante para superar os efeitos da retenção de sódio dos níveis elevados de angiotensina II; nesses casos, a angiotensina II pode provocar grande retenção de sódio e água, que pode evoluir para *insuficiência cardíaca congestiva*. O bloqueio da formação de angiotensina II pode nesses casos aliviar pouco a retenção de água e sódio e atenuar a grande expansão de volume do fluido extracelular, associada à falência cardíaca.

## O Papel da Aldosterona no Controle da Excreção Renal

A aldosterona aumenta a reabsorção do sódio, especialmente nos túbulos coletores corticais. A maior reabsorção de sódio também está associada ao aumento da reabsorção de água e da excreção de potássio. Dessa forma, o efeito real da aldosterona é fazer com que os rins retenham o sódio e a água, mas também aumentem a excreção de potássio na urina.

A função da aldosterona na regulação do balanço de sódio está intimamente relacionada à descrita para a angiotensina II. Ou seja, com a redução da ingestão de sódio, a ocorrência de aumento dos níveis de angiotensina II estimula a secreção da aldosterona, o que por sua vez contribui para a diminuição da excreção urinária de sódio e, consequentemente, para a manutenção do balanço de sódio. Do modo oposto, em caso de alta ingestão de sódio, a supressão da formação da aldosterona diminui sua reabsorção tubular, fazendo com que os rins excretem quantidades maiores de sódio. Assim, as variações, na formação de aldosterona, também ajudam o mecanismo da natriurese por pressão a manter o balanço de sódio durante as variações na ingestão de sal.

**Durante a Secreção Excessiva Crônica de Aldosterona, os Rins "Escapam" da Retenção de Sódio à Medida que a Pressão Arterial se Eleva.** Embora a aldosterona exerça efeitos potentes sobre a reabsorção de sódio, nos casos em que é feita infusão excessiva ou ocorre formação excessiva desse hormônio, como ocorre em pacientes com tumores da glândula adrenal (síndrome de Conn), o aumento da reabsorção e a diminuição da excreção de sódio pelos rins são transitórios. Após 1 a 3 dias de retenção de sódio e de água, o volume de líquido extracelular se eleva por cerca de 10% a 15%, ocorrendo aumento simultâneo da pressão arterial. Quando a pressão arterial sobe o suficiente, os rins "escapam" da retenção de sódio e de água, passando a excretar quantidades equivalentes à ingestão diária desse sal, apesar da presença contínua de altos níveis de aldosterona. A razão principal desse escape é a ocorrência de natriurese e diurese por pressão, pela elevação da pressão arterial.

Nos pacientes com insuficiência adrenal que não secretam quantidade suficiente da aldosterona (doença de Addison), verificam-se excreção elevada de sódio e de água, redução do volume de líquido extracelular e tendência à baixa pressão arterial. Na ausência completa de aldosterona, a depleção de volume pode ser grave, a menos que a pessoa consuma muito sal e beba bastante água, para contrabalançar o débito urinário muito aumentado de sal e de água.

## O Papel do ADH no Controle da Excreção Renal de Água

Como discutido no Capítulo 28, o ADH tem participação importante na formação de pequeno volume de urina concentrada e na excreção de quantidades normais de sal pelos rins. Esse efeito é particularmente relevante durante a privação de água, já que essa condição eleva, de forma acentuada, os níveis plasmáticos de ADH; essa elevação, por sua vez, minimiza as reduções do volume de líquido extracelular e da pressão arterial que ocorreriam sob outras condições. Normalmente, a privação de água durante 24 a 48 horas provoca apenas pequena redução do volume de líquido extracelular e da pressão arterial. Contudo, se os efeitos do ADH sobre a reabsorção de água nos túbulos distais e coletores forem bloqueados por fármaco antagonista desse hormônio, o mesmo período de privação da água ocasionará queda substancial do volume do líquido extracelular e da pressão arterial. De modo inverso, quando há volume extracelular excessivo, os níveis *reduzidos* de ADH diminuem a reabsorção de água pelos rins, ajudando o corpo a se livrar desse volume excessivo.

**A Secreção Excessiva de ADH Causa Apenas Pequenos Aumentos do Volume Extracelular, mas Grandes Reduções na Concentração de Sódio.** Embora o ADH seja importante para a regulação do volume de líquido extracelular, os níveis excessivos desse hormônio só raramente causam grandes aumentos da pressão arterial ou do volume extracelular. A infusão de grande quantidade de ADH em animais provoca inicialmente a retenção renal de água e aumento de 10% a 15% do volume do líquido extracelular. À medida que a pressão arterial se eleva em resposta a esse aumento do volume, grande parte do volume em excesso é excretada pelo mecanismo de diurese por pressão. Além disso, o aumento da pressão arterial causa natriurese e perda de sódio do líquido extracelular. Após alguns dias de infusão de ADH, os volumes de sangue e de líquido extracelular não se elevam por mais de 5% a 10%, e a pressão arterial também aumenta por menos de 10 mmHg. O mesmo é válido para os pacientes com a *síndrome de secreção inapropriada de ADH*, em que os níveis desse hormônio podem apresentar grandes elevações.

Assim, os altos níveis do ADH não produzem aumentos importantes dos volumes de líquidos corporais ou da pressão arterial, embora os *altos níveis de ADH possam causar reduções acentuadas da concentração extracelular de íons sódio*. Isso se deve ao fato de que o aumento da reabsorção de água pelos rins dilui o sódio extracelular; ao mesmo tempo, a ocorrência real de pequeno aumento da pressão arterial provoca perda de sódio, pelo líquido extracelular, na urina, por meio da natriurese por pressão.

Nos pacientes que perderam sua capacidade de secretar ADH devido à destruição dos núcleos supraópticos, o volume urinário pode aumentar por cinco a 10 vezes o normal. Esse quadro é, quase sempre, compensado pelo consumo de quantidade suficiente de água para manter o balanço dos líquidos. Caso seja impedido o livre acesso à água, a falta de secreção do ADH pode levar a reduções acentuadas do volume sanguíneo e da pressão arterial.

### O Papel do Peptídio Natriurético Atrial no Controle da Excreção Renal

Até este ponto, discutiu-se principalmente o papel dos hormônios que retêm sódio e água no controle do volume de líquido extracelular. Todavia, numerosos e distintos hormônios natriuréticos também podem contribuir para a regulação desse volume. Um dos hormônios natriuréticos mais importantes é o peptídio referido como *peptídio natriurético atrial (PNA)*, liberado pelas fibras do miocárdio atrial. O estímulo para a liberação desse peptídio parece ser o maior estiramento dos átrios, resultante, possivelmente, de volume sanguíneo excessivo. Uma vez liberado pelos átrios cardíacos, o PNA entra na circulação e age sobre os rins, provocando pequenos aumentos da FG e reduções da reabsorção de sódio pelos ductos coletores. Essas ações combinadas do PNA causam aumento da excreção de sal e água, o que ajuda a compensar o excesso do volume sanguíneo.

As variações dos níveis de PNA, provavelmente, ajudam a minimizar as alterações do volume sanguíneo durante diversos distúrbios, como os aumentos da ingestão de sal e de água. Entretanto, a produção excessiva do PNA, ou mesmo a ausência total desse peptídio, não causa grandes mudanças no volume sanguíneo, pois esses efeitos podem ser facilmente superados por pequenas alterações da pressão sanguínea que atuam por meio da natriurese por pressão. Por exemplo, as infusões de grandes quantidades de PNA, inicialmente, aumentam o débito urinário de sal e de água provocando reduções discretas do volume sanguíneo. Em menos de 24 horas, esse efeito é superado por leve queda da pressão sanguínea, que restabelece a normalidade do débito urinário, apesar do excesso continuado de PNA.

## Respostas Integradas às Alterações na Ingestão de Sódio

A integração dos diferentes sistemas de controle que regulam a excreção de sódio e de água, sob condições normais, pode ser resumida pela avaliação das respostas homeostáticas aos aumentos progressivos da ingestão dietética de sal. Como discutido previamente, os rins têm capacidade surpreendente de ajustar sua excreção de sal e de água à ingestão, que pode variar, desde um décimo até 10 vezes a normal.

**A Alta Ingestão de Sódio Anula os Sistemas Antinatriuréticos e Ativa os Sistemas Natriuréticos.** À medida que a ingestão de sódio aumenta, sua saída fica ligeiramente retardada, em relação à sua entrada. Esse retardo resulta em pequeno aumento do balanço cumulativo de sódio, o que provoca aumento discreto do volume de líquido extracelular. Esse pequeno aumento do volume extracelular é, em grande parte, o principal deflagrador de diversos mecanismos corporais para aumentar a excreção de sódio. Esses mecanismos incluem os seguintes:

1. *Ativação dos reflexos dos receptores de baixa pressão* originados pelos receptores de estiramento do átrio direito e dos vasos sanguíneos pulmonares. Os sinais gerados por esses receptores de estiramento vão para o tronco cerebral e inibem a atividade nervosa simpática para os rins, diminuindo a reabsorção tubular de sódio. Esse mecanismo é mais importante nas primeiras horas — ou talvez no primeiro dia — após grande aumento da ingestão de sal e de água.
2. *A supressão da formação da angiotensina II*, causada pela elevação da pressão arterial e pela expansão do volume extracelular, diminui a reabsorção tubular de sódio por anular o efeito normal da angiotensina II de aumentar a reabsorção de sódio. Além disso, os níveis reduzidos de angiotensina II provocam redução da secreção de aldosterona, diminuindo ainda mais a reabsorção tubular de sódio.
3. *A estimulação dos sistemas natriuréticos*, especialmente do PNA, contribui para o aumento maior da excreção de sódio. Assim, a combinação da ativação dos sistemas natriuréticos e da supressão dos sistemas de retenção de sódio e água causa aumento da excreção de sódio quando sua ingestão está aumentada. Quando a ingestão estiver abaixo da normal, ocorrerão as alterações opostas.
4. *Pequenos aumentos da pressão arterial* causados pela expansão do volume podem ocorrer com grandes aumentos na ingestão de sódio; isso eleva a excreção de sódio pela natriurese de pressão. Como já discutido, se os mecanismos nervosos, hormonais e intrarrenais estão operando eficientemente, podem não ocorrer mudanças mensuráveis da pressão sanguínea, mesmo com grandes aumentos da ingestão de sódio, por vários dias. No entanto, quando a alta ingestão de sódio é mantida por meses ou anos, os rins podem ser danificados e menos eficazes na excreção de sódio, necessitando aumento da pressão sanguínea para manter o balanço do sódio através do mecanismo de natriurese de pressão.

## Condições Que Causam Grandes Aumentos dos Volumes de Sangue e de Líquido Extracelular

Apesar da existência de potentes mecanismos reguladores, responsáveis pela manutenção dos volumes do sangue e do líquido extracelular em níveis razoavelmente constantes, existem distúrbios capazes de provocar grandes aumentos nessas duas variáveis. Quase todas essas condições se originam de anormalidades circulatórias.

### Aumento dos Volumes do Sangue e do Líquido Extracelular Causado por Cardiopatias

Na insuficiência cardíaca congestiva, o volume sanguíneo pode aumentar por 15% a 20%, enquanto o volume

extracelular se eleva, às vezes, por cerca de 200% ou mais. A razão para isso pode ser deduzida pela reavaliação da Figura 29-14. Inicialmente, a insuficiência cardíaca reduz o débito cardíaco, diminuindo, assim, a pressão arterial. Isso, por sua vez, ativa os múltiplos sistemas de retenção de sódio, em especial o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. Além disso, a baixa pressão arterial, por si só, faz com que os rins retenham sal e água. Como resultado, os rins conservam o volume na tentativa de restabelecer a pressão arterial e o débito cardíaco a seus valores normais.

Se a insuficiência cardíaca não for muito grave, a elevação do volume sanguíneo pode, muitas vezes, restaurar o débito cardíaco e a pressão arterial praticamente ao normal; por fim, a excreção de sódio acaba aumentando de volta ao normal, embora ocorra persistência de volumes excessivos de líquido extracelular e de sangue para manter de forma adequada o bombeamento cardíaco enfraquecido. Todavia, se o coração estiver muito enfraquecido, a pressão arterial pode não ser capaz de aumentar o suficiente a ponto de restaurar o débito urinário normal. Quando isso ocorre, os rins continuam a conservar o volume até que o indivíduo desenvolva congestão circulatória grave e, por fim, ocorra o óbito por edema pulmonar.

Na insuficiência miocárdica, nas valvulopatias cardíacas e nas anormalidades congênitas do coração, o aumento do volume sanguíneo funciona como compensação circulatória importante, o que ajuda a restabelecer a normalidade do débito cardíaco e da pressão arterial. Isso faz com que até mesmo o coração enfraquecido consiga manter seu débito cardíaco em nível compatível com a vida.

### Aumento do Volume Sanguíneo Causado por Capacidade de Circulação Elevada

Qualquer condição que aumente a capacidade vascular provocará também o aumento do volume sanguíneo, para ocupar essa capacidade adicional. Inicialmente, o aumento da capacidade vascular reduz a pressão média de enchimento circulatório (Fig. 29-14), o que leva à redução do débito cardíaco e da pressão arterial. Essa redução da pressão causa retenção de sal e água, pelos rins, até que o volume sanguíneo se eleve o suficiente para encher essa capacidade adicional.

Na gravidez, a capacidade vascular aumentada do útero, da placenta e de outros órgãos, cujos volumes ficam muito aumentados no corpo feminino, aumenta regularmente, o volume sanguíneo por 15% a 25%. Do mesmo modo, em pacientes com grandes varizes nas pernas que, em raras circunstâncias, podem conter 1 litro a mais de sangue, o volume sanguíneo simplesmente aumenta para ocupar a capacidade vascular adicional. Nesses casos, ocorre retenção de sal e de água pelos rins, até que todo o leito vascular esteja ocupado em grau suficiente para elevar a pressão sanguínea ao nível necessário ao balanço do débito renal de líquido com sua ingestão diária.

## Condições Que Causam Grandes Aumentos do Volume de Líquido Extracelular, mas com Volume Sanguíneo Normal

Em diversas condições, o volume do líquido extracelular fica acentuadamente elevado, enquanto o volume sanguíneo permanece normal ou até mesmo pouco reduzido. Essas condições, usualmente, são desencadeadas pelo extravasamento de líquido e de proteína para o interstício, o que tende a diminuir o volume sanguíneo. A resposta renal a essas condições é semelhante à resposta observada após ocorrência de hemorragia. Ou seja, os rins conservam o sal e a água, na tentativa de restabelecer a normalidade do volume sanguíneo. Grande parte do líquido extra, no entanto, extravasa para o interstício, provocando edema ainda maior.

### Síndrome Nefrótica — Perda das Proteínas Plasmáticas na Urina e Retenção de Sódio pelos Rins

Os mecanismos gerais que promovem a formação de edema extracelular são revistos no Capítulo 25. Uma das causas clínicas mais comuns do edema é a chamada *síndrome nefrótica*. Nessa síndrome, os capilares glomerulares extravasam grande quantidade de proteína para o filtrado e para a urina, em decorrência da maior permeabilidade do capilar glomerular. Diariamente, pode ocorrer perda de 30 a 50 gramas de proteína plasmática, resultando em redução da concentração proteica do plasma para até menos de um terço da normal. Como consequência da baixa da concentração plasmática de proteína, os níveis da pressão coloidosmótica do plasma diminuem. Isso faz com que os capilares existentes em todo o corpo filtrem quantidade enorme de líquido para os diversos tecidos, o que por sua vez gera edema e diminui o volume plasmático.

A retenção renal de sódio, na síndrome nefrótica, decorre de múltiplos mecanismos ativados pelo extravasamento de proteína e de líquido do plasma para o líquido intersticial, incluindo a estimulação dos diversos sistemas de retenção de sódio, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, possivelmente, o sistema nervoso simpático. Os rins continuam a conservar sódio e água até que o volume plasmático seja restaurado quase ao normal. Entretanto, devido à grande intensidade da retenção de sódio e água, a concentração das proteínas plasmáticas fica ainda mais diluída, provocando mais extravasamento de líquido para os tecidos corporais. O resultado final é a retenção maciça de líquidos pelos rins, até a ocorrência de imenso edema extracelular, a menos que seja instituído o tratamento para repor as proteínas plasmáticas.

### Cirrose Hepática — Síntese Diminuída de Proteínas Plasmáticas pelo Fígado e Retenção de Sódio pelos Rins

Na cirrose hepática, ocorre sequência de eventos semelhante à da síndrome nefrótica, exceto que nela a redução da concentração das proteínas plasmáticas provém

da destruição das células hepáticas, o que diminui a capacidade do fígado de sintetizar quantidade suficiente dessas proteínas. A cirrose está, também, associada ao alto teor de tecido fibroso na estrutura hepática, o que dificulta, de forma significativa, o fluxo de sangue porta pelo fígado. Isso, por sua vez, aumenta a pressão capilar por todo o leito vascular porta, o que também contribui para o extravasamento de líquido e de proteína para a cavidade peritoneal, condição conhecida como *ascite*.

Uma vez que ocorra perda de líquido e de proteína da circulação, as respostas renais são semelhantes às observadas em outras condições associadas à redução do volume plasmático. Ou seja, os rins continuam a conservar o sal e a água até que o volume plasmático e a pressão arterial sejam restabelecidos ao normal. Em alguns casos, o volume plasmático pode, na verdade, aumentar acima do normal, em decorrência da capacidade vascular ampliada na cirrose; as pressões elevadas na circulação porta são capazes de promover grande distensão venosa e, consequentemente, aumentar a capacidade vascular.

## Referências


Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association, *Hypertension* 47:296, 2006.

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial pressure, *Physiol Rev* 72:231, 1992.

Giebisch G, Hebert SC, Wang WH: New aspects of renal potassium transport, *Pflugers Arch* 446:289, 2003.

Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids, *Science* 252:1813, 1991.

Granger JP, Hall JE: Role of the kidney in hypertension. In Lip GYH, Hall JE, eds: *Comprehensive Hypertension*, Philadelphia, 2008, Mosby-Elsevier, pp 241–264.

Hall JE, Granger JP, Hall ME, et al: Pathophysiology of hypertension. In *Hurst's The Heart*, ed 12, New York, 2008, McGraw-Hill Medical, pp 1570–1609.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 1009–1046.

Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):s258, 1999.

Hebert SC, Desir G, Giebisch G, et al: Molecular diversity and regulation of renal potassium channels, *Physiol Rev* 85:319, 2005.

Hoenderop JG, Bindels RJ: Epithelial Ca2+ and Mg2+ channels in health and disease, *J Am Soc Nephrol* 16:15, 2005.

Huang CL, Kuo E: Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency, *J Am Soc Nephrol* 18:2649, 2007.

Murer H, Hernando N, Forster I, et al: Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule, *Annu Rev Physiol* 65:531, 2003.

Schrier RW: Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol* 18:2028, 2007.

Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium magnesium and phosphate. In: Brenner BM, ed: *The Kidney*, ed 6, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 520–574.

Suzuki Y, Landowski CP, Hediger MA: Mechanisms and regulation of epithelial Ca2+ absorption in health and disease, *Annu Rev Physiol* 70:257, 2008.

Wall SM: Recent advances in our understanding of intercalated cells, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:480, 2005.

Warnock DG: Renal genetic disorders related to $K^+$ and $Mg^{2+}$, *Annu Rev Physiol* 64:845, 2002.

Worcester EM, Coe FL: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria, *Semin Nephrol* 28:120, 2008.

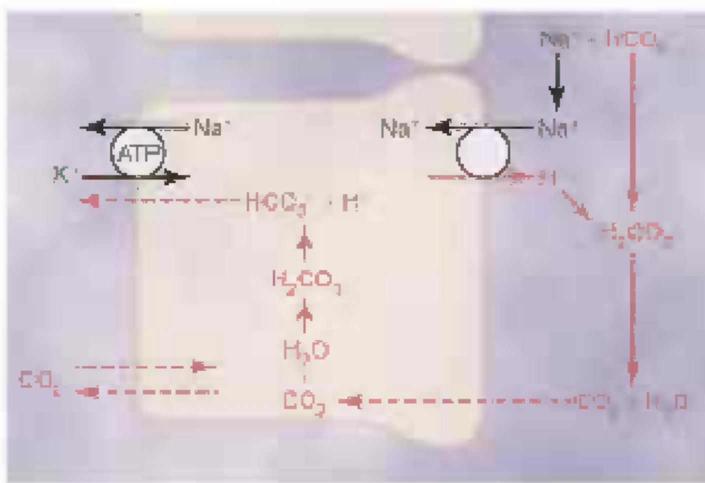
Young DB: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation, *Am J Physiol* 255:F811, 1988.

Young DB: Analysis of long-term potassium regulation, *Endocr Rev* 6:24, 1985.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 30

# Regulação Acidobásica



A regulação do balanço do íon hidrogênio ($H^+$) é, de certa forma, semelhante à regulação de outros íons no corpo. Por exemplo, para haver homeostasia, é preciso que exista o balanço entre a ingestão ou a produção de $H^+$ e a remoção efetiva do $H^+$ do corpo. E, assim como é verdadeiro para outros íons, os rins têm papel importante na regulação da remoção de $H^+$ do corpo. Entretanto, o controle preciso da concentração de $H^+$ no líquido extracelular envolve muito mais do que a simples eliminação de $H^+$ pelos rins. Existem também diversos mecanismos de tamponamento acidobásico envolvendo o sangue, as células e os pulmões, que são essenciais para manter as concentrações normais de $H^+$, tanto no líquido extracelular quanto no intracelular.

Neste capítulo, são discutidos os diversos mecanismos que contribuem para a regulação da concentração de $H^+$, com ênfase especial no controle da secreção renal de $H^+$ e na reabsorção, produção e excreção renais de íons bicarbonato ($HCO_3^-$), um dos componentes-chave dos sistemas de controle acidobásico nos líquidos corporais.

## A Concentração do $H^+$ É Precisamente Regulada

A regulação precisa do $H^+$ é essencial, pois as atividades de quase todos os sistemas de enzimas no corpo são influenciadas pela concentração de $H^+$. Portanto, variações da concentração de $H^+$ alteram, praticamente, todas as funções celulares e corporais.

Comparados a outros íons, a concentração de $H^+$ nos líquidos corporais mantém-se normalmente em nível baixo. Por exemplo, a concentração de sódio, no líquido extracelular (142 mEq/L), é de cerca de 3,5 milhões de vezes maior que a concentração normal de $H^+$, o que representa, em média, apenas 0,00004 mEq/L. Igualmente importante, a variação normal da concentração de $H^+$ no líquido extracelular é apenas cerca de um milionésimo maior que a variação normal da concentração do íon sódio ($Na^+$). Assim, a precisão com que o $H^+$ é regulado enfatiza sua importância para as diversas funções celulares.

## Ácidos e Bases — Definições e Significados

O íon hidrogênio é próton único livre, liberado do átomo de hidrogênio. Moléculas contendo átomos de hidrogênio que podem liberar íons hidrogênio são conhecidas como *ácidos*. Exemplo é o ácido clorídrico (HCl), que se ioniza na água formando íons hidrogênio ($H^+$) e íons cloreto ($Cl^-$). Da mesma maneira, o ácido carbônico ($H_2CO_3$) se ioniza na água formando íons $H^+$ e íons bicarbonato ($HCO_3^-$).

A *base* é um íon ou uma molécula capaz de receber um $H^+$. Por exemplo, $HCO_3^-$ é base porque pode se combinar com $H^+$ para formar $H_2CO_3$. Da mesma maneira, $HPO_4^=$ é base porque pode receber um $H^+$ para formar $H_2PO_4^-$. As proteínas no corpo também funcionam como bases, pois alguns dos aminoácidos que formam as proteínas têm cargas negativas efetivas que aceitam prontamente íons $H^+$. A proteína hemoglobina nas hemácias e proteínas de outras células do corpo estão entre as bases mais importantes do corpo.

Os termos *base* e *álcali* são com frequência usados como sinônimos. O *álcali* é molécula formada pela combinação de um ou mais dos metais alcalinos — sódio, potássio, lítio etc. — com íon muito básico como um íon hidroxila ($OH^-$). A porção base dessas moléculas reage rapidamente com $H^+$ para removê-lo da solução; elas são, portanto, bases típicas. Por razões semelhantes, o termo *alcalose* refere-se à remoção excessiva de $H^+$ dos líquidos corporais, em contraste com a adição excessiva de $H^+$, conhecida como *acidose*.

**Ácidos e Bases Fortes e Fracos.** Um ácido forte é o que se dissocia rapidamente e libera grandes quantidades de $H^+$ na solução. Exemplo é o HCl. Ácidos fracos têm menos tendência a dissociar seus íons e, portanto, liberam $H^+$ com menos vigor. Exemplo é o $H_2CO_3$. A base forte é a que reage rapidamente com $H^+$ e, portanto, remove-o prontamente de uma solução. Exemplo típico é o $OH^-$,

que reage com $H^+$ formando água ($H_2O$). Base fraca típica é o $HCO_3^-$, porque se liga ao $H^+$ com muito menos força do que o faz o OH. A maioria dos ácidos e das bases no líquido extracelular, envolvidos na regulação acidobásica normal, são ácidos e bases fracos. Os mais importantes que discutiremos em detalhes são o $H_2CO_3$ e $HCO_3^-$.

**Concentração Normal de $H^+$ e o pH dos Líquidos Corporais e Variações que Ocorrem na Acidose e na Alcalose.** Como discutido antes, a concentração plasmática de $H^+$, normalmente, se mantém dentro de limites estreitos, em torno de valor normal de, aproximadamente, 0,00004 mEq/L (40 nEq/L). Variações normais ficam entre 3 e 5 nEq/L, mas, sob condições extremas, a concentração de $H^+$ pode variar de 10 nEq/L até 160 nEq/L, sem causar morte.

Como a concentração de $H^+$ normalmente é baixa e já que esses números pequenos são difíceis de lidar, é costume expressar a concentração de $H^+$ em escala logarítmica, usando unidades de pH. O pH está relacionado com a concentração real de $H^+$ pela seguinte fórmula (concentração de $H^+$ [$H^+$] expressa em *equivalentes* por litro):

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

Por exemplo, a [$H^+$] normal é de 40 nEq/L (0,00000004 Eq/L). Portanto, o pH normal é

$$pH = -\log [0{,}00000004]$$
$$pH = 7{,}4$$

A partir dessa fórmula, é possível concluir que o pH é relacionado inversamente à concentração de $H^+$; portanto, o pH baixo corresponde à concentração de $H^+$ elevada, e o pH alto corresponde à concentração de $H^+$ baixa.

O pH normal do sangue arterial é de 7,4, enquanto o pH do sangue venoso e dos líquidos intersticiais é de cerca de 7,35, devido às quantidades extras de dióxido de carbono ($CO_2$) liberadas pelos tecidos para formar $H_2CO_3$ nesses líquidos (Tabela 30-1). Sendo o pH normal do sangue arterial de 7,4, considera-se que uma pessoa apresente *acidose* quando o pH cai abaixo deste valor, e que a pessoa apresente *alcalose* quando o pH está acima de 7,4. O limite mínimo de pH no qual a pessoa pode viver, por poucas horas, está em torno de 6,8, e o limite superior, em torno de 8,0.

O pH intracelular geralmente é pouco mais baixo do que o pH do plasma, porque o metabolismo das células produz ácido, principalmente $H_2CO_3$. Dependendo do tipo de células, estima-se que o pH dos líquidos intracelulares fique entre 6,0 e 7,4. A hipoxia dos tecidos e o fluxo sanguíneo deficiente, nesses tecidos, podem causar acúmulo de ácido e diminuir o pH intracelular.

O pH da urina varia de 4,5 a 8,0, dependendo do estado acidobásico do líquido extracelular. Como discutiremos adiante, os rins têm papel essencial na correção de desvios da concentração de $H^+$, no líquido extracelular, ao excretar ácidos ou bases com intensidades variáveis.

Exemplo extremo de líquido corporal ácido é o HCl secretado no estômago pelas células oxínticas (parietais) da mucosa gástrica, como discutido no Capítulo 64. A concentração de $H^+$ nessas células é cerca de 4 milhões de vezes maior do que a concentração de hidrogênio no sangue, com pH de 0,8. No restante deste capítulo, discutiremos a regulação da concentração de $H^+$ do líquido extracelular.

**Tabela 30-1** pH e Concentração de $H^+$ nos Líquidos Corporais

| | Concentração de $H^+$ (mEq/L) | pH |
|---|---|---|
| Líquido extracelular | | |
| Sangue arterial | $4{,}0 \times 10^{-5}$ | 7,40 |
| Sangue venoso | $4{,}5 \times 10^{-5}$ | 7,35 |
| Líquido intersticial | $4{,}5 \times 10^{-5}$ | 7,35 |
| Líquido Intracelular | $1 \times 10^{-3}$ a $4 \times 10^{-5}$ | 6,0-7,4 |
| Urina | $3 \times 10^{-2}$ a $1 \times 10^{-5}$ | 4,5-8,0 |
| HCl gástrico | 160 | 0,8 |

## Defesas Contra Variações da Concentração do $H^+$: Tampões, Pulmões e Rins

Existem três sistemas primários que regulam a concentração de $H^+$ nos líquidos corporais, para evitar acidose ou alcalose: (1) os *sistemas-tampão químicos acidobásicos dos líquidos corporais* que se combinam, imediatamente, com ácido ou base para evitar alterações excessivas da concentração de $H^+$; (2) o *centro respiratório*, que regula a remoção de $CO_2$ (e, portanto, de $H_2CO_3$) do líquido extracelular; e (3) os *rins*, que podem excretar tanto urina ácida como alcalina, reajustando a concentração de $H^+$ no líquido extracelular para níveis normais, durante a acidose ou a alcalose.

Quando ocorre uma variação da concentração de $H^+$, os *sistemas-tampão* dos líquidos corporais respondem em fração de segundo para minimizar essas alterações. Os sistemas-tampão não eliminam ou acrescentam íons $H^+$ ao corpo, mas apenas os mantêm controlados até que o balanço possa ser restabelecido.

A segunda linha de defesa, o *sistema respiratório*, age em questão de minutos eliminando o $CO_2$ e, portanto, $H_2CO_3$ do corpo.

As duas primeiras linhas de defesa evitam que a concentração de $H^+$ se altere muito, até que a resposta mais lenta da terceira linha de defesa, os *rins*, consiga eliminar o excesso de ácido ou base do corpo. Embora a resposta dos rins seja relativamente mais lenta, se comparada com as outras defesas, durante período de horas a vários dias, eles são, sem dúvida, os sistemas reguladores acidobásicos mais potentes.

## Tamponamento de $H^+$ nos Líquidos Corporais

Tampão é qualquer substância capaz de se ligar, reversivelmente, ao $H^+$. A forma geral da reação de tamponamento é:



Nesse exemplo, o $H^+$ livre se combina com o tampão formando um ácido fraco (H tampão) que pode permanecer como molécula associada ou se dissociar de volta para tampão e $H^+$. Quando a concentração de $H^+$ aumenta, a reação é forçada para a direita e mais $H^+$ liga-se ao tampão, desde que haja tampão disponível. Por outro lado, quando a concentração de $H^+$ diminui, a reação tende para a esquerda e $H^+$ é dissociado do tampão. Dessa forma, as alterações da concentração de $H^+$ são minimizadas.

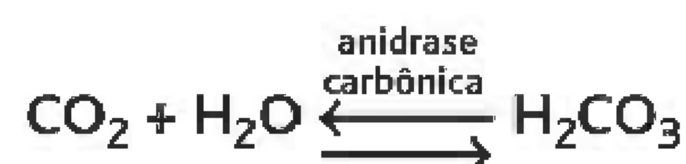
A importância dos tampões dos líquidos corporais pode ser constatada se considerarmos a baixa concentração de $H^+$ nos líquidos corporais e as quantidades relativamente grandes de ácidos produzidas pelo corpo todos os dias. Por exemplo, cerca de 80 miliequivalentes de $H^+$ são ingeridos ou produzidos a cada dia pelo metabolismo, enquanto a concentração de $H^+$ nos líquidos corporais, normalmente, fica em torno de 0,00004 mEq/L. Sem o tamponamento, a produção e a ingestão diária de ácidos causariam grandes variações da concentração de $H^+$ nos líquidos corporais.

A ação dos tampões acidobásicos talvez possa ser mais bem explicada considerando-se o sistema-tampão, que é qualitativamente o mais importante do líquido extracelular — o sistema-tampão do bicarbonato.

## Sistema-Tampão do Bicarbonato

O sistema-tampão do bicarbonato consiste em solução aquosa contendo dois ingredientes: (1) um ácido fraco, $H_2CO_3$, e (2) um sal bicarbonato, como o $NaHCO_3$.

O $H_2CO_3$ é formado no corpo pela reação do $CO_2$ com $H_2O$.



Essa reação é lenta, e quantidades muito pequenas de $H_2CO_3$ são formadas se a enzima *anidrase carbônica* não estiver presente. Esta enzima é especialmente abundante nas paredes dos alvéolos pulmonares, onde o $CO_2$ é liberado; a anidrase carbônica está presente, ainda, nas células epiteliais dos túbulos renais, onde o $CO_2$ reage com $H_2O$, formando $H_2CO_3$.

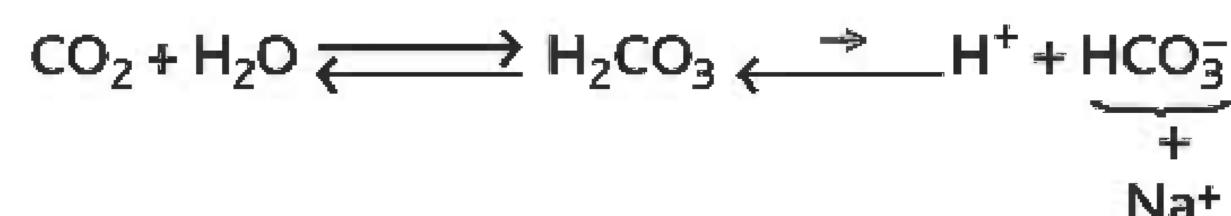
O $H_2CO_3$ se ioniza fracamente formando pequenas quantidades de $H^+$ e $HCO_3^-$.



O segundo componente do sistema, o sal bicarbonato, ocorre predominantemente como bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) no líquido extracelular. O $NaHCO_3$ se ioniza, quase completamente, formando $HCO_3^-$ e $Na^+$, como se segue:

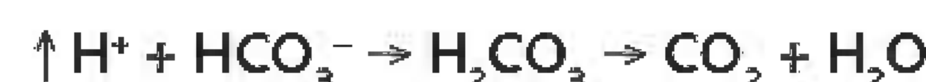


Agora, acoplando todo o sistema, teríamos o seguinte:



Devido à fraca dissociação de $H_2CO_3$, a concentração de $H^+$ é extremamente pequena.

Quando se acrescenta ácido forte, como o HCl, à solução-tampão de bicarbonato, o $H^+$ em excesso, liberado pelo ácido ($HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$), é tamponado por $HCO_3^-$.

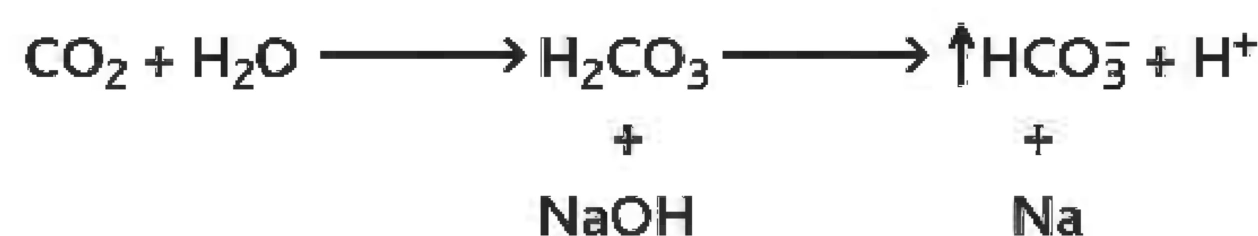


Como resultado, mais $H_2CO_3$ é formado, causando aumento da produção de $CO_2$ e $H_2O$. A partir dessas reações, pode-se perceber que o $H^+$ do ácido forte HCl reage com $HCO_3^-$ formando o ácido muito fraco $H_2CO_3$ que, por sua vez, forma $CO_2$ e $H_2O$. O $CO_2$ em excesso estimula a respiração, eliminando $CO_2$ do líquido extracelular.

As reações opostas ocorrem quando é acrescentada à solução-tampão de bicarbonato base forte como o hidróxido de sódio (NaOH).



Neste caso, o $OH^-$ do NaOH se combina com $H_2CO_3$ formando mais $HCO_3^-$. Assim, a base fraca $NaHCO_3$ substitui a base forte NaOH. Ao mesmo tempo, a concentração de $H_2CO_3$ diminui (porque reage com NaOH), fazendo com que mais $CO_2$ se combine com $H_2O$, para repor o $H_2CO_3$.



O resultado efetivo, portanto, é tendência dos níveis de $CO_2$ no sangue diminuírem, mas a diminuição de $CO_2$ no sangue inibe a respiração e diminui a expiração de $CO_2$. O aumento de $HCO_3^-$ que ocorre no sangue é compensado pelo aumento da excreção renal de $HCO_3^-$.

**Dinâmica Quantitativa do Sistema-Tampão de Bicarbonato**

Todos os ácidos, incluindo o $H_2CO_3$, são ionizados até certo ponto. A partir de considerações do balanço das massas, as concentrações de $H^+$ e $HCO_3$ são proporcionais à concentração de $H_2CO_3$.



Para qualquer ácido, a concentração do ácido em relação à dos seus íons dissociados é definida pela *constante de dissociação $K'$*.

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3} \quad (1)$$

Esta equação indica que, em uma solução de $H_2CO_3$, a quantidade de $H^+$ livre é igual a:

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-} \quad (2)$$

A concentração de $H_2CO_3$ não dissociado não pode ser medida na solução, pois se dissocia rapidamente em $CO_2$ e $H_2O$ ou em $H^+$ e $HCO_3^-$. Entretanto, o $CO_2$ dissolvido no sangue é diretamente proporcional à quantidade de $H_2CO_3$ não dissociado. Portanto, a equação 2 pode ser reescrita como:

$$H^+ = K \times \frac{CO_2}{HCO_3^-} \quad (3)$$

A constante de dissociação (K) da equação 3 é de cerca de 1/400 da constante de dissociação (K′) da equação 2, porque a razão da proporcionalidade entre $H_2CO_3$ e $CO_2$ é de 1:400.

A equação 3 está escrita em termos da quantidade total de $CO_2$ dissolvida na solução. Entretanto, a maioria dos laboratórios clínicos mede a tensão de $CO_2$ no sangue ($P_{CO_2}$), em vez da quantidade real de $CO_2$. Felizmente, a quantidade de $CO_2$ no sangue é função linear da $P_{CO_2}$ multiplicada pelo coeficiente de solubilidade de $CO_2$; sob condições fisiológicas, o coeficiente de solubilidade de $CO_2$ é de 0,03 mmol/mmHg, à temperatura corporal. Isso significa que 0,03 milimole de $H_2CO_3$ está presente no sangue para cada milímetro de mercúrio medido da $P_{CO_2}$. Portanto, a equação 3 pode ser reescrita como:

$$H^+ = K \times \frac{(0{,}03 \times P_{CO_2})}{HCO_3^-} \quad (4)$$

**Equação de Henderson-Hasselbalch.** Conforme discutido, é costume expressar a concentração de $H^+$ em unidades de pH, em vez de concentrações reais. Lembre-se de que pH é definido como pH = –log $H^+$.

A constante de dissociação pode ser expressa de maneira semelhante.

$$pK = -\log K$$

Portanto, podemos expressar a concentração de $H^+$, na equação 4, em unidades de pH tomando-se o logaritmo negativo daquela equação, o que gera:

$$-\log H^+ = -\log pK - \log \frac{(0{,}03 \times P_{CO_2})}{HCO_3^-} \quad (5)$$

Assim,

$$pH = pK - \log \frac{(0{,}03 \times P_{CO_2})}{HCO_3^-} \quad (6)$$

Em vez de trabalhar com logaritmo negativo, podemos mudar o sinal do logaritmo e inverter o numerador e o denominador no último termo, usando a lei dos logaritmos, para gerar:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0{,}03 \times P_{CO_2})} \quad (7)$$

Para o sistema-tampão do bicarbonato, o pK é 6,1, e a equação 7 pode ser reescrita como:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{0{,}03 \times P_{CO_2}} \quad (8)$$

A equação 8 é a equação de Henderson-Hasselbalch e com ela se pode calcular o pH de uma solução se forem conhecidas as concentrações molares de $HCO_3^-$ e o $P_{CO_2}$.

A partir da equação de Henderson-Hasselbalch, fica claro que aumento na concentração de $HCO_3^-$ faz com que o pH aumente, deslocando o balanço acidobásico no sentido da alcalose. Um aumento na $P_{CO_2}$ faz com que o pH diminua, deslocando o balanço acidobásico no sentido da acidose.

A equação de Henderson-Hasselbalch, além de definir os determinantes da regulação do pH normal e do balanço acidobásico no líquido extracelular, explica o controle fisiológico da composição de ácidos e bases do líquido extracelular. Como discutiremos adiante, *a concentração de bicarbonato é regulada, basicamente, pelos rins, enquanto a $P_{CO_2}$ no líquido extracelular é controlada pela intensidade respiratória*. Ao aumentar a intensidade respiratória, os pulmões removem $CO_2$ do plasma, e ao diminuir, elevam a $P_{CO_2}$. A homeostasia acidobásica fisiológica normal resulta dos esforços coordenados de ambos os órgãos, pulmões e rins, e distúrbios acidobásicos ocorrem quando um ou ambos os mecanismos estão comprometidos, alterando assim a concentração de bicarbonato ou a $P_{CO_2}$ no líquido extracelular.

Quando distúrbios do balanço acidobásico resultam de alteração primária da concentração de bicarbonato do líquido extracelular, são denominados distúrbios acidobásicos *metabólicos*. Portanto, a acidose causada por diminuição primária da concentração de bicarbonato é denominada *acidose metabólica*, enquanto a alcalose causada por aumento primário da concentração de bicarbonato é denominada *alcalose metabólica*. A acidose causada por aumento da $P_{CO_2}$ é denominada *acidose respiratória*, enquanto a alcalose causada por diminuição da $P_{CO_2}$ é denominada *alcalose respiratória*.

**Curva de Titulação do Sistema-Tampão do Bicarbonato.** A Figura 30-1 mostra as variações do pH do líquido extracelular quando a proporção entre o $HCO_3^-$ e o $CO_2$ é alterada no líquido extracelular. Quando as concentrações desses dois componentes são iguais, o último termo da equação 8 é o log de 1, que é igual a 0. Portanto, quando os dois componentes do sistema-tampão são equivalentes, o pH da solução é o mesmo que o pK (6,1) do sistema-tampão do bicarbonato. Ao se acrescentar base ao sistema, parte do $CO_2$ dissolvido é convertida em $HCO_3^-$, causando aumento da proporção $HCO_3^-/CO_2$ e aumentando o pH, como demonstrado na equação de Henderson-Hasselbalch. Ao se acrescentar ácido, este é tamponado por $HCO_3^-$, que é então convertido em $CO_2$ dissolvido, diminuindo a proporção $HCO_3^-/CO_2$ e diminuindo o pH do líquido extracelular.

**"A Potência do Tamponamento" É Determinada pela Quantidade e pelas Concentrações Relativas dos Componentes do Tampão.** A partir da curva de titulação na Figura 30-1, vários pontos ficam evidentes. Primeiro, o pH do sistema é o mesmo que o pK quando cada um dos componentes ($HCO_3^-$ e $CO_2$) constitui 50% da concentração total do sistema-tampão. Em segundo lugar, o sistema-tampão é mais efetivo na parte central da curva, onde o pH está próximo do pK do sistema. Isto significa que a variação do pH de qualquer quantidade de ácido ou base acrescentada ao sistema é mínima quando o pH está próximo ao pK do sistema. O sistema-tampão é ainda razoavelmente efetivo por 1,0 unidade de pH a mais ou a menos do valor de pK que, no caso do sistema-tampão bicarbonato, vai de pH de cerca de 5,1 até 7,1 unidades. Ultrapassando esses limites, o poder de

tamponamento cai rapidamente. Ainda, quando todo o $CO_2$ tiver sido convertido em $HCO_3^-$ ou quando todo o $HCO_3^-$ tiver sido convertido em $CO_2$, o sistema não terá mais poder de tamponamento.

A concentração absoluta dos tampões é também fator importante para determinar o poder de tamponamento do sistema. Quando existem concentrações reduzidas dos tampões, apenas pequena quantidade de ácido ou base acrescentada à solução pode alterar o pH consideravelmente.

**O Sistema-Tampão Bicarbonato É o Tampão Extracelular Mais Importante.** Observando a curva de titulação mostrada na Figura 30-1, não podemos esperar que o sistema-tampão do bicarbonato seja satisfatório, por duas razões: primeiramente, o pH do líquido extracelular é de aproximadamente 7,4, enquanto o pK do sistema-tampão bicarbonato é de 6,1. Isto significa que no sistema-tampão bicarbonato existe cerca de 20 vezes mais tampão na forma de $HCO_3^-$ do que na forma de $CO_2$ dissolvido. Por esta razão, esse sistema opera na porção da curva de tamponamento onde a inclinação é pouco íngreme e o poder de tamponamento é deficiente. Em segundo lugar, as concentrações dos dois elementos do sistema bicarbonato, $CO_2$ e $HCO_3^-$, não são altas.

A despeito dessas características, o sistema-tampão bicarbonato é o tampão extracelular mais potente no corpo. Esse paradoxo aparente se deve principalmente ao fato de que os dois elementos do sistema-tampão, $HCO_3^-$ e $CO_2$, são regulados, respectivamente, pelos rins e pelos pulmões, como discutiremos adiante. Como resultado dessa regulação, o pH do líquido extracelular pode ser controlado precisamente pela intensidade relativa da remoção e da adição de $HCO_3^-$ pelos rins, e pela intensidade de remoção de $CO_2$ pelos pulmões.

## Sistema-Tampão Fosfato

Embora o sistema-tampão fosfato não seja importante como tampão do líquido extracelular, ele tem papel importante no tamponamento do líquido tubular renal e dos líquidos intracelulares.

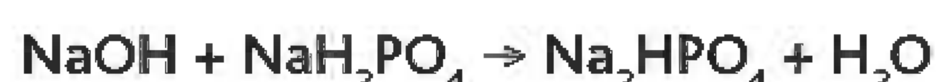
Os principais elementos do sistema-tampão fosfato são $H_2PO_4^-$ e $HPO_4^=$. Ao se acrescentar ácido forte como o HCl à mistura dessas duas substâncias, o hidrogênio é aceito pela base $HPO_4^=$ e convertido em $H_2PO_4^-$.



$$HCl + Na_2HPO_4 \rightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$$

O resultado dessa reação é que o ácido forte, HCl, é substituído por quantidade adicional de ácido fraco, $NaH_2PO_4$, e a queda no pH é minimizada.

Quando base forte, como NaOH, é acrescentada ao sistema-tampão, o $OH^-$ é tamponado pelo $H_2PO_4^-$, formando quantidades adicionais de $HPO_4^=$ + $H_2O$.



$$NaOH + NaH_2PO_4 \rightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$$

Neste caso, a base forte, NaOH, é trocada por base fraca, $NaH_2PO_4$, causando aumento discreto no pH.

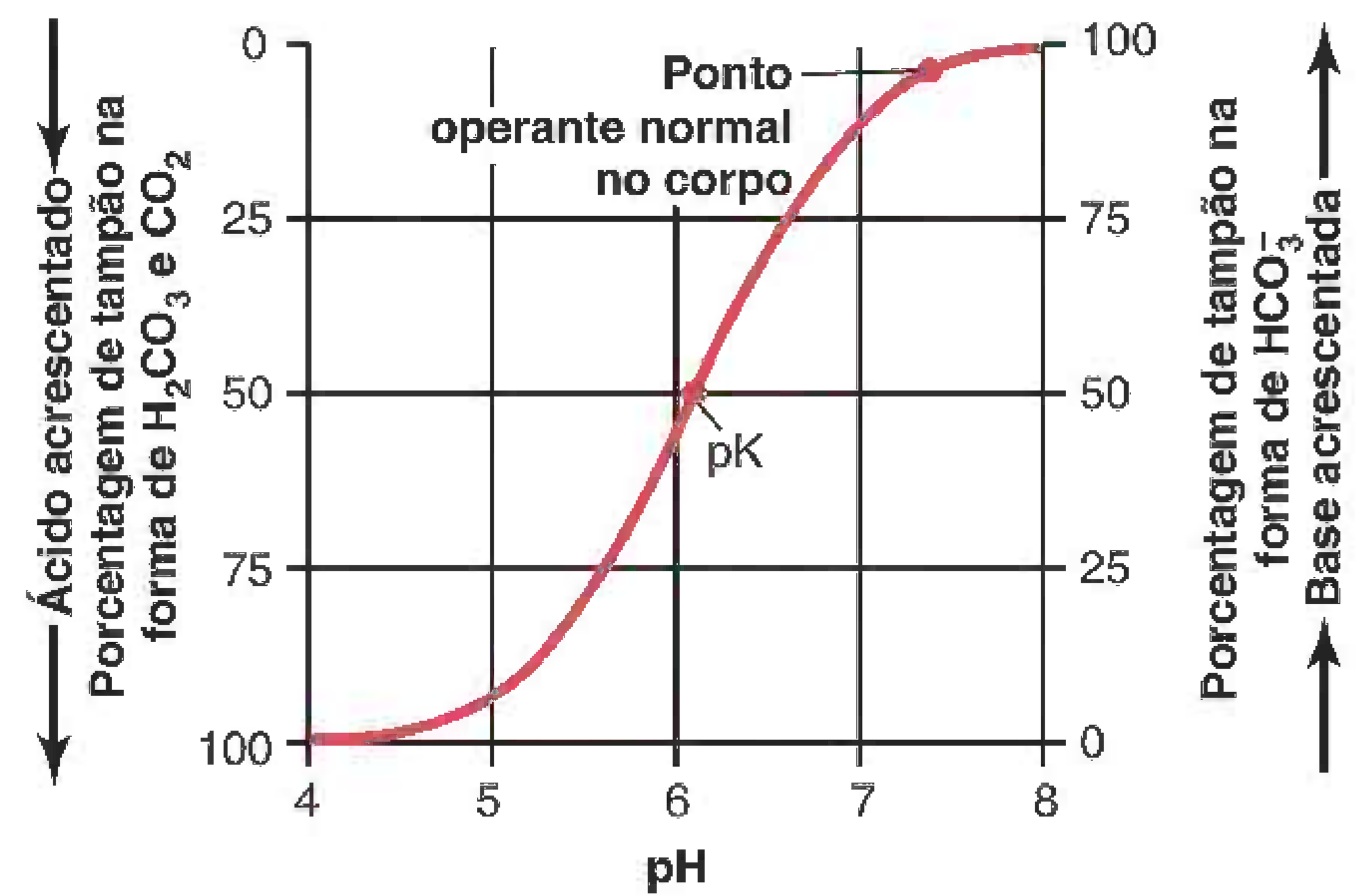



**Figura 30-1** Curva de titulação do sistema-tampão bicarbonato mostrando o pH do líquido extracelular quando as porcentagens do tampão, na forma de $HCO_3^-$ e $CO_2$ (ou $H_2CO_3$), estão alteradas.

O sistema-tampão fosfato tem pK de 6,8, valor próximo do pH normal de 7,4 nos líquidos corporais; isso permite que o sistema opere próximo de seu poder máximo de tamponamento. Entretanto, sua concentração no líquido extracelular é baixa, apenas cerca de 8% da concentração do tampão do bicarbonato. Assim, o poder total do sistema-tampão fosfato, no líquido extracelular, é bem menor que o do sistema-tampão bicarbonato.

Em contrapartida ao seu papel quase insignificante como tampão dos líquidos extracelulares, *o tampão fosfato é especialmente importante nos líquidos tubulares dos rins* por duas razões: (1) o fosfato geralmente fica muito concentrado nos túbulos, aumentando assim o poder de tamponamento do sistema fosfato e (2) o líquido tubular geralmente tem pH consideravelmente menor do que o líquido extracelular, fazendo com que a faixa operacional do tampão fique próxima do pK (6,8) do sistema.

*O sistema-tampão fosfato é também importante no tamponamento do líquido intracelular*, porque a concentração de fosfato nesse líquido é bem maior que no líquido extracelular. Além disso, o pH do líquido intracelular é mais baixo que o do líquido extracelular, e portanto mais próximo do pK do sistema-tampão fosfato comparado com o do líquido extracelular.

## As Proteínas São Importantes Tampões Intracelulares

As proteínas estão entre os tampões mais abundantes no corpo devido às suas concentrações elevadas, especialmente no interior das células.

O pH dessas células, embora ligeiramente mais baixo que o do líquido extracelular, varia contudo aproximadamente na proporção das alterações do pH extracelular. Existe pouca difusão de $H^+$ e $HCO_3^-$ através da membrana celular, embora esses íons levem muitas horas para atingir o balanço com o líquido extracelular, exceto pelo balanço rápido que ocorre nas hemácias. O $CO_2$, no entanto, pode se difundir rapidamente através de todas

as membranas celulares. *Esta difusão dos elementos do sistema-tampão bicarbonato causa variações no pH do líquido intracelular quando ocorrem alterações no pH extracelular.* Por esta razão, os sistemas-tampão do interior das células ajudam a prevenir mudanças no pH do líquido extracelular, mas podem levar horas para ficarem efetivos ao máximo.

Nas hemácias, a hemoglobina (Hb) é tampão importante, como se segue:



$$H^+ + Hb \rightleftharpoons HHb$$

*Aproximadamente 60% a 70% do tamponamento químico total dos líquidos corporais se dá no interior das células e, grande parte, resulta das proteínas intracelulares.* Entretanto, exceto no caso das hemácias, a lentidão com que $H^+$ e $HCO_3^-$ se movem através das membranas celulares retarda, muitas vezes por muitas horas, a capacidade máxima de as proteínas tamponarem anormalidades acidobásicas extracelulares.

Além das concentrações elevadas de proteínas nas células, outro fator que contribui para seu poder de tamponamento é o fato de os pKs de muitos desses sistemas de proteínas serem bem próximos ao pH intracelular.

**Princípio Isoídrico: Todos os Tampões em uma Solução Comum Estão em Balanço com a Mesma Concentração de H⁺**

Estivemos discutindo sistemas-tampão como se operassem individualmente nos líquidos corporais. Entretanto, todos eles funcionam em conjunto, pois o $H^+$ é comum às reações de todos esses sistemas. Portanto, sempre que houver variação da concentração de $H^+$ no líquido extracelular, o balanço de todos os sistemas-tampão muda ao mesmo tempo. Esse fenômeno é denominado *princípio isoídrico* e é ilustrado pela seguinte fórmula:

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} = K_3 \times \frac{HA_3}{A_3}$$

$K_1$, $K_2$ e $K_3$ são as constantes de dissociação dos três respectivos ácidos, $HA_1$, $HA_2$ e $HA_3$, e $A_1$, $A_2$ e $A_3$ são as concentrações dos íons negativos livres que constituem as bases dos três sistemas-tampão.

A implicação desse princípio é de que qualquer condição que altere o balanço de um dos sistemas-tampão também altera o balanço de todos os outros, porque os sistemas-tampão, na verdade, tamponam uns aos outros ao trocar $H^+$ entre si.

## Regulação Respiratória do Balanço Acidobásico

A segunda linha de defesa contra os distúrbios acidobásicos é o controle da concentração de $CO_2$ no líquido extracelular pelos pulmões. Aumento da ventilação elimina o $CO_2$ do líquido extracelular que, por ação das massas, reduz a concentração de $H^+$. Em contrapartida, menor ventilação aumenta o $CO_2$, também elevando a concentração de $H^+$ no líquido extracelular.

### A Expiração Pulmonar de $CO_2$ Contrabalança a Formação Metabólica de $CO_2$

O $CO_2$ é formado continuamente no corpo pelos processos metabólicos intracelulares. Depois de formado, se difunde das células para os líquidos intersticiais e para o sangue, e então o fluxo sanguíneo o transporta para os pulmões, onde se difunde nos alvéolos, sendo transferido para a atmosfera pela ventilação pulmonar. Cerca de 1,2 mol/L de $CO_2$ dissolvido é, normalmente, encontrado nos líquidos extracelulares, correspondendo à $Pco_2$ de 40 mmHg.

Se a formação metabólica de $CO_2$ aumenta, a $Pco_2$ do líquido extracelular também aumenta. Em contrapartida, menor intensidade metabólica reduz a $Pco_2$. Se a ventilação pulmonar aumenta, $CO_2$ é expelido pelos pulmões, e a $Pco_2$ no líquido extracelular diminui. Portanto, mudanças na ventilação pulmonar ou na formação de $CO_2$ pelos tecidos podem alterar a $Pco_2$ do líquido extracelular.

### O Aumento da Ventilação Alveolar Diminui a Concentração de H⁺ do Líquido Extracelular e Aumenta o pH

Se a formação metabólica de $CO_2$ permanece constante, o único fator que afeta a $Pco_2$ no líquido extracelular é a ventilação alveolar. Quanto maior a ventilação alveolar, menor a $Pco_2$; em contrapartida, quanto menor a ventilação alveolar, maior a $Pco_2$. Como discutido, quando a concentração de $CO_2$ aumenta, a concentração de $H_2CO_3$ e a concentração de $H^+$ também aumentam, diminuindo assim o pH do líquido extracelular.

A Figura 30-2 mostra as mudanças aproximadas do pH sanguíneo causadas pelo aumento ou pela diminuição da ventilação alveolar. Observe que o aumento da ventilação alveolar para aproximadamente o dobro da normal aumenta o pH do líquido extracelular por cerca de 0,23. Se o pH dos líquidos corporais for de 7,40 com ventilação alveolar normal, duplicar a ventilação aumenta o pH até aproximadamente 7,63. Por outro lado, a redução na ventilação alveolar para um quarto da normal reduz o pH em 0,45. Ou seja, se o pH for de 7,4 com ventila-

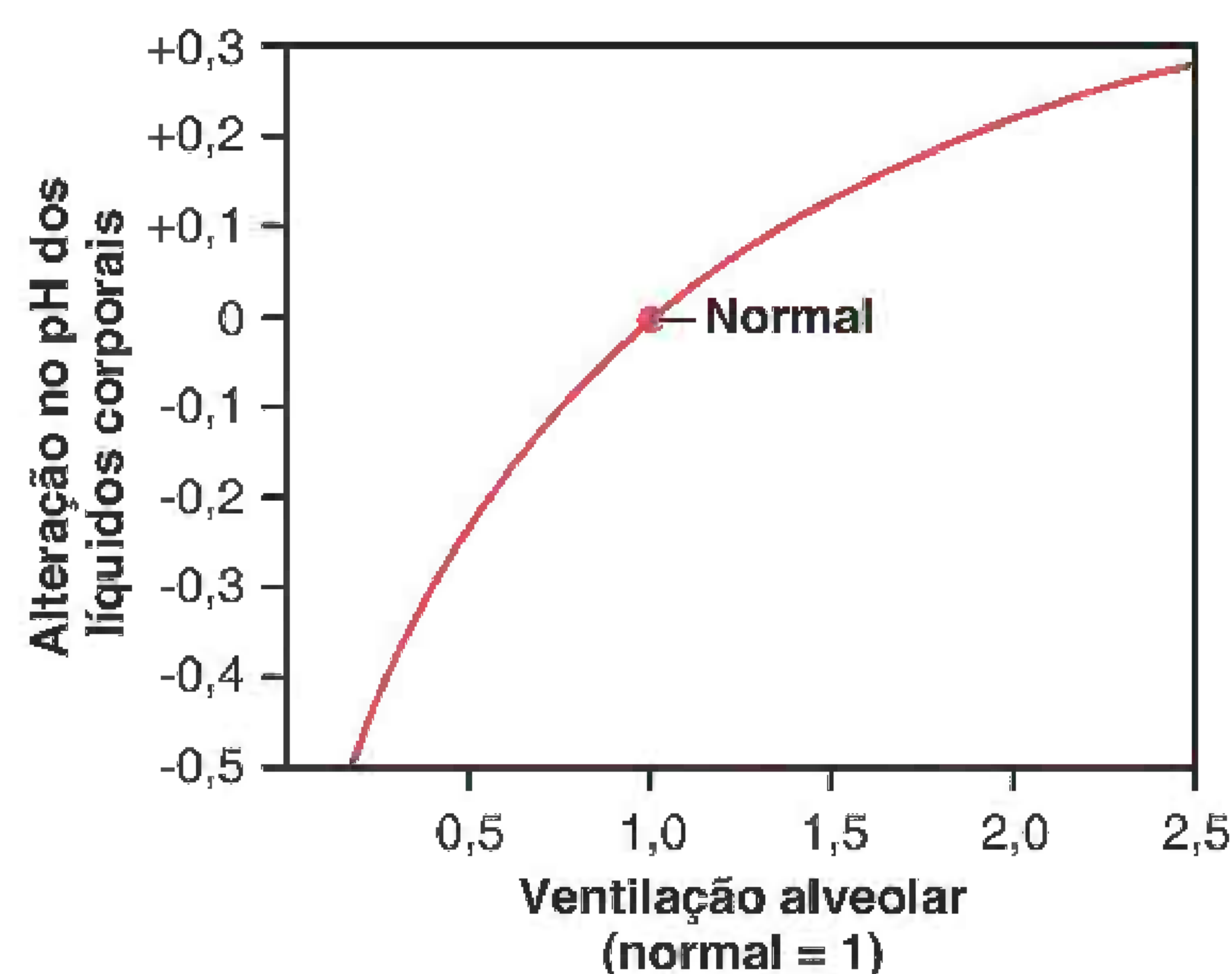



**Figura 30-2** Alteração do pH do líquido extracelular causada por elevação ou queda da ventilação alveolar, expressa em vezes o normal.

ção alveolar normal, reduzir a ventilação a um quarto da normal reduz o pH para 6,95. Como a ventilação alveolar pode variar de modo acentuado, de tão baixa quanto 0 a tão alta, quanto 15 vezes a normal, pode-se entender facilmente o quanto o pH dos líquidos corporais pode ser alterado pelo sistema respiratório.

## O Aumento da Concentração de $H^+$ Estimula a Ventilação Alveolar

Não só a ventilação alveolar influencia a concentração de $H^+$ ao alterar a $P_{CO_2}$ dos líquidos corporais, como também a concentração de $H^+$ afeta a ventilação alveolar. Assim, a Figura 30-3 mostra que a ventilação alveolar aumenta até quatro a cinco vezes a normal quando o pH cai, do valor normal de 7,4, para 7,0. Da mesma forma, quando o pH do plasma aumenta para valores acima de 7,4, isto causa redução da ventilação alveolar. Como se pode ver no gráfico, a variação da ventilação por unidade de pH é bem maior em níveis reduzidos do pH (correspondendo à concentração elevada de $H^+$), comparada com os níveis elevados de pH. A razão disso é que quando a ventilação alveolar diminui devido a aumento do pH (menor concentração de $H^+$), a quantidade de oxigênio acrescentada ao sangue e a pressão parcial do oxigênio ($P_{O_2}$) no sangue também caem, o que estimula a ventilação. Portanto, a compensação respiratória ao aumento do pH não é tão efetiva quanto a resposta à redução do pH.

**Controle por *Feedback* da Concentração de $H^+$ pelo Sistema Respiratório.** Como a maior concentração de $H^+$ estimula a respiração, e já que o aumento da ventilação alveolar diminui a concentração de $H^+$, o sistema respiratório age como controlador por *feedback* negativo típico da concentração de $H^+$.




Ou seja, sempre que a concentração de $H^+$ aumenta acima do normal, o sistema respiratório é estimulado e a ventilação alveolar aumenta, o que diminui a $P_{CO_2}$ no líquido extracelular e reduz a concentração de $H^+$ de volta aos valores normais. Por outro lado, se a concentração de $H^+$ cai abaixo da normal, o centro respiratório é inibido, a ventilação alveolar diminui, e a concentração de $H^+$ aumenta de volta aos valores normais.

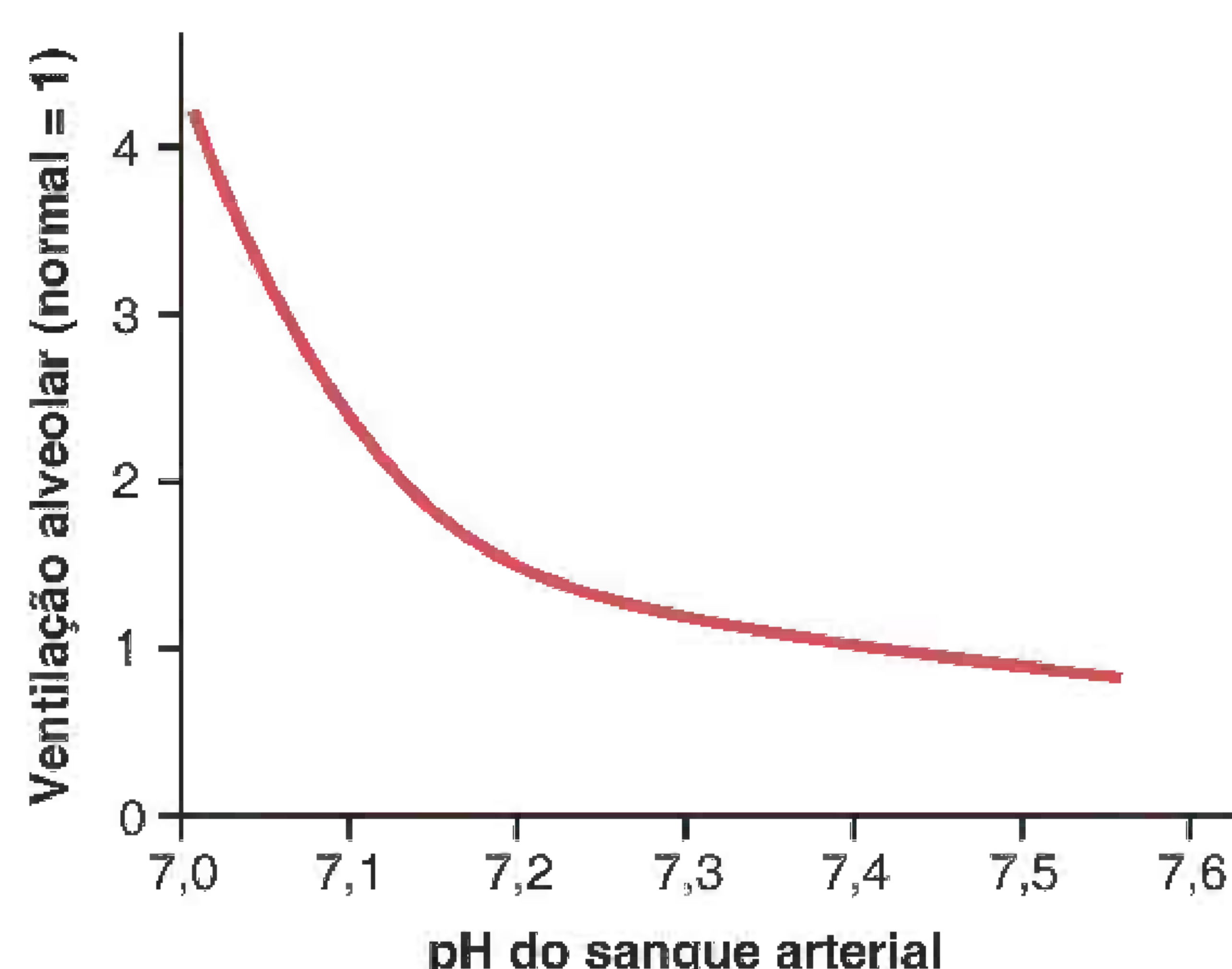



**Figura 30-3** Efeito do pH sanguíneo sobre a ventilação alveolar.

**Eficiência do Controle Respiratório da Concentração de $H^+$.** O controle respiratório não retorna à concentração de $H^+$ precisamente de volta ao normal, quando um transtorno fora do sistema respiratório altera o pH. Geralmente, o mecanismo respiratório de controle da concentração de $H^+$ tem eficiência entre 50% e 75%, correspondendo a *ganho de feedback* de 1 a 3. Ou seja, se o pH aumentar subitamente pela adição de ácido do líquido extracelular e o pH cair de 7,4 para 7,0, o sistema respiratório pode retornar o pH a um valor em torno de 7,2 a 7,3. Essa resposta ocorre dentro de 3 a 12 minutos.

**Capacidade de Tamponamento do Sistema Respiratório.** *A regulação respiratória do balanço acidobásico é um tipo fisiológico de sistema-tampão* porque é ativado rapidamente e evita que a concentração de $H^+$ se altere muito até que a resposta mais lenta dos rins consiga eliminar a falha do balanço. Em termos gerais, a capacidade total de tamponamento do sistema respiratório é uma a duas vezes maior que o poder de tamponamento de todos os outros tampões químicos do líquido extracelular combinados. Ou seja, uma a duas vezes mais ácido ou base podem ser normalmente tamponados por esse mecanismo do que pelos tampões químicos.

**O Comprometimento da Função Pulmonar Pode Causar Acidose Respiratória.** Discutimos até agora o papel do mecanismo respiratório *normal* como meio de tamponar as alterações da concentração de $H^+$. Entretanto, *anormalidades na respiração* podem também causar mudanças na concentração de $H^+$. Por exemplo, o comprometimento da função pulmonar, como no enfisema grave, diminui a capacidade dos pulmões de eliminar $CO_2$, causando acúmulo de $CO_2$ no líquido extracelular e tendência à *acidose respiratória*. Além disso, a capacidade de responder à acidose metabólica fica comprometida, pois as reduções compensatórias da $P_{CO_2}$ que normalmente ocorreriam por meio de aumento da ventilação estão prejudicadas. Nessas circunstâncias, os rins representam o único mecanismo fisiológico remanescente para fazer o pH retornar ao normal depois de já ter ocorrido o tamponamento químico inicial no líquido extracelular.

## Controle Renal do Balanço Acidobásico

Os rins controlam o balanço acidobásico ao excretar urina ácida ou básica. A excreção de urina ácida reduz a quantidade de ácido no líquido extracelular, enquanto a excreção de urina básica remove base do líquido extracelular.

O mecanismo global pelo qual os rins excretam urina ácida ou básica é o seguinte: grandes quantidades de

$HCO_3^-$ são filtradas continuamente para os túbulos, e se forem execretadas na urina, removem base do sangue. Ainda, grandes quantidades de $H^+$ são secretadas no lúmen tubular pelas células epiteliais tubulares, removendo assim ácido do sangue. Se for secretado mais $H^+$ do que $HCO_3^-$, ocorrerá perda real de ácido do líquido extracelular. Por outro lado, se for filtrado mais $HCO_3^-$ do que $H^+$ é secretado, ocorrerá perda real de base.

Como discutido, todos os dias o corpo produz cerca de 80 mEq de ácidos não voláteis, principalmente como resultado do metabolismo das proteínas. Esses ácidos são chamados *não voláteis* porque não são $H_2CO_3$ e, portanto, não podem ser eliminados pelos pulmões. O mecanismo primário que remove esses ácidos do corpo é a excreção renal. Os rins precisam, ainda, evitar a perda de bicarbonato na urina, tarefa quantitativamente mais importante do que a excreção de ácidos não voláteis. Todos os dias, os rins filtram cerca de 4.320 mEq de bicarbonato (180 L/dia × 24 mEq/L); sob condições normais, quase todo esse bicarbonato é reabsorvido nos túbulos, conservando assim, o sistema-tampão primário do líquido extracelular.

Como discutiremos adiante, tanto a reabsorção de bicarbonato quanto a excreção de $H^+$ são realizadas pelo processo de secreção de $H^+$ pelos túbulos. Como o $HCO_3^-$ reage com o $H^+$ secretado para formar $H_2CO_3$ antes de ser reabsorvido, 4.320 mEq de $H^+$ precisam ser secretados a cada dia, apenas para reabsorver o bicarbonato filtrado. Então, o adicional de 80 mEq de $H^+$ precisam ser secretados para eliminar do corpo os ácidos não voláteis produzidos a cada dia, resultando em total de 4.400 mEq de $H^+$ secretados para o líquido tubular todos os dias.

Quando ocorre redução da concentração de $H^+$ no líquido extracelular (alcalose), os rins não conseguem reabsorver todo o bicarbonato filtrado, aumentando, assim, a excreção de bicarbonato. Como o $HCO_3^-$ normalmente tampona o hidrogênio no líquido extracelular, essa perda de bicarbonato significa o mesmo que acrescentar $H^+$ ao líquido extracelular. Dessa forma, na alcalose, a remoção de $HCO_3^-$ eleva a concentração de $H^+$ do líquido extracelular para os níveis normais.

Na acidose, os rins não excretam $HCO_3^-$ na urina, mas reabsorvem todo o $HCO_3^-$ filtrado e produzem novo bicarbonato, que é acrescentado de volta ao líquido extracelular. Isto reduz a concentração de $H^+$ do líquido extracelular para os níveis normais.

*Assim, os rins regulam a concentração de $H^+$ do líquido extracelular por três mecanismos fundamentais: (1) secreção de $H^+$, (2) reabsorção de $HCO_3^-$ filtrado e (3) produção de novo $HCO_3^-$.* Todos esses processos são realizados pelo mesmo mecanismo básico, como discutiremos nas próximas seções.

## Secreção de $H^+$ e Reabsorção de $HCO_3^-$ pelos Túbulos Renais

A secreção de íons hidrogênio e a reabsorção de $HCO_3^-$ ocorrem praticamente em todas as partes dos túbulos, exceto nas porções finas descendentes e ascendentes da alça de Henle. A Figura 30-4 resume a reabsorção de $HCO_3^-$ pelo túbulo. Lembre-se que para cada $HCO_3^-$ reabsorvido, um $H^+$ precisa ser secretado.

Cerca de 80% a 90% da reabsorção de bicarbonato (e excreção de $H^+$) ocorre no túbulo proximal, e apenas pequena quantidade de $HCO_3^-$ flui para os túbulos distais e ductos coletores. No ramo ascendente espesso da alça de Henle, outros 10% do $HCO_3^-$ filtrado são reabsorvidos, e o restante da reabsorção se dá no túbulo distal e no ducto coletor. Conforme discutido, o mecanismo pelo qual o $HCO_3^-$ é reabsorvido envolve a secreção tubular de $H^+$, mas diferentes segmentos tubulares realizam essa atividade de modos diferentes.

### O $H^+$ É Secretado por Transporte Ativo Secundário nos Segmentos Tubulares Iniciais

As células epiteliais do túbulo proximal, do segmento espesso ascendente da alça Henle e do início do túbulo distal secretam $H^+$ para o líquido tubular pelo contratransporte de sódio-hidrogênio, como mostrado na Figura 30-5. Essa secreção secundária ativa de $H^+$ é acoplada ao transporte de $Na^+$ para a célula, pela proteína *trocadora sódio-hidrogênio*, e a energia para a secreção do $H^+$ contra seu gradiente de concentração é derivada do gradiente de sódio dissipado durante o movimento de $Na^+$ para a célula, a favor do gradiente de concentração. Esse gradiente é estabelecido pela bomba de sódio-potássio trifosfato de adenosina (ATPase) na membrana basolateral. Cerca de 95% do bicarbonato é reabsorvido dessa maneira, sendo necessária a secreção, pelos túbulos, de cerca de 4.000 mEq de $H^+$ a cada dia. Esse mecanismo,

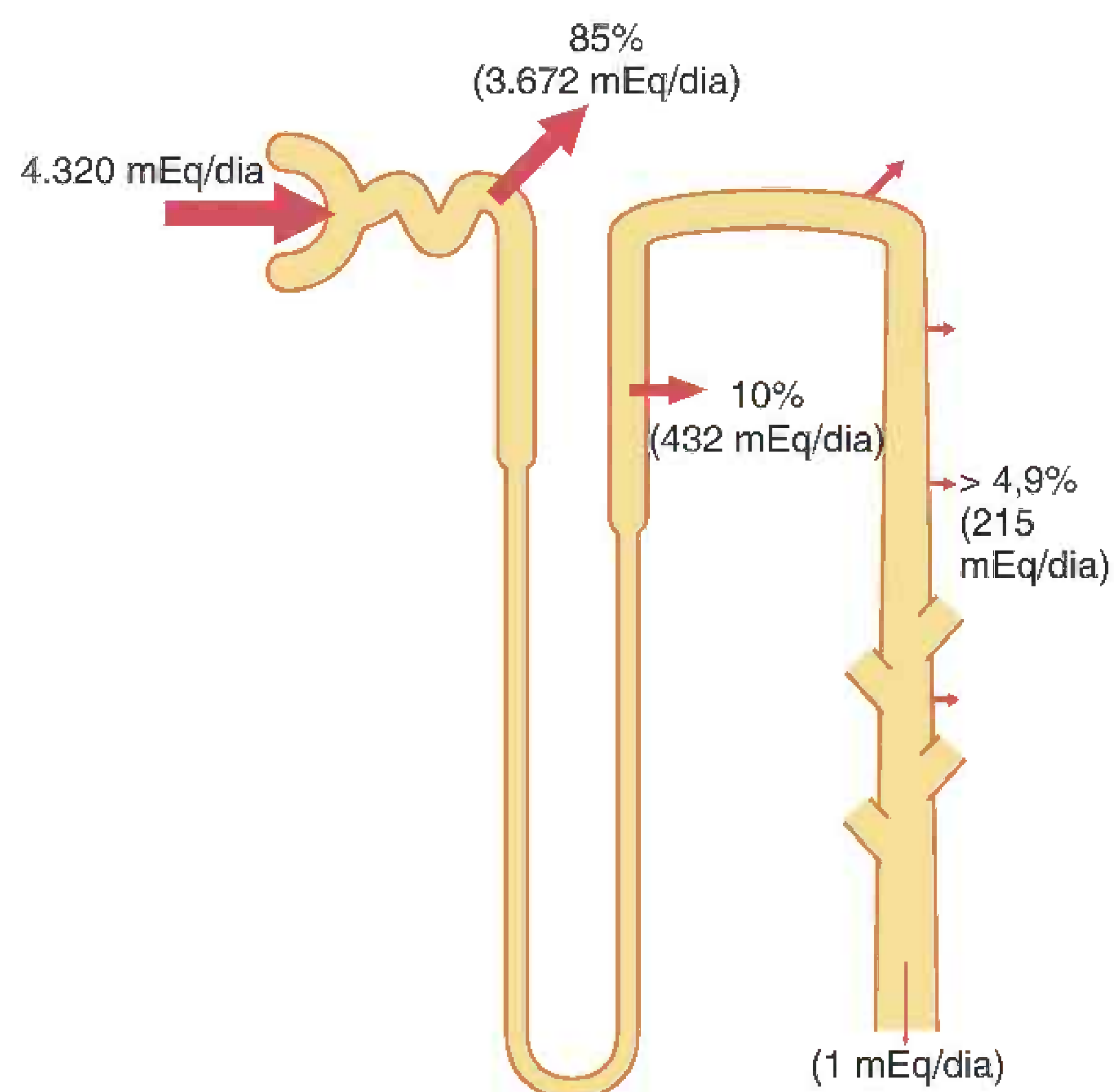



**Figura 30-4** Reabsorção de bicarbonato em diferentes segmentos do túbulo renal. São mostradas as porcentagens da carga filtrada de $HCO_3^-$ absorvidas pelos diversos segmentos tubulares, bem como o número de miliequivalentes reabsorvidos por dia sob condições normais.

entretanto, não estabelece concentração muito elevada de $H^+$ no líquido tubular; o líquido tubular só fica muito ácido a partir dos túbulos coletores e ductos coletores.

A Figura 30-5 mostra como o processo de secreção de $H^+$ realiza a reabsorção de $HCO_3^-$. O processo secretório começa quando o $CO_2$ se difunde para as células tubulares ou é formado pelo metabolismo das células epiteliais tubulares. Sob a ação da enzima *anidrase carbônica*, o $CO_2$ combina-se com $H_2O$ para formar $H_2CO_3$, que se dissocia em $HCO_3^-$ e $H^+$. O $H^+$ é secretado das células para o lúmen tubular pelo contratransporte de sódio-hidrogênio. Ou seja, quando um $Na^+$ se move do lúmen do túbulo para o interior da célula ele se combina, primeiramente, com a proteína carreadora no bordo luminal da membrana celular; ao mesmo tempo, um $H^+$, no interior das células, combina-se com a proteína carreadora. O $Na^+$ move-se na célula a favor do gradiente de concentração estabelecido pela bomba sódio-potássio ATPase na membrana basolateral. A energia liberada pela dissipação de parte desse gradiente move o $H^+$ na direção oposta, do interior da célula para o lúmen tubular. Portanto, o gradiente de $Na^+$, através da membrana, provê energia para o transporte do $H^+$ contragradiente.

O $HCO_3^-$ gerado na célula (quando $H_2CO_3$ é dissociado em H+ e $HCO_3$), então se move a favor do gradiente através da membrana basolateral para o líquido intersticial renal e para o sangue capilar peritubular. O resultado efetivo é a reabsorção de um íon $HCO_3^-$ para cada $H^+$ secretado.

## O $HCO_3^-$ Filtrado É Reabsorvido pela Interação com Íons Hidrogênio nos Túbulos

Os íons bicarbonato não permeiam prontamente as membranas luminais das células tubulares renais; assim, o $HCO_3^-$ filtrado pelos glomérulos não pode ser reabsorvido diretamente. Em vez disso, o $HCO_3^-$ é reabsorvido por processo especial, no qual se combina primeiro com $H^+$ para formar $H_2CO_3$. Este acaba se convertendo em $CO_2$ e $H_2O$, como mostrado na Figura 30-5.

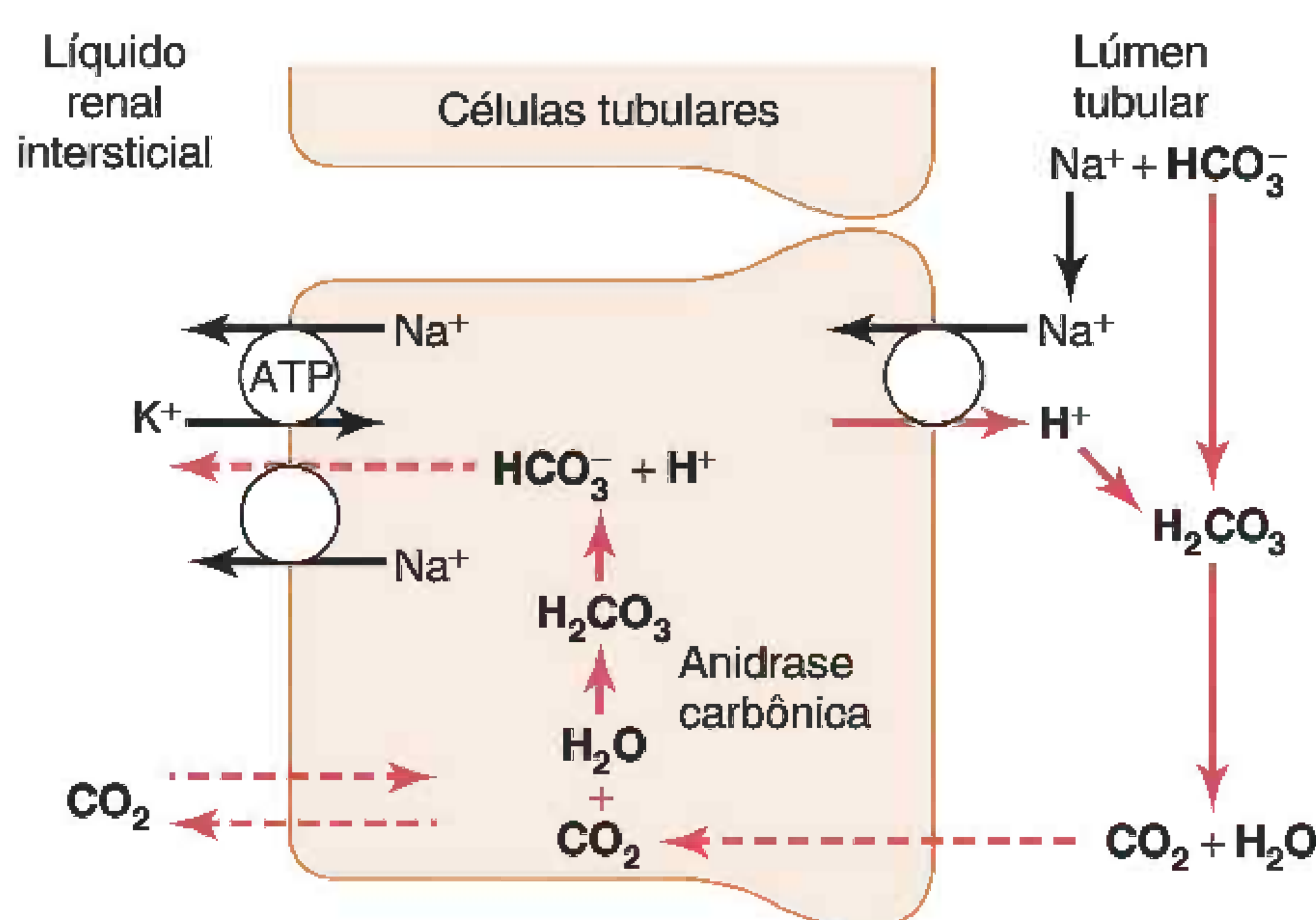



**Figura 30-5** Mecanismos celulares da (1) secreção ativa de íons hidrogênio pelos túbulos renais; (2) reabsorção tubular de íons e o $HCO_3^-$, por combinação com íons hidrogênio para formar ácido carbônico, que se dissocia formando dióxido de carbono e água; e (3) reabsorção do íon sódio em troca dos íons hidrogênio secretados. Esse padrão de secreção de $H^+$ ocorre no túbulo proximal, no segmento ascendente espesso da alça de Henle, e no início do túbulo distal.

Essa reabsorção do $HCO_3^-$ é iniciada nos túbulos pela reação entre o $HCO_3^-$ filtrado nos glomérulos e o $H^+$ secretado pelas células tubulares. O $H_2CO_3$ formado então se dissocia em $CO_2$ e $H_2O$. O $CO_2$ consegue se difundir facilmente pela membrana tubular; portanto, difunde-se instantaneamente para a célula tubular, onde se recombina com $H_2O$, por ação da enzima anidrase carbônica, gerando nova molécula de $H_2CO_3$ dentro das células. Esse $H_2CO_3$, por sua vez, se dissocia formando $HCO_3^-$ e $H^+$; o $HCO_3^-$ se difunde então através da membrana basolateral para o líquido intersticial, sendo captado pelo sangue dos capilares peritubulares. O transporte de $HCO_3$ através da membrana basolateral é facilitado por dois mecanismos: (1) cotransporte $Na^+$-$HCO_3^-$, no túbulo proximal e (2) troca $Cl^-$-$HCO_3^-$ nos últimos segmentos do túbulo proximal, no segmento ascendente espesso da alça de Henle e nos túbulos e ductos coletores.

*Assim, cada vez que um $H^+$ é formado nas células epiteliais tubulares, um $HCO_3^-$ também é formado e liberado de volta ao sangue.* O efeito real dessas reações é a "reabsorção" de $HCO_3^-$ nos túbulos, embora o $HCO_3^-$ que de fato chega ao líquido intersticial não seja o mesmo filtrado nos túbulos. A reabsorção de $HCO_3^-$ filtrado não resulta na secreção real de $H^+$ porque o $H^+$ secretado se combina com o $HCO_3^-$ filtrado e, assim, não é excretado.

**$HCO_3^-$ É "Titulado" Contra o $H^+$ nos Túbulos.** Sob condições normais, a secreção tubular de $H^+$ é de cerca de 4.400 mEq/L/dia e a filtração de $HCO_3^-$ é de cerca de 4.320 mEq/L/dia. Assim, as quantidades desses dois íons que entram nos túbulos são quase iguais e se combinam para formar $CO_2$ e $H_2O$. Portanto, diz-se que $HCO_3^-$ e $H^+$ normalmente, "se titulam" nos túbulos.

O processo de titulação não é bem exato, pois geralmente existe pequeno excesso de $H^+$ nos túbulos a ser excretado na urina. Esse excesso de $H^+$ eliminado pela urina (cerca de 80 mEq/L/dia) retira do corpo os ácidos não voláteis produzidos pelo metabolismo. Como discutiremos adiante, grande parte do $H^+$ não é excretada como $H^+$ livre, mas sim em combinação com outros tampões urinários, especialmente fosfato e amônia.

Quando ocorre excesso de $HCO_3^-$ em relação ao $H^+$ na urina, como ocorre na alcalose metabólica, o excesso de $HCO_3^-$ que não pôde ser reabsorvido permanece portanto nos túbulos. Posteriormente, o excesso de $HCO_3^-$ é excretado na urina, o que ajuda a corrigir a alcalose metabólica.

Na acidose, ocorre excesso de $H^+$ em relação a $HCO_3^-$, causando reabsorção completa de bicarbonato; o $H^+$ em excesso passa para a urina, onde é tamponado nos túbulos por fosfato e amônia, sendo posteriormente excretado como sal. Assim, o mecanismo básico pelo qual os rins corrigem a acidose ou a alcalose é a titulação incompleta de $H^+$ em relação ao $HCO_3^-$, levando um ou outro a passar pela urina e ser removido do líquido extracelular.

### Secreção Ativa Primária de $H^+$ nas Células Intercaladas do Final dos Túbulos Distais e Coletores

Iniciando-se no final dos túbulos distais e prosseguindo pelo restante do sistema tubular, o epitélio tubular secreta $H^+$ por *transporte ativo primário*. As características desse transporte são diferentes das discutidas para os túbulos proximais, para a alça de Henle e para o início dos túbulos distais.

O mecanismo de secreção ativa primária de $H^+$ é mostrado na Figura 30-6. Ele ocorre na membrana luminal da célula tubular, onde o $H^+$ é transportado diretamente por proteína específica, a *ATPase transportadora de hidrogênio*. A energia necessária para bombear o $H^+$ deriva da degradação do ATP em difosfato de adenosina.

A secreção ativa primária de $H^+$ ocorre em tipo especial de células, denominadas *células intercaladas*, no final do túbulo distal e nos túbulos coletores. A secreção de íons hidrogênio por essas células é feita em duas etapas: (1) o $CO_2$ dissolvido na célula se combina com $H_2O$ para formar $H_2CO_3$, e (2) o $H_2CO_3$ então se dissocia em $HCO_3^-$ que é reabsorvido para o sangue mais $H^+$, que é secretado para o lúmen tubular por meio do mecanismo da ATPase transportadora de hidrogênio. Para cada $H^+$ secretado, um $HCO_3^-$ é reabsorvido, semelhante ao processo nos túbulos proximais. A principal diferença é que aqui o $H^+$ se move pela membrana luminal por bomba ativa de $H^+$, em vez de por contratransporte, como ocorre nas partes proximais do néfron.

Muito embora a secreção de $H^+$ no túbulo distal posterior e nos túbulos coletores represente apenas 5% do total de $H^+$ secretado, esse mecanismo é importante na formação de urina muito ácida. Nos túbulos proximais, a concentração de $H^+$ pode ser aumentada por apenas cerca de três a quatro vezes, e o pH do líquido tubular só pode ser reduzido até 6,7, embora grandes *quantidades* de $H^+$ sejam secretadas por esse segmento do néfron.

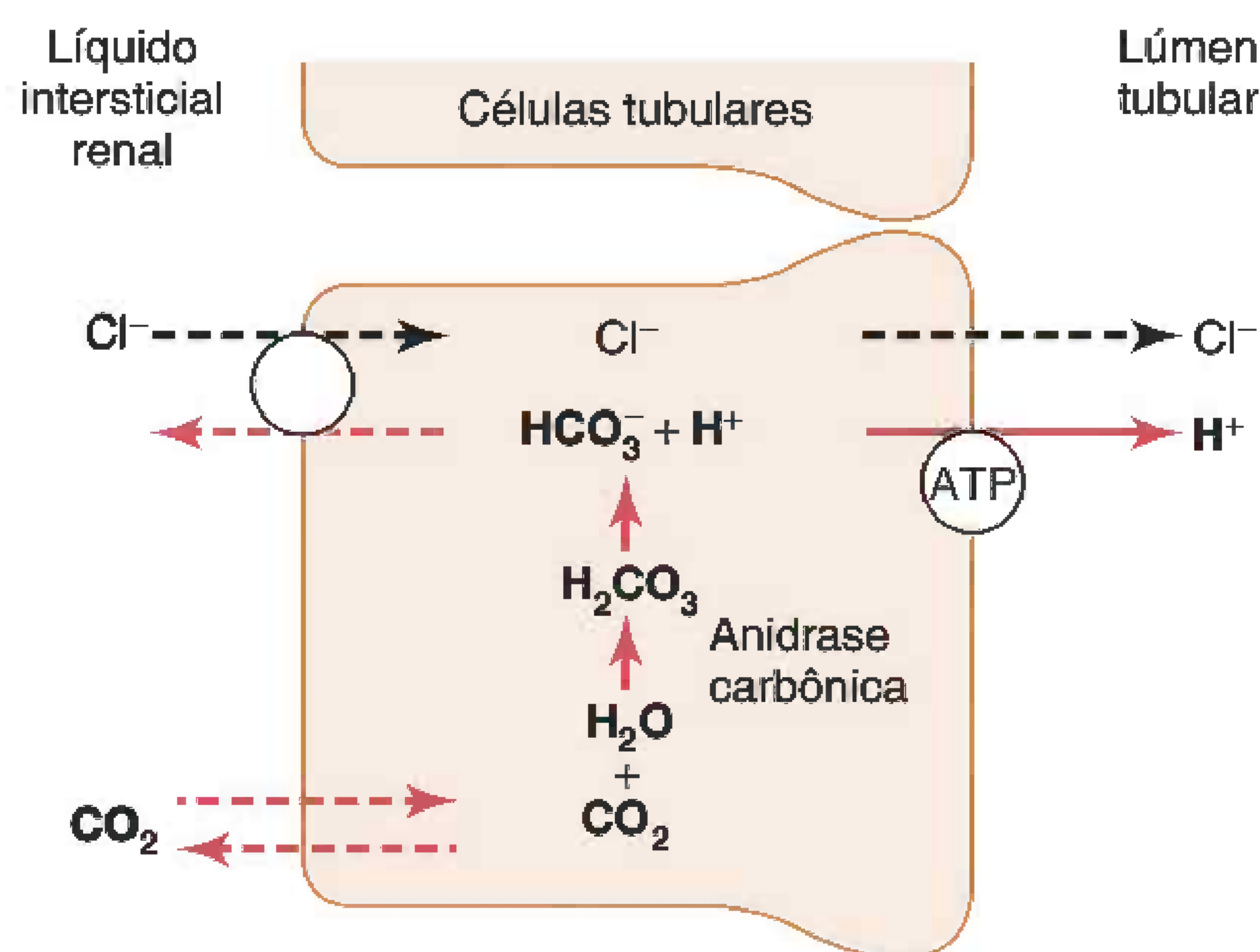



**Figura 30-6** Secreção ativa primária de $H^+$ através da membrana luminal (apical) das células epiteliais intercaladas dos túbulos distais e coletores finais. Observe que um $HCO_3^-$ é absorvido para cada $H^+$ secretado, e um íon cloreto é passivamente secretado com o $H^+$.

Entretanto, a concentração de $H^+$ pode ser aumentada por até 900 vezes pelos túbulos coletores. Isso diminui o pH do líquido tubular para cerca de 4,5, que é o limite mínimo do pH que pode ser atingido nos rins normais.

## A Combinação de Excesso de $H^+$ com Tampões Fosfato e Amônia no Túbulo Gera "Novo" $HCO_3^-$

Quando a quantidade de $H^+$ secretado para o líquido tubular é maior que a quantidade de $HCO_3^-$ filtrado, apenas pequena parte do $H^+$ em excesso pode ser excretada sob a forma iônica ($H^+$) na urina. A razão disso é que o pH mínimo da urina é de cerca de 4,5, correspondendo à concentração de $H^+$ de $10^{-4,5}$ mEq/L, ou 0,03 mEq/L. Assim, para cada litro de urina formada, um máximo de apenas 0,03 mEq de $H^+$ pode ser excretado. Para excretar 80 mEq de ácido não volátil, formado pelo metabolismo todos os dias, cerca de 2.667 litros de urina teriam de ser excretados se todo o $H^+$ permanecesse livre na solução.

A excreção de grandes quantidades de $H^+$ (às vezes, de até 500 mEq/dia) na urina é feita, basicamente, combinando-se o $H^+$ com tampões no líquido tubular. Os tampões mais importantes são o tampão fosfato e o tampão amônia. Existem outros sistemas-tampão fracos, como o do urato e o do citrato, mas são menos importantes.

Quando o $H^+$ é titulado no líquido tubular com $HCO_3^-$, isso resulta na reabsorção de um $HCO_3^-$ para cada $H^+$ secretado, como discutido anteriormente. Mas, quando ocorre excesso de $H^+$ na urina, ele se combina com outros tampões que não o $HCO_3^-$, resultando na geração de novo $HCO_3^-$ que também pode entrar no sangue. Assim, quando ocorre excesso de $H^+$ no líquido extracelular, os rins não só reabsorvem todo o $HCO_3^-$ filtrado, como também geram $HCO_3^-$, ajudando assim a repor o $HCO_3^-$ perdido do líquido extracelular na acidose. Nas próximas duas seções, discutiremos os mecanismos pelos quais os tampões fosfato e amônia contribuem para a geração de novo $HCO_3^-$.

### O Sistema-Tampão Fosfato Transporta o Excesso de $H^+$ para a Urina e Gera Novo $HCO_3^-$

O sistema-tampão fosfato é composto por $HPO_4^=$ e $H_2PO_4^-$. Ambos são concentrados no líquido tubular, porque a água é normalmente reabsorvida em maior grau que o fosfato pelos túbulos renais. Portanto, embora o fosfato não seja tampão de líquido extracelular importante, é muito mais eficiente como tampão no líquido tubular.

Outro fator que faz do fosfato tampão tubular importante é o fato de o pK desse sistema ser de cerca de 6,8. Sob condições normais, a urina é ligeiramente ácida, e o pH da urina fica próximo ao pK do sistema-tampão fosfato. Portanto, nos túbulos, o sistema-tampão fosfato normalmente funciona na sua faixa de pH mais efetiva.

A Figura 30-7 mostra a sequência de eventos pelos quais o $H^+$ é excretado em combinação com o tampão

fosfato e o mecanismo pelo qual o novo $HCO_3^-$ é acrescentado ao sangue. O processo de secreção de $H^+$ nos túbulos é o mesmo descrito antes. Enquanto houver excesso de $HCO_3^-$ no líquido tubular, grande parte do $H^+$ secretado combina-se com $HCO_3^-$. Entretanto, quando todo o $HCO_3^-$ tiver sido reabsorvido e não estiver mais disponível para combinar-se com $H^+$, qualquer excesso de $H^+$ pode se combinar com $HPO_4^=$ ou outros tampões tubulares. Depois que o $H^+$ se combina com $HPO_4^=$ para formar $H_2PO_4^-$, pode ser excretado como um sal de sódio ($NaH_2PO_4$), carreando $H^+$ em excesso.

Existe diferença importante entre essa sequência de excreção de $H^+$ e a discutida antes. Neste caso, o $HCO_3^-$ que é gerado na célula tubular e entra no sangue peritubular representa ganho efetivo de $HCO_3^-$ pelo sangue, em vez de simplesmente ser reposição do $HCO_3^-$ filtrado. *Portanto, sempre que um $H^+$ secretado no lúmen tubular se combinar com tampão que não o $HCO_3^-$, o efeito líquido é a adição de novo $HCO_3^-$ ao sangue.* Isso demonstra um dos mecanismos pelos quais os rins são capazes de recompor as reservas de $HCO_3^-$ do líquido extracelular.

Sob condições normais, grande parte do fosfato filtrado é reabsorvida e apenas cerca de 30 a 40 mEq/dia ficam disponíveis para tamponar $H^+$. Portanto, grande parte do tamponamento do $H^+$ em excesso no líquido tubular durante a acidose se dá por meio do sistema-tampão amônia.

## Excreção de $H^+$ em Excesso e Geração de Novo $HCO_3^-$ pelo Sistema-Tampão Amônia

O segundo sistema-tampão no líquido tubular, ainda mais importante em termos quantitativos do que o sistema-tampão fosfato, é composto pela amônia ($NH_3$) e pelo íon amônio ($NH_4^+$). O íon amônio é sintetizado a partir da glutamina, que se origina basicamente do metabolismo de aminoácidos no fígado. A glutamina liberada para os rins é transportada pelas células epiteliais dos túbulos proximais, do segmento ascendente espesso da alça de Henle e dos túbulos distais (Fig. 30-8). Uma vez dentro da célula, cada molécula de glutamina é metabolizada em séries de reações que no final formam dois $NH_4^+$ e dois $HCO_3^-$. O $NH_4^+$ é secretado para o lúmen tubular por mecanismo de contratransporte em troca de sódio, que é reabsorvido. O $HCO_3^-$ é transportado através da membrana basolateral em conjunto com o $Na^+$ reabsorvido para o líquido intersticial, e é captado pelos capilares peritubulares. Assim, para cada molécula de glutamina metabolizada no túbulo proximal, dois $NH_4^+$ são secretados na urina e dois $HCO_3^-$ são reabsorvidos no sangue. *O $HCO_3^-$, gerado por este processo, constitui novo bicarbonato.*

Nos túbulos coletores, a adição de $NH_4^+$ ao líquido tubular ocorre por mecanismo diferente (Fig. 30-9). Aqui, o $H^+$ é secretado pela membrana tubular para o lúmen, onde se combina com $NH_3$ para formar $NH_4^+$ que é então excretado. Os ductos coletores são permeáveis ao $NH_3$, que consegue se difundir facilmente para o lúmen tubular. Entretanto, a membrana luminal dessa parte dos túbulos é bem menos permeável ao $NH_4^+$; por conseguinte, uma vez o $H^+$ tenha reagido com $NH_3$ para formar $NH_4^+$, o $NH_4^+$ fica no lúmen e é eliminado na urina. *Para cada $NH_4^+$ excretado, um novo $HCO_3^-$ é gerado e adicionado ao sangue.*

**A Acidose Crônica Aumenta a Excreção de $NH_4^+$.** Um dos aspectos mais importantes do sistema-tampão amônio-amônia renal é estar sujeito ao controle fisiológico. O aumento da concentração de $H^+$ no líquido extracelular estimula o metabolismo renal da glutamina e, portanto, aumenta a formação de $NH_4^+$ e novo $HCO_3^-$ para serem usados no tamponamento de $H^+$; a queda na concentração de $H^+$ tem o efeito oposto.

Sob *condições normais*, a quantidade de $H^+$ eliminada pelo sistema-tampão amônia é responsável por cerca de 50% do ácido excretado e 50% do novo $HCO_3^-$ gerado pelos rins. Entretanto, na *acidose crônica*, a excreção de $NH_4^+$ pode aumentar para até 500 mEq/dia. *Portanto,*

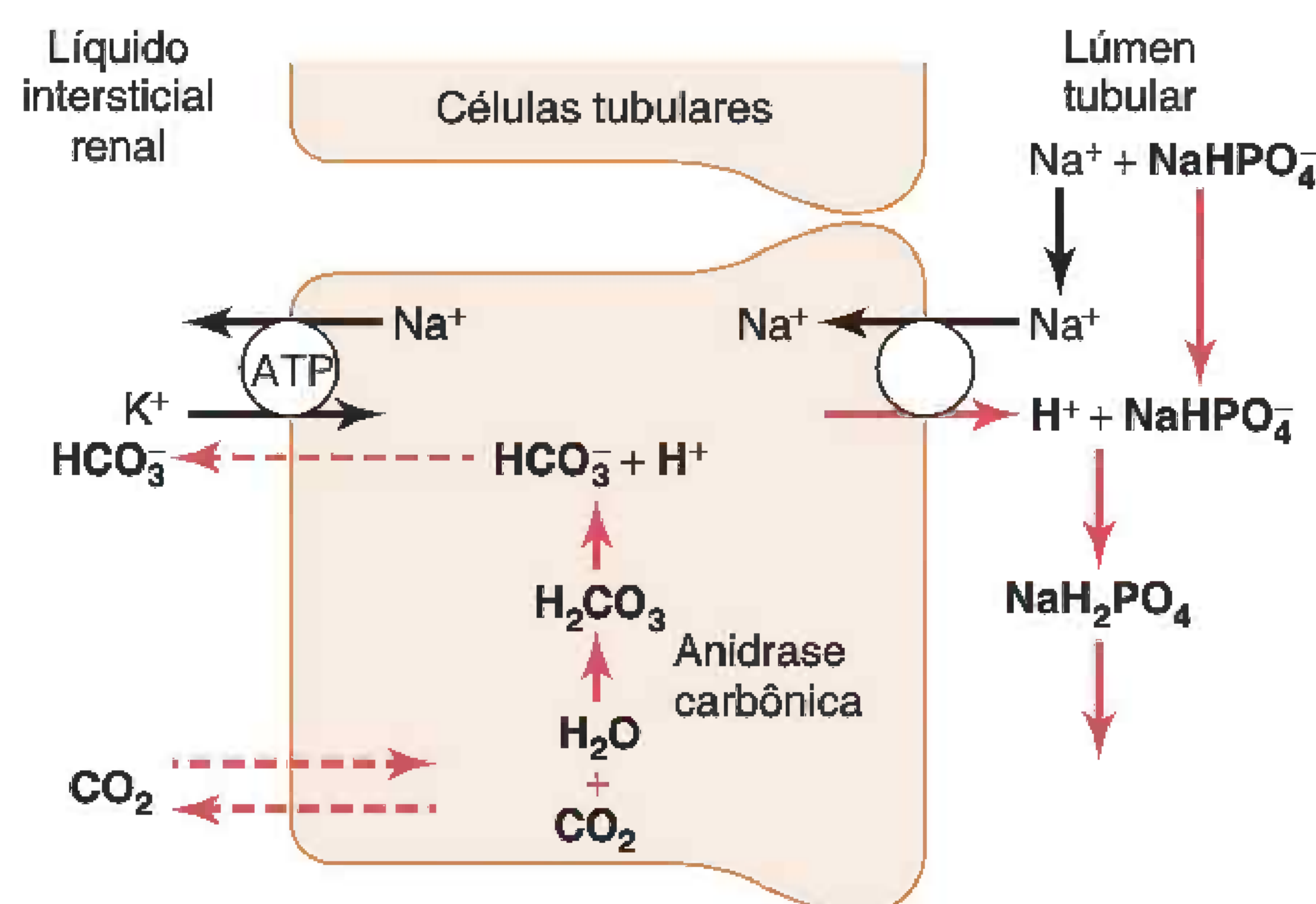



**Figura 30-7** Tamponamento dos $H^+$ secretados pelo fosfato ($NaHPO_4^-$) filtrado. Observe que novo íon bicarbonato vai para o sangue para cada $NaHPO_4^-$ que reage com um $H^+$ secretado.

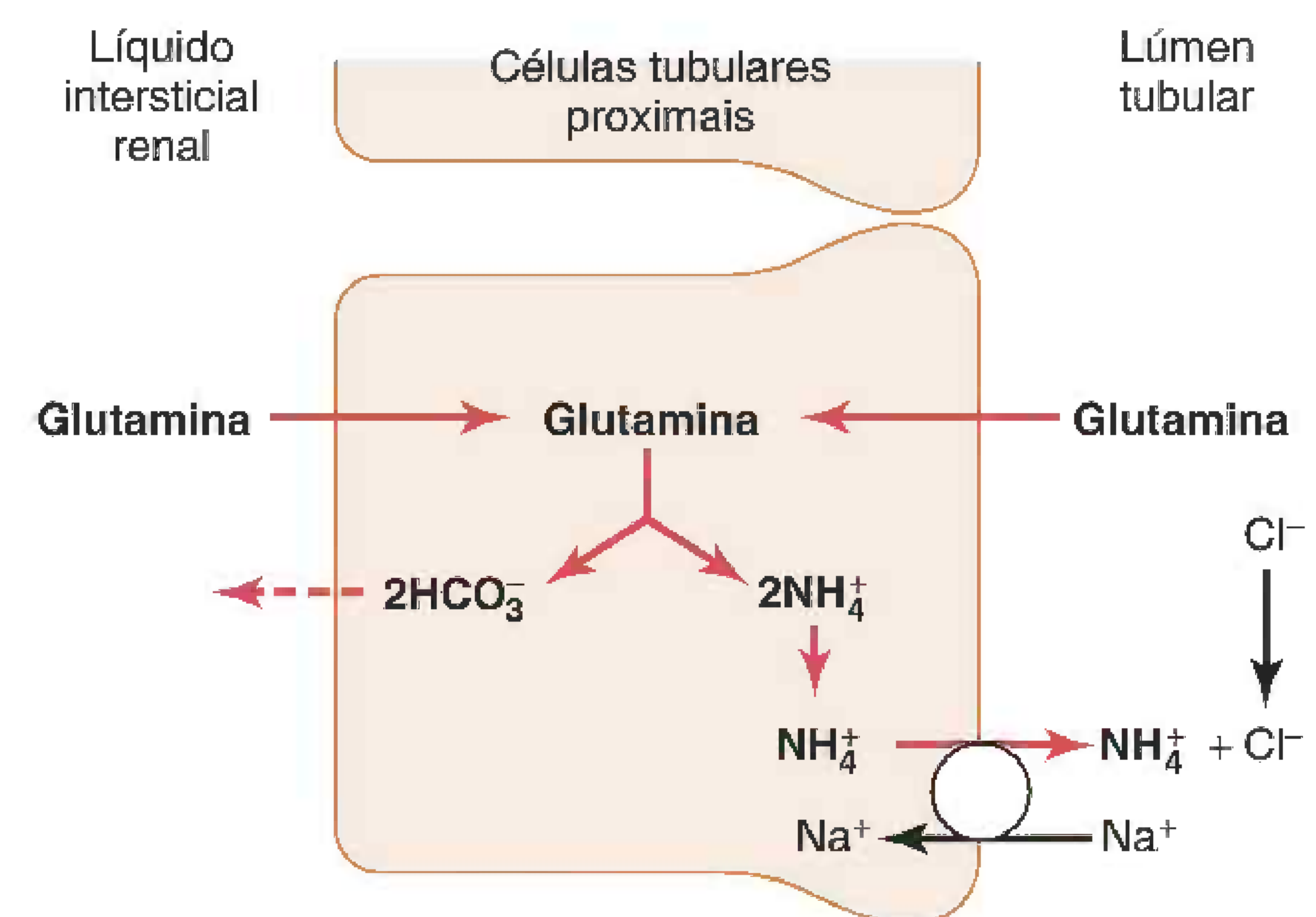



**Figura 30-8** Produção e secreção do íon amônio ($NH_4^+$) pelas células tubulares proximais. A glutamina é metabolizada na célula, gerando $NH_4^+$ e bicarbonato. O $NH_4^+$ é secretado para o lúmen pela bomba de sódio-$NH_4^+$. Para cada molécula de glutamina metabolizada, dois $NH_4^+$ são produzidos e secretados e dois $HCO_3^-$ retornam para o sangue.

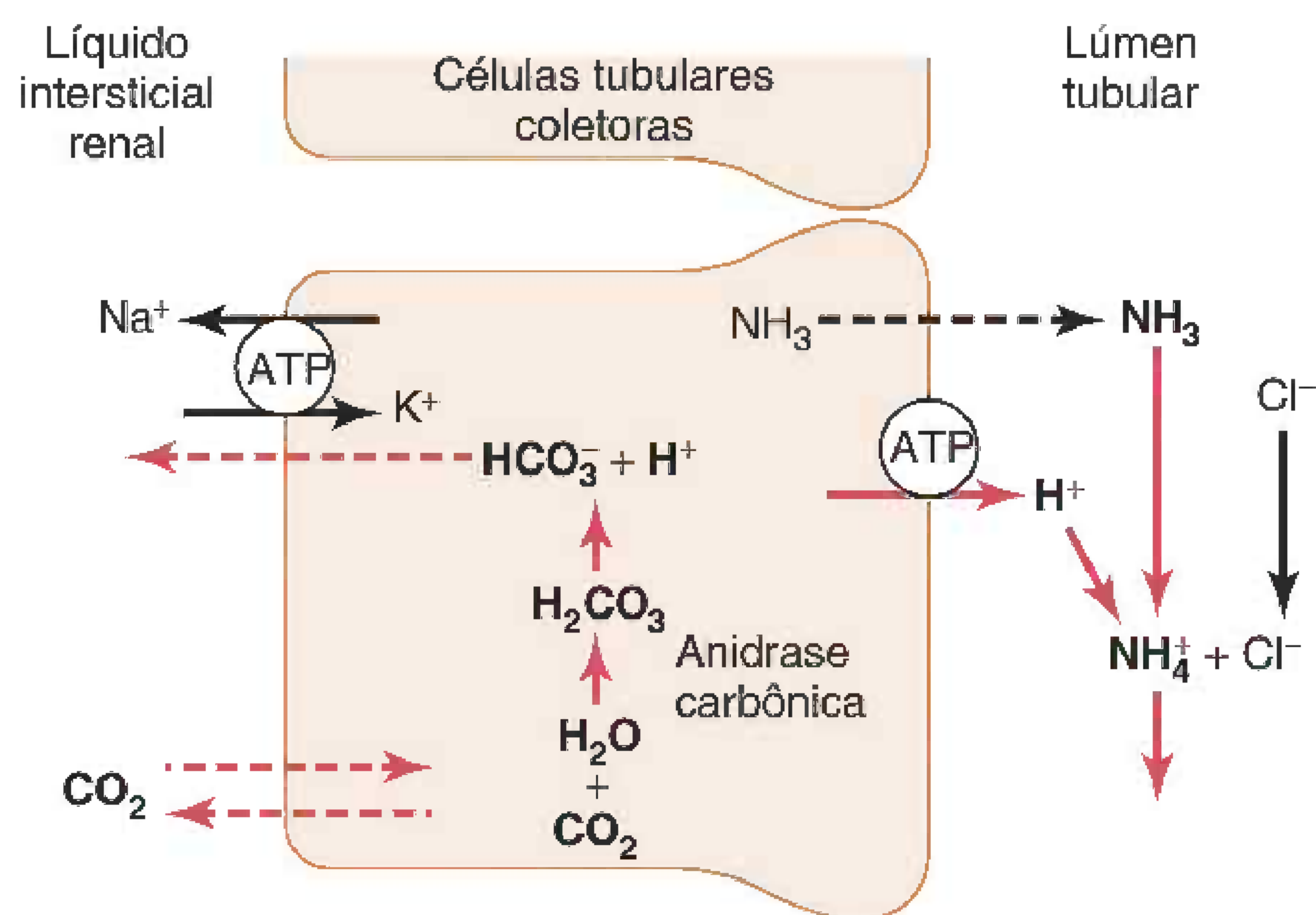



**Figura 30-9** Tamponamento da secreção do íon hidrogênio pela amônia ($NH_3$) nos túbulos coletores. A amônia se difunde do lúmen tubular, onde reage com os íons hidrogênio secretados, formando $NH_4^+$ que é então excretado. Para cada $NH_4^+$ excretado, novo $HCO_3^-$ é formado nas células tubulares. O novo bicarbonato vai para o sangue.

*na acidose crônica, o mecanismo dominante pelo qual o ácido é eliminado é a excreção de* $NH_4^+$. Isso também proporciona mecanismo importante para gerar novo bicarbonato durante a acidose crônica.

## Quantificando a Excreção Acidobásica Renal

Com base nos princípios discutidos anteriormente, podemos quantificar a excreção renal efetiva de ácido ou a adição ou eliminação efetiva de bicarbonato do sangue da seguinte maneira.

A *excreção de bicarbonato* é calculada como débito urinário multiplicado pela concentração urinária de $HCO_3^-$. Esse número indica quão rapidamente os rins estão removendo $HCO_3^-$ do sangue (que é o mesmo que acrescentar $H^+$ ao sangue). Na alcalose, a perda de $HCO_3^-$ ajuda a retornar o pH do plasma ao normal.

*A quantidade de novo* $HCO_3^-$ *acrescentada ao sangue*, a qualquer momento, é igual à quantidade de $H^+$ secretada restante no lúmen tubular com os tampões urinários não bicarbonato. Como discutido, as fontes primárias de tampões urinários não bicarbonato são $NH_4^+$ e fosfato. Portanto, a quantidade de $HCO_3^-$ acrescentada ao sangue (e $H^+$ excretado por $NH_4^+$) é calculada medindo-se a excreção de $NH_4^+$ (débito urinário multiplicado pela concentração urinária de $NH_4^+$).

O restante do tampão não bicarbonato e não $NH_4^+$ excretado na urina é medido determinando-se o valor conhecido como *ácido titulável*. A quantidade de ácido titulável na urina é medida titulando-se a urina com base forte como NaOH no pH de 7,4; o pH do plasma normal e o pH do filtrado glomerular. Essa titulação inverte os eventos ocorridos no lúmen tubular quando o líquido tubular foi titulado pelo $H^+$ secretado. Portanto, o número de miliequivalentes de NaOH necessário para retornar o pH urinário a 7,4 é igual ao número de miliequivalentes de $H^+$ adicionado ao líquido tubular que se combinou com o fosfato e outros tampões orgânicos. A medida do ácido titulável não inclui o $H^+$ em associação com $NH_4^+$, porque o pK da reação amônio-amônia é 9,2, e a titulação com NaOH no pH igual a 7,4 não remove $H^+$ de $NH_4^+$.

Assim, a *excreção efetiva de ácido* pelos rins pode ser avaliada como:

**Excreção efetiva de ácido = Excreção de $NH_4^+$ +**
**Ácido urinário titulável – Excreção de $HCO_3^-$**

A razão de subtrairmos a excreção de bicarbonato é que a perda de $HCO_3^-$ é igual à adição de $H^+$ ao sangue. Para manter o balanço acidobásico, a excreção efetiva de ácido deve ser igual à produção de ácido não volátil no corpo. Na acidose, a excreção efetiva de ácido aumenta bastante, principalmente por causa da excreção elevada de $NH_4^+$, removendo assim ácido do sangue. A excreção efetiva de ácido também é igual à adição efetiva de $HCO_3^-$ ao sangue. *Portanto, na acidose ocorre adição efetiva de* $HCO_3^-$ *de volta ao sangue enquanto mais* $NH_4^+$ *e ácido urinário titulável são excretados.*

Na alcalose, a excreção de ácido titulável e $NH_4^+$ cai a zero, enquanto a excreção de $HCO_3^-$ aumenta. *Portanto, na alcalose ocorre excreção efetiva negativa de ácido.* Isto significa que ocorre perda efetiva de $HCO_3^-$ no sangue (que é o mesmo que acrescentar $H^+$ ao sangue) e que nenhum $HCO_3^-$ é gerado pelos rins.

### Regulação da Secreção Tubular Renal de $H^+$

Como discutido antes, a secreção de $H^+$ pelo epitélio tubular é necessária tanto para reabsorção de $HCO_3^-$ como para a geração de novo $HCO_3^-$ associado à formação de ácido titulável. Por conseguinte, a secreção de $H^+$ deve ser cuidadosamente regulada para que os rins realizem de modo eficaz suas funções na homeostasia acidobásica. Sob condições normais, os túbulos renais devem secretar pelo menos $H^+$ suficiente para reabsorver quase todo o $HCO_3^-$ que é filtrado, e, ainda, $H^+$ suficiente para ser excretado como ácido titulável ou $NH_4^+$, o que efetivamente retira do líquido extracelular os ácidos não voláteis produzidos todos os dias pelo metabolismo.

Na alcalose, a secreção tubular de $H^+$ é reduzida o bastante para que ocorra reabsorção mínima de $HCO_3^-$, permitindo que os rins aumentem a excreção de $HCO_3^-$. Nessas condições, o ácido titulável e a amônia não são excretados porque não existe $H^+$ disponível para se combinar com tampões não bicarbonato; portanto, não há novo $HCO_3^-$ acrescentado à urina na alcalose. Durante a acidose, a secreção tubular de $H^+$ está aumentada o suficiente para reabsorver todo o $HCO_3^-$ filtrado com $H^+$ suficiente para excretar grandes quantidades de $NH_4^+$ e ácido titulável, contribuindo assim com grandes quantidades de novo $HCO_3^-$ para o líquido extracelular total do corpo. *Os estímulos mais importantes para aumentar a secreção de* $H^+$ *pelos túbulos na acidose são (1) aumento da* $P_{CO_2}$ *do líquido extracelular na acidose respiratória e (2)*

*aumento da concentração do $H^+$, no líquido extracelular (menor pH), na acidose respiratória ou metabólica.*

As células tubulares respondem diretamente ao aumento da $P_{CO_2}$ do sangue, como ocorre na acidose respiratória com aumento da secreção de $H^+$ da seguinte maneira: a $P_{CO_2}$ elevada aumenta a $P_{CO_2}$ das células tubulares, causando o aumento da formação de $H^+$ nessas células, o que por sua vez estimula a secreção de $H^+$. O segundo fator que estimula a secreção de $H^+$ é o aumento da concentração de $H^+$ do líquido extracelular (diminuição do pH).

Fator especial que pode aumentar a secreção de $H^+$, sob algumas condições fisiopatológicas, é a secreção excessiva de aldosterona. A aldosterona estimula a secreção de $H^+$ pelas células intercaladas do ducto coletor. Por conseguinte, a secreção excessiva de aldosterona, como ocorre na síndrome de Conn, pode aumentar a secreção de $H^+$ no líquido tubular e consequentemente aumentar as quantidades de $HCO_3^-$ adicionado reabsorvido para o sangue. Pacientes com secreção excessiva de aldosterona geralmente desenvolvem alcalose.

As células tubulares, em geral, respondem à queda da concentração de $H^+$ (alcalose) reduzindo a secreção de $H^+$. A diminuição da secreção de $H^+$ resulta da redução da $P_{CO_2}$ extracelular, como ocorre na alcalose respiratória, ou de queda da concentração de $H^+$ *per se*, como ocorre tanto na alcalose metabólica quanto na respiratória.

A Tabela 30-2 resume os principais fatores que influenciam a secreção de $H^+$ e a reabsorção de $HCO_3^-$. Alguns deles não estão diretamente relacionados à regulação do balanço acidobásico. Por exemplo, a secreção de $H^+$ é conjugada com a reabsorção de $Na^+$ pelo trocador de $Na^+$-$H^+$ no túbulo proximal e no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Portanto, os fatores que estimulam a reabsorção de $Na^+$, tais como a redução do volume do líquido extracelular, podem, também, aumentar secundariamente a secreção de $H^+$.

A depleção do volume do líquido extracelular estimula a reabsorção de sódio pelos túbulos renais e aumenta a secreção de $H^+$ e a reabsorção de $HCO_3^-$ por múltiplos mecanismos, incluindo (1) aumento dos níveis de angiotensina II que estimulam diretamente a atividade do trocador $Na^+$-$H^+$ no túbulos renais e (2) aumento dos níveis de aldosterona que estimulam a secreção de $H^+$ pelas células intercaladas dos túbulos coletores corticais. Portanto, a depleção do volume do líquido extracelular tende a causar alcalose devido à excessiva secreção de $H^+$ e de reabsorção de $HCO_3^-$.

Variações da concentração plasmática de potássio podem também influenciar a secreção de $H^+$, com a hipocalemia estimulando e hipercalemia inibindo a secreção de $H^+$ no túbulo proximal. Redução da concentração plasmática de potássio tende a aumentar a concentração de $H^+$ nas células tubulares renais, o que por sua vez estimula a secreção de $H^+$ e a reabsorção de $HCO_3^-$ e leva à alcalose. A hipercalemia diminui a secreção de $H^+$ e a reabsorção de $HCO_3^-$ e tende a causar acidose.

**Tabela 30-2** Fatores Que Aumentam ou Diminuem a Secreção de $H^+$ e a Reabsorção de $HCO_3^-$ pelos Túbulos Renais

| Aumentam a Secreção de $H^+$ e a Reabsorção de $HCO_3^-$ | Diminuem a Secreção de $H^+$ e a Reabsorção de $HCO_3^-$ |
|---|---|
| ↑ $P_{CO_2}$ | ↓ $P_{CO_2}$ |
| ↑ $H^+$, ↓ $HCO_3^-$ | ↓ $H^+$, ↑ $HCO_3^-$ |
| ↓ Volume do líquido extracelular | ↑ Volume do líquido extracelular |
| ↑ Angiotensina II | ↓ Angiotensina II |
| ↑ Aldosterona | ↓ Aldosterona |
| Hipocalemia | Hipercalemia |

## Correção Renal da Acidose — Maior Excreção de $H^+$ e Adição de $HCO_3^-$ ao Líquido Extracelular

Agora que já descrevemos o mecanismo pelo qual os rins secretam $H^+$ e reabsorvem $HCO_3^-$, podemos explicar como os rins reajustam o pH do líquido extracelular quando ocorrem anormalidades.

Consultando a Equação 8, a Equação de Henderson-Hasselbalch, podemos ver que a acidose ocorre quando a proporção de $HCO_3^-$ para $CO_2$ no líquido extracelular diminui, reduzindo assim o pH. Se esta razão diminui devido a uma queda em $HCO_3^-$, a acidose é denominada *acidose metabólica*. Se o pH cai por causa de um aumento na $P_{CO_2}$, a acidose é denominada *acidose respiratória*.

### A Acidose Diminui a Proporção de $HCO_3^-/H^+$ no Líquido Tubular Renal

Tanto a acidose respiratória quanto a metabólica causam uma diminuição na proporção de $HCO_3^-$ para $H^+$ no líquido tubular renal. Como consequência, ocorre excesso de $H^+$ nos túbulos renais, causando reabsorção completa de $HCO_3^-$ e ainda deixando $H^+$ disponível para combinar-se com os tampões $NH_4^+$ e $HPO_4^=$ na urina. Assim, na acidose, os rins reabsorvem todo o $HCO_3^-$ filtrado e contribuem para a formação de novo $HCO_3^-$ através da formação de $NH_4^+$ e ácido titulável.

*Na acidose metabólica, ocorre excesso de $H^+$ em relação a $HCO_3^-$ no líquido tubular basicamente devido à menor filtração de $HCO_3^-$.* A diminuição da filtração de $HCO_3^-$ é causada principalmente por uma queda na concentração de $HCO_3^-$ do líquido extracelular.

Na acidose respiratória, o excesso de $H^+$ no líquido tubular deve-se principalmente ao aumento na $P_{CO_2}$ do líquido extracelular, que estimula a secreção de $H^+$.

Como discutimos antes, na acidose crônica, independentemente de ser metabólica ou respiratória, ocorre aumento da produção de $NH_4^+$ que contribui ainda mais para a excreção de $H^+$ e adição de novo $HCO_3^-$ ao líquido extracelular. Com acidose crônica grave, até 500 mEq/dia

de $H^+$ podem ser excretados na urina, principalmente na forma de $NH_4^+$; isto por sua vez contribui com até 500 mEq/dia de novo $HCO_3^-$ que é acrescentado ao sangue.

Dessa forma, na acidose crônica, a secreção aumentada de $H^+$ pelos túbulos ajuda a eliminar o excesso de $H^+$ do corpo e aumenta a quantidade de $HCO_3^-$ no líquido extracelular. Isso aumenta a fração de $HCO_3^-$ do sistema-tampão bicarbonato que, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, aumenta o pH extracelular e contribui para a correção da acidose. Se a acidose for mediada metabolicamente, a compensação adicional pelos pulmões causa redução da $P_{CO_2}$, contribuindo adicionalmente para a correção da acidose.

A Tabela 30-3 resume as características associadas à acidose metabólica e à respiratória, bem como da alcalose metabólica e respiratória que serão discutidas na próxima seção. Observe que na *acidose respiratória* ocorre aumento da concentração de $H^+$ (redução do pH) do líquido extracelular e aumento da $P_{CO_2}$, a causa inicial da acidose. *A resposta compensatória é aumento do $HCO_3^-$ do plasma, causado pela adição de novo $HCO_3^-$ ao líquido extracelular pelos rins.* O aumento do $HCO_3^-$ compensa o aumento na $P_{CO_2}$, contribuindo assim para o retorno do pH plasmático ao normal.

Na *acidose metabólica*, também ocorre diminuição do pH e aumento da concentração de $H^+$ no líquido extracelular. Entretanto, neste caso, a anormalidade primária é uma diminuição do $HCO_3^-$ plasmático. *As compensações primárias incluem aumento na taxa de ventilação, que reduz a $P_{CO_2}$, e compensação renal, que, ao acrescentar novo bicarbonato ao líquido extracelular, contribui para minimizar a queda inicial na concentração de $HCO_3^-$ extracelular.*

## Correção Renal da Alcalose — Diminuição da Secreção Tubular de $H^+$ e Aumento da Excreção de $HCO_3^-$

As respostas compensatórias à alcalose são basicamente opostas às que ocorrem na acidose. Na alcalose, a proporção de $HCO_3^-$ para $CO_2$ no líquido extracelular aumenta, causando uma elevação no pH (uma queda na concentração de $H^+$), conforme evidenciado na equação de Henderson-Hasselbalch.

### A Alcalose Aumenta a Proporção de $HCO_3^-/H^+$ no Líquido Tubular Renal

Independentemente de a alcalose ser causada por anormalidades metabólicas ou respiratórias, ela ocorre por aumento da proporção de $HCO_3^-$ para $H^+$ no líquido tubular renal. O efeito resultante é excesso de $HCO_3^-$ que não pode ser reabsorvido pelos túbulos e é portanto excretado na urina. Assim, na alcalose, o $HCO_3^-$ é removido do líquido extracelular por excreção renal, o que faz o mesmo efeito de se acrescentar $H^+$ ao líquido extracelular. Isso contribui para o retorno da concentração de $H^+$ e do pH ao normal.

A Tabela 30-3 mostra as características gerais da alcalose respiratória e metabólica. Na *alcalose respiratória*, ocorre aumento no pH do líquido extracelular e queda da concentração de $H^+$. *A causa da alcalose é a diminuição da $P_{CO_2}$ plasmática causada por hiperventilação.* A redução da $P_{CO_2}$ gera queda da secreção de $H^+$ pelos túbulos renais. A diminuição da secreção de $H^+$ reduz a quantidade de $H^+$ no líquido tubular renal. Consequentemente, não existe $H^+$ suficiente para reagir com todo o $HCO_3^-$ filtrado. Por conseguinte, o $HCO_3^-$ que não reage com o $H^+$ não é reabsorvido e é excretado na urina, resultando em redução da concentração plasmática de $HCO_3^-$ e correção da alcalose. *Portanto, a resposta compensatória à redução primária da $P_{CO_2}$ na alcalose respiratória é a redução na concentração plasmática de $HCO_3^-$ pela maior excreção de $HCO_3^-$.*

Na *alcalose metabólica*, ocorre aumento do pH plasmático e redução da concentração de $H^+$. *A causa da alcalose metabólica, entretanto, é o aumento da concentração de $HCO_3^-$ no líquido extracelular.* Isso é parcialmente compensado por redução da frequência respiratória, o que aumenta a $P_{CO_2}$ e contribui para retornar o pH do líquido extracelular ao normal. Além disso, o aumento da concentração de $HCO_3^-$ no líquido extracelular leva a aumento da carga filtrada de $HCO_3^-$, que por sua vez gera excesso de $HCO_3^-$ em relação ao $H^+$ secretado no líquido tubular renal. O excesso de $HCO_3^-$ no líquido tubular não pode ser reabsorvido porque não existe $H^+$ para reagir e então é excretado na urina. *Na alcalose metabólica, as compensações primárias são diminuição da ventilação, o que aumenta a $P_{CO_2}$, e maior excreção renal de $HCO_3^-$, que contribui para compensar o aumento inicial da concentração de $HCO_3^-$ no líquido extracelular.*

**Tabela 30-3** Características dos Distúrbios Acidobásicos Primários

| | pH | $H^+$ | $P_{CO_2}$ | $HCO_3^-$ |
|---|---|---|---|---|
| Normal | 7,4 | 40 mEq/L | 40 mmHg | 24 mEq/L |
| Acidose respiratória | ↓ | ↑ | ↑↑ | ↑ |
| Alcalose respiratória | ↑ | ↓ | ↓↓ | ↓ |
| Acidose metabólica | ↓ | ↑ | ↓ | ↓↓ |
| Alcalose metabólica | ↑ | ↓ | ↑ | ↑↑ |

O evento primário está indicado pelas setas duplas (↑↑ ou ↓↓). Observe que distúrbios acidobásicos respiratórios são iniciados por aumento ou diminuição na $P_{CO_2}$, enquanto distúrbios metabólicos são iniciados por aumento ou diminuição no $HCO_3^-$.

## Causas Clínicas dos Distúrbios Acidobásicos

### A Acidose Respiratória Resulta de Ventilação Diminuída e $Pco_2$ Aumentada

A partir da discussão prévia, fica claro que qualquer fator que diminua a ventilação pulmonar aumenta também a $Pco_2$ do líquido extracelular, causando aumento da concentração de $H_2CO_3$ e $H^+$, resultando assim em acidose. Quando a acidose é causada por anormalidade na respiração, é denominada *acidose respiratória.*

A acidose respiratória pode ser consequência de condições patológicas que comprometem os centros respiratórios ou que diminuem a capacidade de os pulmões eliminarem $CO_2$. Por exemplo, danos ao centro respiratório, no bulbo, podem levar à acidose respiratória. Além disso, a obstrução das vias aéreas do trato respiratório, pneumonia, enfisema ou diminuição da área de superfície da membrana pulmonar, bem como qualquer fator que interfira na troca de gases entre o sangue e o ar alveolar, podem causar acidose respiratória.

Na acidose respiratória, as respostas compensatórias disponíveis são (1) os tampões dos líquidos corporais e (2) os rins, que necessitam de vários dias para compensar o distúrbio.

### A Alcalose Respiratória Resulta de Ventilação Aumentada e $Pco_2$ Diminuída

A alcalose respiratória é causada por ventilação pulmonar excessiva. Raramente ocorre por condição fisiopatológica. Todavia, a psiconeurose ocasionalmente pode aumentar a frequência respiratória (e a ventilação) até grau que leva à alcalose.

Ocorre tipo fisiológico de alcalose respiratória quando a pessoa está em altitude elevada. O ar com oxigênio reduzido estimula a respiração, causando perda excessiva de $CO_2$ e desenvolvimento de alcalose respiratória branda. Mais uma vez, os principais mecanismos compensatórios são os tampões químicos dos líquidos corporais e a capacidade dos rins de aumentar a excreção de $HCO_3^-$.

### A Acidose Metabólica Resulta de Menor Concentração de $HCO_3^-$ no Líquido Extracelular

O termo *acidose metabólica* refere-se a todos os outros tipos de acidose, além da causada por excesso de $CO_2$ nos líquidos corporais. A acidose metabólica pode ter origem em diversas causas gerais: (1) deficiência na excreção renal dos ácidos normalmente formados no corpo, (2) formação de quantidades excessivas de ácidos metabólicos no corpo, (3) adição de ácidos metabólicos ao corpo por ingestão ou infusão parenteral e (4) perda de base pelos líquidos corporais, que tem o mesmo efeito que acrescentar ácido aos líquidos corporais. Algumas condições específicas que causam acidose metabólica são as seguintes.

**Acidose Tubular Renal.** Esse tipo de acidose resulta de defeito na secreção renal de $H^+$ ou na reabsorção de $HCO_3^-$ ou de ambos. Esses distúrbios são geralmente de dois tipos: (1) comprometimento da reabsorção tubular renal de $HCO_3^-$, causando perda de $HCO_3^-$ na urina ou (2) incapacidade do mecanismo secretório de $H^+$ dos túbulos renais em estabelecer a urina ácida normal, causando excreção de urina alcalina. Nesses casos, menor quantidade de ácido titulável e de $NH_4^+$ é excretada, de modo que ocorre acúmulo efetivo de ácido nos líquidos corporais. Algumas causas de acidose tubular renal incluem a insuficiência renal crônica, a secreção insuficiente de aldosterona (doença de Addison) e diversos distúrbios adquiridos e hereditários que afetam a função tubular, como a síndrome de Fanconi (Cap. 31).

**Diarreia.** A diarreia grave é provavelmente a causa mais frequente de acidose metabólica. *A causa dessa acidose é a perda de grandes quantidades de bicarbonato de sódio nas fezes.* As secreções gastrointestinais contêm normalmente grandes quantidades de bicarbonato, e a diarreia resulta na perda de $HCO_3^-$ pelo corpo, efeito similar ao de perder grandes quantidades de bicarbonato na urina. Essa forma de acidose metabólica pode ser particularmente grave e pode levar ao óbito, especialmente em crianças.

**Vômito de Conteúdos Intestinais.** O vômito do conteúdo gástrico, por si só, causa perda de ácido e tendência à alcalose, já que as secreções gástricas são extremamente ácidas. Entretanto, o vômito de grande quantidade de conteúdo intestinal resulta em acidose metabólica, do mesmo modo que a diarreia causa acidose.

**Diabetes Melito.** O diabetes melito é causado pela falta de secreção de insulina pelo pâncreas (diabetes tipo I) ou pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina (diabetes tipo II). Nos dois casos, como o efeito da insulina é insuficiente, os tecidos não terão glicose suficiente para o metabolismo. Em vez disso, algumas gorduras são degradadas a ácido acetoacético que é utilizado como fonte de energia pelas células, no lugar da glicose. No diabetes melito grave, os níveis sanguíneos de ácido acetoacético podem aumentar muito, causando acidose metabólica grave. Em consequência da acidose, grande quantidade de ácido é eliminada na urina, às vezes até 500 mmol/dia.

**Ingestão de Ácidos.** Raramente, grande quantidade de ácidos é ingerida na alimentação normal. Entretanto, a acidose metabólica grave resulta ocasionalmente da ingestão de determinados venenos ácidos. Alguns deles incluem o acetilsalicílico (aspirina) e o metanol (que forma ácido fórmico ao ser metabolizado).

**Insuficiência Renal Crônica.** Quando a função renal decai acentuadamente, ocorre acúmulo dos ânions de ácidos fracos nos líquidos corporais que não estão sendo excretados pelos rins. Além disso, a redução da filtração glomerular reduz a excreção de fosfatos e de $NH_4^+$, o que reduz a quantidade de $HCO_3^-$ que retorna aos líquidos corporais. Assim, a insuficiência renal crônica pode estar associada à acidose metabólica grave.

### A Alcalose Metabólica Resulta da Maior Concentração de $HCO_3^-$ no Líquido Extracelular

Quando ocorre excesso de retenção de $HCO_3^-$ ou de perda de $H^+$ pelo corpo, aparece a alcalose metabólica, que não é condição tão comum quanto a acidose metabólica, mas algumas de suas causas são descritas a seguir.

**Administração de Diuréticos (Exceto os Inibidores da Anidrase Carbônica).** Todos os diuréticos causam aumento do fluxo de líquido pelos túbulos, geralmente aumentando o fluxo nos túbulos distais e coletores. Por conseguinte, ocorre maior reabsorção de $Na^+$ nessas partes dos néfrons. Como aí a reabsorção de sódio é acoplada à secreção de $H^+$, a reabsorção mais intensa de sódio também leva ao aumento da secreção de $H^+$ e da reabsorção de bicarbonato. Essas alterações levam ao desenvolvimento de alcalose, caracterizada por maior concentração de bicarbonato no líquido extracelular.

**Excesso de Aldosterona.** Quando grande quantidade de aldosterona é secretada pelas glândulas adrenais, desenvolve-se alcalose metabólica branda. Como discutido, a aldosterona promove a extensa reabsorção de $Na^+$ nos túbulos distais e coletores, estimulando também a secreção de $H^+$ pelas células intercaladas dos túbulos coletores. Essa maior secreção de $H^+$ leva à sua maior excreção pelos rins e portanto à alcalose metabólica.

**Vômito do Conteúdo Gástrico.** O vômito do conteúdo gástrico, por si só, sem haver vômito do conteúdo gastrointestinal inferior, causa perda do HCl secretado pela mucosa gástrica. Isso resulta em perda de ácido do líquido extracelular e desenvolvimento de alcalose metabólica. Esse tipo de alcalose ocorre especialmente em recém-nascidos com obstrução pilórica causada por hipertrofia muscular do esfíncter pilórico.

**Ingestão de Agentes Alcalinos.** Causa comum de alcalose metabólica é a ingestão de agentes alcalinos, como bicarbonato de sódio, para o tratamento de gastrite ou úlcera péptica.

## Tratamento da Acidose ou da Alcalose

O melhor tratamento para a acidose ou a alcalose é corrigir a condição que causou a anormalidade. É algo muitas vezes difícil especialmente em doenças crônicas que causam comprometimento da função pulmonar ou insuficiência renal. Nessas circunstâncias, diversos agentes podem ser usados para neutralizar o excesso de ácido ou base no líquido extracelular.

Para neutralizar o excesso de ácido, grandes quantidades de *bicarbonato de sódio* podem ser ingeridas. O bicarbonato de sódio é absorvido pelo trato gastrointestinal para o sangue e aumenta a fração de $HCO_3^-$ do sistema-tampão bicarbonato, aumentando o pH. O bicarbonato de sódio pode ainda ser administrado por via intravenosa, mas, devido aos efeitos fisiológicos potencialmente perigosos desse tratamento, outras substâncias em geral são usadas em seu lugar, como, por exemplo, o *lactato de sódio* e o *gluconato de sódio*. As porções lactato e gluconato das moléculas são metabolizadas no corpo, deixando o sódio do líquido extracelular na forma de bicarbonato de sódio e, assim, aumentando o pH.

Para o tratamento da alcalose, pode-se administrar *cloreto de amônio* por via oral. Quando o cloreto de amônio é absorvido pelo sangue, a porção amônia é convertida pelo fígado em ureia. Essa reação libera HCl que prontamente reage com os tampões dos líquidos corporais, alterando a concentração de $H^+$ na direção ácida (diminuição do pH). O cloreto de amônio pode ser administrado por via intravenosa, mas o $NH_4^+$ é muito tóxico e esse procedimento pode ser perigoso. Outra substância usada ocasionalmente é o *monocloridrato de lisina*.

## Medidas Clínicas de Análise dos Distúrbios Acidobásicos

A terapia apropriada dos distúrbios acidobásicos requer o diagnóstico adequado. Os distúrbios acidobásicos simples, descritos antes, podem ser diagnosticados pela análise de três medidas, em amostra do sangue arterial: pH, concentração plasmática de bicarbonato e $P_{CO_2}$.

O diagnóstico dos distúrbios acidobásicos simples envolve várias etapas, como mostrado na Figura 30-10. Examinando-se o pH, é possível determinar se o distúrbio é acidose ou alcalose. O pH inferior a 7,4 indica acidose, enquanto o pH acima de 7,4 indica alcalose.

A segunda etapa é medir a $P_{CO_2}$ e a concentração plasmática de $HCO_3^-$. O valor normal da $P_{CO_2}$ é cerca de 40 mmHg, e de $HCO_3^-$, 24 mEq/L. Se o distúrbio tiver sido caracterizado como acidose e a $P_{CO_2}$ plasmática estiver elevada, deve haver componente respiratório na acidose. Após a compensação renal, a concentração plasmática de $HCO_3^-$ na acidose respiratória tenderia a aumentar para valores acima do normal. *Portanto, os valores esperados de acidose respiratória simples seriam pH plasmático reduzido, $P_{CO_2}$ elevada e maior concentração plasmática de $HCO_3^-$, após a compensação parcial renal.*

Na acidose metabólica ocorre também redução do pH plasmático. Entretanto, com a acidose metabólica, a anormalidade primária é a queda da concentração plasmática de $HCO_3^-$. Portanto, se pH baixo estiver associado à concentração reduzida de $HCO_3^-$, deve haver componente metabólico na acidose. Na acidose metabólica simples, a $P_{CO_2}$ está reduzida devido à compensação parcial respiratória em contraste com a acidose respiratória, na qual a $P_{CO_2}$ está elevada. *Assim, na acidose metabólica simples, a expectativa seria encontrarmos pH baixo, concentração plasmática de $HCO_3^-$ baixa e redução da $P_{CO_2}$ após a compensação parcial respiratória.*

Os procedimentos para categorizar os tipos de alcalose envolvem as mesmas etapas básicas. Primeiro, alcalose implica que ocorre aumento do pH plasmático. Se o aumento do pH estiver associado à redução da $P_{CO_2}$, deve haver componente respiratório na alcalose. Se o aumento do pH estiver associado ao maior $HCO_3^-$, deve haver componente metabólico na alcalose. *Portanto, na alcalose respiratória sim-*

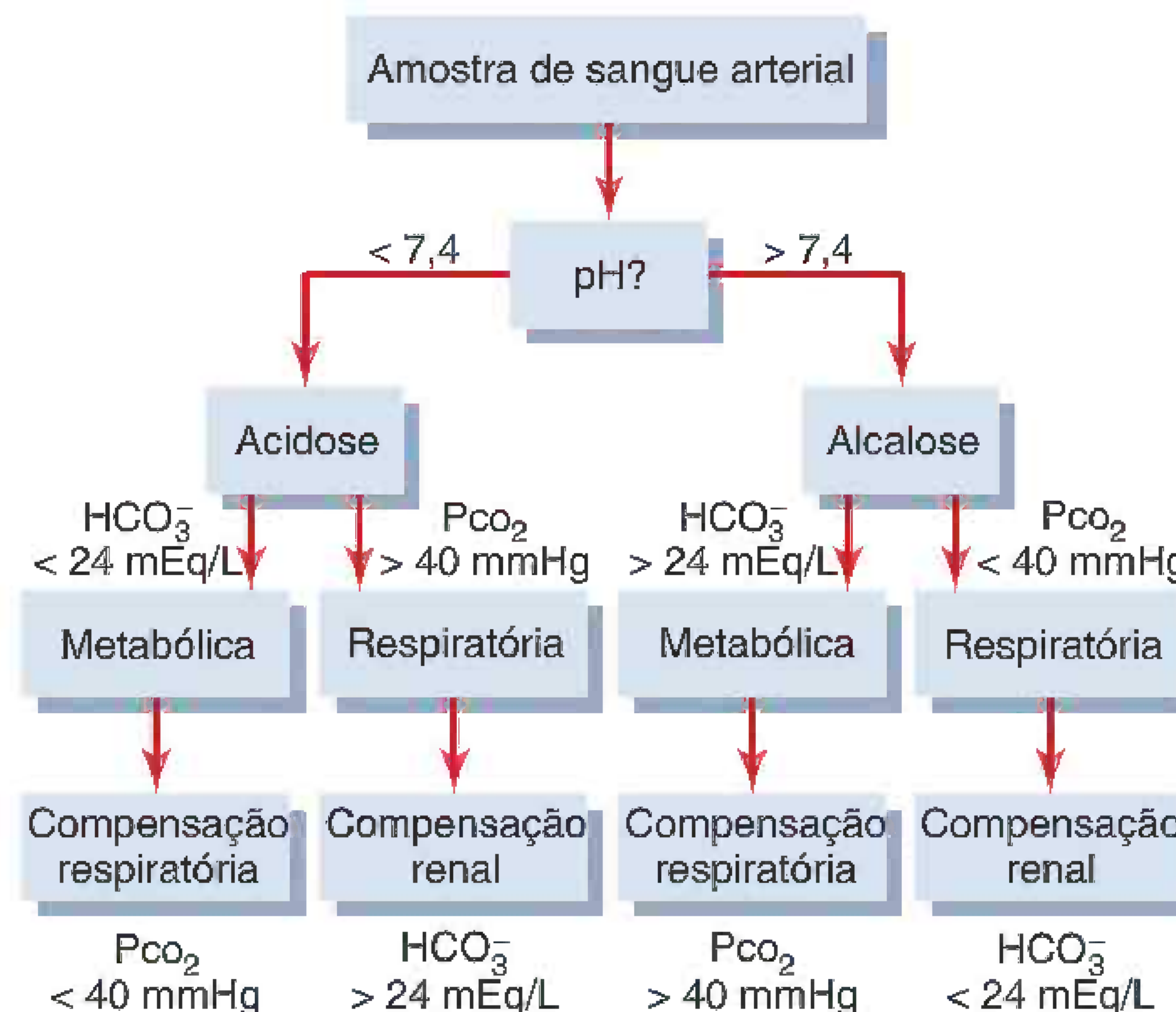



**Figura 30-10** Análise de distúrbios acidobásicos simples. Se as respostas compensatórias forem muito diferentes das mostradas na parte inferior da figura, deve-se suspeitar de distúrbio acidobásico misto.

*ples, a expectativa seria encontrarmos pH elevado, $P_{CO_2}$ reduzida e menor concentração plasmática de $HCO_3^-$. Na alcalose metabólica simples, a expectativa seria encontrar pH elevado, maior concentração plasmática de $HCO_3^-$ e $P_{CO_2}$ elevada.*

**Distúrbios Acidobásicos Complexos e Uso de Nomograma Acidobásico para o Diagnóstico**

Em alguns casos, os distúrbios acidobásicos não são acompanhados por respostas compensatórias apropriadas. Quando isso ocorre, a anormalidade é considerada como *distúrbio acidobásico misto*. Isto significa que existem duas ou mais causas subjacentes para o distúrbio acidobásico. Por exemplo, paciente com pH plasmático baixo seria categorizado como acidótico. Se o distúrbio for mediado metabolicamente, seria também acompanhado por concentração plasmática de $HCO_3^-$ baixa e, após a compensação respiratória apropriada, $P_{CO_2}$ baixa. Entretanto, se o pH plasmático baixo e a concentração de $HCO_3^-$ baixa estiverem associados à $P_{CO_2}$ elevada, suspeitaríamos de componente respiratório na acidose, bem como componente metabólico. Portanto, esse distúrbio seria categorizado como acidose mista. Isso poderia ocorrer, por exemplo, em paciente acometido por perda aguda de $HCO_3^-$ pelo trato gastrointestinal, devido à diarreia (acidose metabólica) e ao enfisema (acidose respiratória).

Maneira conveniente de diagnosticar distúrbios acidobásicos é o uso do nomograma acidobásico, ilustrado na Figura 30-11. Esse diagrama pode ser usado para determinar o tipo de acidose ou de alcalose, bem como sua gravidade. Nesse diagrama acidobásico, os valores do pH, da concentração de $HCO_3^-$ e da $P_{CO_2}$ se cruzam de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch. O círculo central aberto mostra os valores normais e os desvios na faixa que ainda podem ser considerados normais. As áreas sombreadas do diagrama mostram os limites de confiança de 95% das compensações normais dos distúrbios metabólicos e respiratórios simples.

Ao usar esse diagrama, deve-se assumir que houve tempo suficiente para haver resposta compensatória completa, cerca de 6 a 12 horas, para a compensação ventilatória nos distúrbios metabólicos primários, e 3 a 5 dias para compensações metabólicas nos distúrbios respiratórios primários. Se um valor estiver dentro da área sombreada, isto sugere que ocorre distúrbio acidobásico simples. Por outro lado, se os valores de pH, bicarbonato ou $P_{CO_2}$ estiverem fora da área sombreada, isso sugere que pode haver distúrbio acidobásico misto.

É importante levar em conta que valor acidobásico, dentro da área sombreada, *nem sempre* significa que existe distúrbio acidobásico simples. Considerando-se tal reserva, os diagramas acidobásicos podem ser usados como modo rápido de determinar o tipo específico e a gravidade do distúrbio acidobásico.

Por exemplo, assumindo-se que o plasma arterial do paciente gera os seguintes valores: pH 7,30, concentração plasmática de $HCO_3^-$ 12,0 mEq/L, e $P_{CO_2}$ plasmática 25 mmHg, poderíamos ver no diagrama que isso representa acidose metabólica simples, com compensação respiratória apropriada que reduz a $P_{CO_2}$ do seu limite normal de 40 mmHg para 25 mmHg.

Outro exemplo seria o de um paciente com os seguintes valores: pH 7,15, concentração plasmática de $HCO_3^-$ 7 mEq/L, e $P_{CO_2}$ plasmática 50 mmHg. Nesse exemplo, o paciente encontra-se em acidose e parece haver componente metabólico, porque a concentração plasmática de $HCO_3^-$

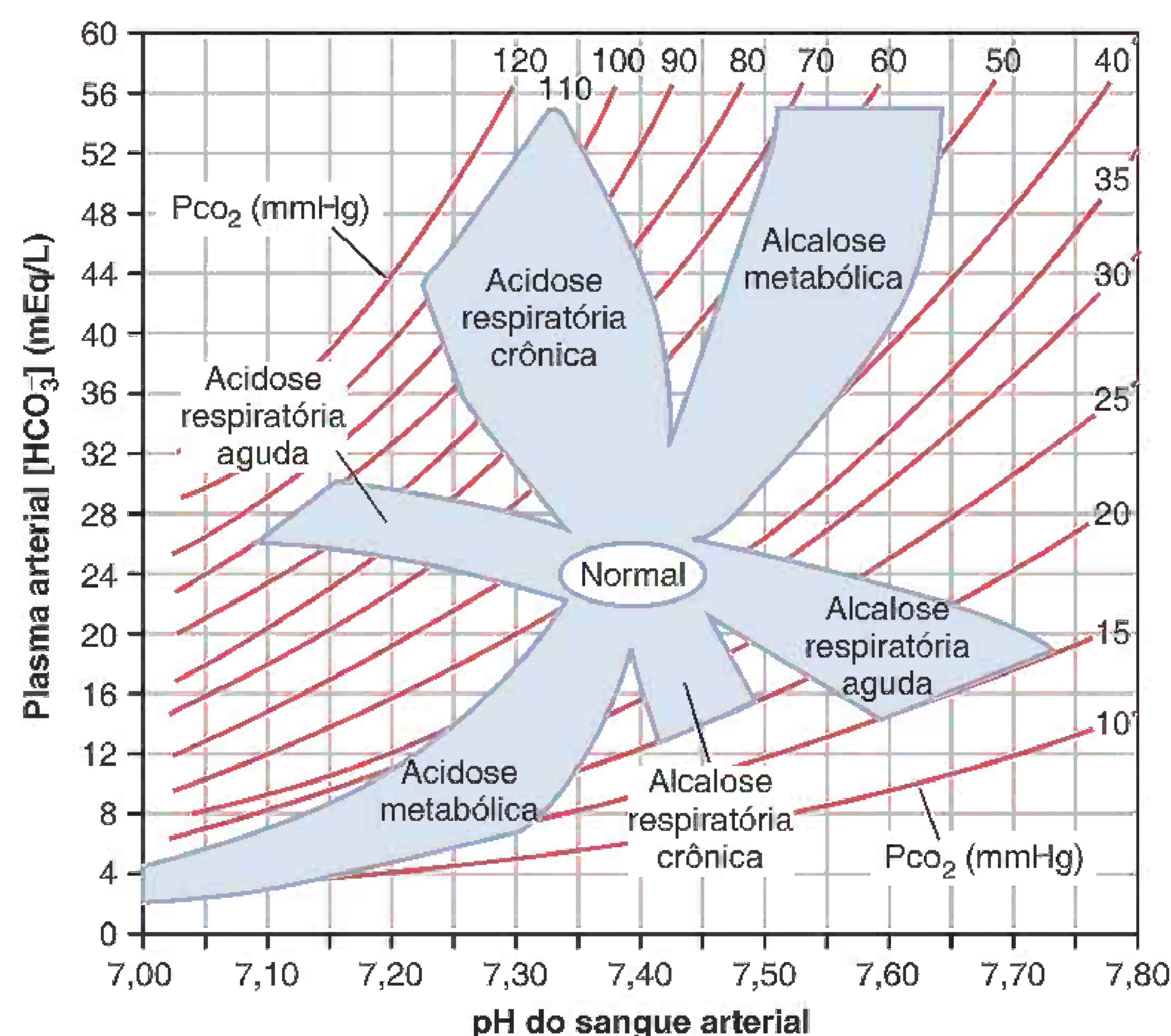



**Figura 30-11** Nomograma acidobásico mostrando os valores do pH do sangue arterial, concentração de $HCO_3^-$ arterial plasmático e $P_{CO_2}$. O círculo central aberto mostra os limites aproximados do estado acidobásico em indivíduos normais. As áreas sombreadas no nomograma mostram os limites aproximados das compensações normais dos distúrbios metabólicos e respiratórios simples. No caso de valores fora das áreas sombreadas, deve-se suspeitar de distúrbio acidobásico misto. (Adaptada de Cogan MG, Rector FC Jr; Acid-Base Disorders in the Kidney, 3rd ed. Filadélfia: WB Saunders, 1986.)

está inferior ao valor normal de 24 mEq/L. Entretanto, a compensação respiratória que normalmente reduziria a $Pco_2$ está ausente, e a $Pco_2$ está pouco acima do valor normal de 40 mmHg. Tais eventos são compatíveis com distúrbio acidobásico misto, consistindo em acidose metabólica com componente respiratório.

O diagrama acidobásico serve como modo rápido de avaliar o tipo e a gravidade de distúrbios que podem estar contribuindo para o pH, a $Pco_2$ e a concentração plasmática de bicarbonato anormais. Em âmbito clínico, a história do paciente e outros achados físicos também proporcionariam pistas importantes das causas e do tratamento dos distúrbios acidobásicos.

### O Uso do Hiato Aniônico (*Anion Gap*) para Diagnosticar Distúrbios Acidobásicos

As concentrações de ânions e cátions no plasma devem ser iguais para manter a neutralidade elétrica. Portanto, não existe um "hiato aniônico" real no plasma. Entretanto, somente alguns cátions e ânions são medidos como rotina no laboratório clínico. O cátion normalmente medido é o $Na^+$, e os ânions, em geral, são $Cl^-$ e $HCO_3^-$. O "hiato aniônico" (que é apenas conceito diagnóstico) é a diferença entre os ânions não medidos e os cátions não medidos, e é estimado como:

$$\text{Hiato aniônico plasmático} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-] = 144 - 24 - 108 = 12 \text{ mEq/L}$$

O hiato aniônico aumentará se os ânions não medidos aumentarem ou se os cátions não medidos caírem. Os cátions não medidos mais importantes incluem cálcio, magnésio e potássio, e os ânions não medidos mais importantes incluem albumina, fosfato, sulfato e outros ânions orgânicos. Geralmente, os ânions não medidos excedem os cátions não medidos, e o hiato aniônico vai de 8 a 16 mEq/L.

O hiato aniônico plasmático é usado principalmente para diagnosticar diferentes causas da acidose metabólica. Na acidose metabólica, o $HCO_3^-$ é reduzido. Se a concentração plasmática de sódio permanecer inalterada, a concentração de ânions (seja $Cl^-$ ou um ânion não medido) deve aumentar para manter a eletroneutralidade. Se o $Cl^-$ plasmático aumentar em proporção à queda de $HCO_3^-$ no plasma, o hiato aniônico permanecerá normal. Essa ocorrência é geralmente chamada de *acidose metabólica hiperclorêmica*.

Se a queda do $HCO_3^-$ plasmático não estiver acompanhada de aumento do $Cl^-$, deve haver níveis elevados de ânions não medidos e portanto aumento do hiato aniônico calculado. A acidose metabólica causada por excesso de ácidos não voláteis (além do HCl), como o ácido lático ou cetoácidos, está associada a aumento no hiato aniônico plasmático, porque a queda do $HCO_3^-$ não é acompanhada por aumento equivalente do $Cl^-$. Alguns exemplos de acidose metabólica associada a hiato aniônico normal ou elevado estão demonstrados na Tabela 30-4. Ao se calcular o hiato aniônico, podem-se delimitar algumas das causas potenciais da acidose metabólica.

**Tabela 30-4** Acidose Metabólica Associada a Hiato Aniônico Plasmático Normal ou Elevado

| Hiato Aniônico Elevado (Normocloremia) | Hiato Aniônico Normal (Hipercloremia) |
|---|---|
| Diabetes melito (cetoacidose) | Diarreia |
| Acidose láctica | Acidose tubular renal |
| Insuficiência renal crônica | Inibidores da anidrase carbônica |
| Envenenamento por aspirina (ácido acetilsalicílico) | Doença de Addison |
| Envenenamento por metanol | |
| Envenenamento por etilenoglicol | |
| Inanição | |

## Referências


Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M: Ammonium carriers in medullary thick ascending limb, *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F1, 2001.

Alpern RJ: Renal acidification mechanisms. In Brenner BM, ed: *The Kidney*, ed 6, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 455–519.

Breton S, Brown D: New insights into the regulation of V-ATPase-dependent proton secretion, *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1, 2007.

Decoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways, *Physiol Rev* 83:475, 2003.

Fry AC, Karet FE: Inherited renal acidoses, *Physiology (Bethesda)* 22:202, 2007.

Gennari FJ, Maddox DA: Renal regulation of acid-base homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 2015–2054.

Good DW: Ammonium transport by the thick ascending limb of Henle's loop, *Ann Rev Physiol* 56:623, 1994.

Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, et al: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis, *J Am Soc Nephrol* 13:2171, 2002.

Karet FE: Inherited distal renal tubular acidosis, *J Am Soc Nephrol* 13:2178, 2002.

Kraut JA, Madias NE: Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine, *Clin J Am Soc Nephrol* 2:162, 2007.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia, *N Engl J Med* 347:43, 2002.

Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL: Bone buffering of acid and base in humans, *Am J Physiol Renal Physiol* 285:F811, 2003.

Madias NE, Adrogue HJ: Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung, *Nephron Physiol* 93:61, 2003.

Purkerson JM, Schwartz GJ: The role of carbonic anhydrases in renal physiology, *Kidney Int* 71:103, 2007.

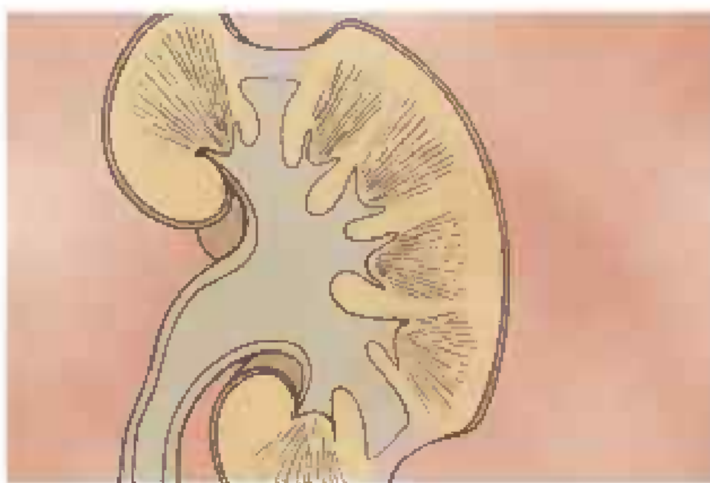
Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al: Renal vacuolar H+-ATPase, *Physiol Rev* 84:1263, 2004.

Wesson DE, Alpern RJ, Seldin DW: Clinical syndromes of metabolic alkalosis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 2055–2072.

White NH: Management of diabetic ketoacidosis, *Rev Endocr Metab Disord* 4:343, 2003.

# CAPÍTULO 31

# Doenças Renais e Diuréticos



## Diuréticos e Seus Mecanismos de Ação

Diurético é uma substância que aumenta o débito e o volume urinário, conforme o nome sugere. A maioria dos diuréticos também aumenta a excreção urinária de solutos, em especial de sódio e cloreto. Na verdade, a maioria dos diuréticos, usados na clínica atua diminuindo a reabsorção de sódio pelos túbulos, causando natriurese (maior débito de sódio), o que, por sua vez, causa diurese (maior débito de água). Ou seja, na maioria dos casos, o maior débito de água ocorre secundariamente à inibição da reabsorção tubular de sódio, já que o sódio remanescente nos túbulos age de forma osmótica, diminuindo a reabsorção de água. Na medida em que a reabsorção tubular renal de muitos solutos, como potássio, cloreto, magnésio e cálcio, é influenciada igualmente de modo secundário pela reabsorção de sódio, muitos diuréticos aumentam também o débito renal desses solutos.

O uso clínico mais comum dos diuréticos é para reduzir o volume do líquido extracelular, especialmente em doenças associadas ao edema e à hipertensão. Como discutido no Capítulo 25, a perda de sódio pelo corpo diminui principalmente o volume do líquido extracelular; portanto, os diuréticos são administrados com mais frequência nas condições clínicas em que o volume do líquido extracelular esteja elevado.

Alguns diuréticos podem aumentar o débito urinário por mais de 20 vezes, poucos minutos depois de terem sido administrados. Entretanto, o efeito da maioria dos diuréticos sobre o débito renal de sal e água diminui em poucos dias (Fig. 31-1) devido à ativação de outros mecanismos compensatórios desencadeados pela redução do volume do líquido extracelular. Por exemplo, a diminuição do volume do líquido extracelular pode reduzir a pressão arterial e a filtração glomerular (FG) e aumentar a secreção de renina e a formação de angiotensina II; todas essas respostas, em conjunto, sobrepujam eventualmente os efeitos crônicos do diurético sobre o débito urinário. Assim, no estado estável, o débito urinário se iguala à ingestão, mas só depois de terem ocorrido reduções da pressão arterial e do volume de líquido extracelular, aliviando a hipertensão ou o edema que levaram ao uso dos diuréticos no primeiro momento.

Os diversos diuréticos disponíveis para uso clínico apresentam diferentes mecanismos de ação e assim inibem a reabsorção tubular em locais diferentes, ao longo do néfron renal. As classes gerais de diuréticos e seus mecanismos de ação estão listados na Tabela 31-1.

### Os Diuréticos Osmóticos Diminuem a Reabsorção de Água por Aumentarem a Pressão Osmótica do Líquido Tubular

A injeção na corrente sanguínea de substâncias que não são facilmente reabsorvidas pelos túbulos renais, como ureia, manitol e sacarose, produz aumento acentuado da concentração de moléculas osmoticamente ativas nos túbulos. A pressão osmótica desses solutos então reduz, por muito, a reabsorção de água, eliminando grande quantidade de líquido tubular para a urina.

Grande volume de urina é também formado em determinadas doenças associadas ao excesso de solutos que não conseguem ser reabsorvidos do líquido tubular. Por exemplo, quando a concentração sanguínea de glicose aumenta muito no diabetes melito, a maior carga filtrada de glicose nos túbulos excede sua capacidade de reabsorver glicose (*i. e.*, excede seu *transporte máximo* de glicose). Acima da concentração plasmática de glicose de cerca de 250 mg/dL, pouca glicose extra é reabsorvida pelos túbulos; em vez disso, o excesso de glicose permanece nos túbulos, agindo como diurético osmótico e causando rápida perda de líquido pela urina. Em pacientes com diabetes melito, o alto débito urinário é compensado pelo alto nível de ingestão de líquido, devido à ativação do mecanismo da sede.

### Diuréticos "de Alça" Reduzem a Reabsorção Ativa de Sódio-Cloreto-Potássio na Alça Ascendente Espessa de Henle

*Furosemida, ácido etacrínico* e *bumetanida* são diuréticos potentes que diminuem a reabsorção ativa no segmento ascendente espesso da alça de Henle ao bloquearem o

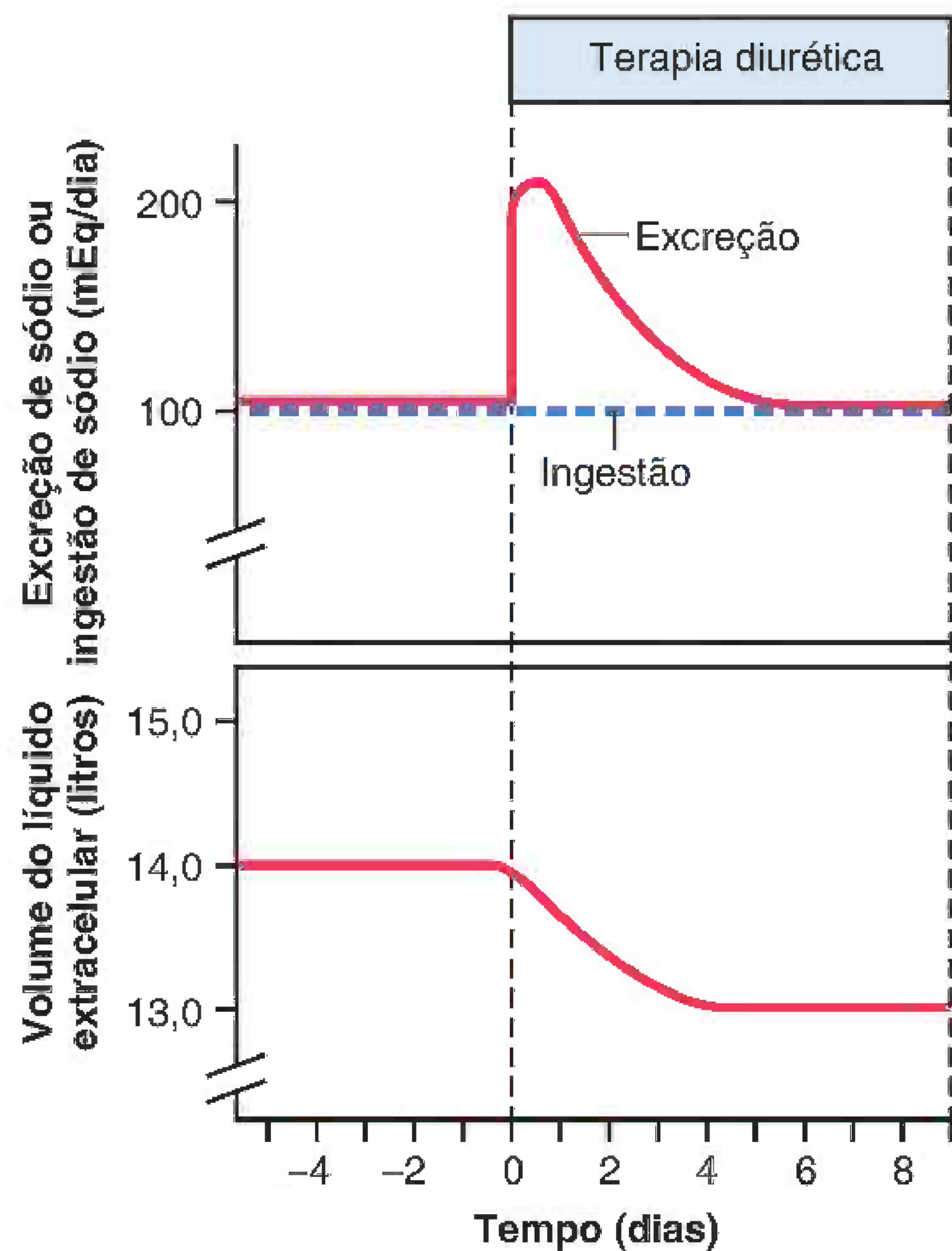



**Figura 31-1** Excreção de sódio e volume do líquido extracelular, durante administração de diuréticos. O aumento imediato da excreção de sódio é acompanhado por diminuição do volume de líquido extracelular. Se a ingestão de sódio se mantiver constante, mecanismos compensatórios igualarão, por fim, a excreção de sódio à sua ingestão, restabelecendo assim o balanço de sódio.

cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio, localizado na membrana luminal das células epiteliais. Esses diuréticos "de alça" estão entre os mais potentes usados clinicamente.

Ao bloquear o cotransporte ativo de sódio-cloreto-potássio na membrana luminal da alça de Henle, os diuréticos de alça aumentam o débito urinário de sódio, cloreto e potássio e de outros eletrólitos, bem como de água, por duas razões: (1) eles aumentam muito a quantidade de solutos liberados para as partes distais dos néfrons, que atuam como agentes osmóticos, evitando a reabsorção de água; e (2) eles interrompem o sistema multiplicador por contracorrente, ao diminuir a absorção de íons da alça de Henle para o interstício medular, diminuindo assim a osmolaridade do líquido intersticial medular. Devido a esse efeito, os diuréticos de alça comprometem a capacidade dos rins de concentrar ou diluir a urina. A diluição urinária fica comprometida porque a inibição da reabsorção de sódio e de cloreto, na alça de Henle faz com que maior quantidade desses íons seja excretada junto com a maior excreção de água. A concentração urinária é afetada porque a concentração desses íons no líquido intersticial da medula renal e, portanto, a osmolaridade da medula renal ficam reduzidas. Consequentemente, a reabsorção de líquido pelos ductos coletores é diminuída, de modo que a capacidade de concentração máxima dos rins também fica bastante reduzida. Além disso, a menor osmolaridade do líquido intersticial da medula renal diminui a absorção de água pela alça descendente de Henle. Devido a esses múltiplos efeitos, 20% a 30% do filtrado glomerular pode ser eliminado na urina, produzindo em condições agudas débito urinário de até 25 vezes acima do normal durante pelo menos alguns minutos.

## Os Diuréticos Tiazídicos Inibem a Reabsorção de Sódio-Cloreto no Túbulo Distal Inicial

Os derivados tiazídicos, como a clorotiazida, atuam basicamente nos túbulos distais iniciais, bloqueando o cotransportador de sódio-cloreto da membrana luminal das células tubulares. Sob condições favoráveis, esses agentes podem fazer com que 5% a 10% do filtrado glomerular passe para a urina. Essa é a mesma quantidade de sódio que normalmente é reabsorvida pelos túbulos distais.

## Os Inibidores da Anidrase Carbônica Bloqueiam a Reabsorção de Sódio-Bicarbonato nos Túbulos Proximais

A *acetazolamida* inibe a enzima *anidrase carbônica* essencial para a reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal,

**Tabela 31-1** Classes de Diuréticos, Seus Mecanismos de Ação e Locais Tubulares de Ação

| Classe de Diurético | Mecanismo de Ação | Local Tubular de Ação |
|---|---|---|
| Diuréticos osmóticos (manitol) | Inibem a reabsorção de água e soluto por aumentarem a osmolaridade do líquido tubular | Principalmente, os túbulos proximais |
| Diuréticos de alça (furosemida, bumetanida) | Inibem o cotransporte de $Na^+$-$K^+$-$Cl^-$ | Alça ascendente espessa de Henle |
| Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona) | Inibem o cotransporte de $Na^+$-$Cl^-$ na membrana luminal | Túbulos distais iniciais |
| Inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida) | Inibem a secreção de $H^+$ e a reabsorção de $HCO_3^-$, o que reduz a reabsorção de $Na^+$ | Túbulos proximais |
| Antagonistas da aldosterona (espironolactona, eplerenona) | Inibem a ação da aldosterona no receptor tubular, diminuem a reabsorção de $Na^+$ e diminuem a secreção de $K^+$ | Túbulos coletores |
| Bloqueadores do canal de sódio (triantereno, amilorida) | Bloqueiam a entrada de $Na^+$ nos canais de $Na^+$ da membrana luminal, diminuem a reabsorção de $Na^+$ e a secreção de $K^+$ | Túbulos coletores |

como discutido no Capítulo 30. A anidrase carbônica é abundante no túbulo proximal, o local primário de ação dos inibidores da anidrase carbônica. Alguma anidrase carbônica também está presente em outras células tubulares, como nas células intercaladas dos túbulos coletores.

Na medida em que a secreção de $H^+$ e a reabsorção de $HCO_3^-$ nos túbulos proximais estão acopladas à reabsorção de sódio pelo mecanismo de contratransporte dos íons sódio-hidrogênio da membrana luminal, a menor reabsorção de $HCO_3^-$ também reduz a reabsorção de sódio. O bloqueio da reabsorção de sódio e de $HCO_3^-$ do líquido tubular faz com que esses íons permaneçam nos túbulos e atuem como um diurético osmótico. Uma das desvantagens previsíveis dos inibidores da anidrase carbônica é a de que causem certo grau de acidose devido à perda excessiva de $HCO_3^-$ na urina.

### Os Inibidores Competitivos da Aldosterona Diminuem a Reabsorção de Sódio e a Secreção de Potássio pelo Túbulo Coletor Cortical

*Espironolactona* e *eplerenona* são antagonistas dos receptores de mineralocorticoides que competem com a aldosterona pelo sítio de ligação nas células epiteliais do tubo coletor cortical e, assim, podem diminuir a reabsorção de sódio e a secreção de potássio nesse segmento tubular. Como consequência, o sódio permanece nos túbulos e atuam como diurético osmótico, causando aumento da excreção de água, bem como de sódio. Como esses fármacos também bloqueiam o efeito da aldosterona em promover a secreção de potássio nos túbulos, eles também promovem a secreção nos túbulos de potássio, diminuindo a excreção de potássio. Os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides também causam movimento do potássio das células para o fluido extracelular. Em alguns casos, isso faz com que ocorra aumento excessivo de potássio no fluido extracelular. Por essa razão, a espironolactona e outros antagonistas dos receptores dos mineralocorticoides são referidos como *diuréticos poupadores de potássio*. Muitos dos outros diuréticos causam perda de potássio pela urina, em contraste com os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides, que "poupam" a perda de potássio.

### Os Diuréticos Que Bloqueiam os Canais de Sódio nos Túbulos Coletores Diminuem a Reabsorção de Sódio

*Amilorida* e *triantereno* também inibem a reabsorção de sódio e a secreção de potássio nos túbulos coletores, de modo semelhante aos efeitos da espironolactona. Entretanto, ao nível celular, esses fármacos agem diretamente, bloqueando a entrada de sódio nos canais de sódio da membrana luminal das células epiteliais do túbulo coletor. Devido a essa menor entrada de sódio nas células epiteliais, ocorre também menor transporte de sódio pelas membranas basolaterais das células e, portanto, menor atividade da bomba de sódio-potássio-adenosina trifosfatase. Essa menor atividade reduz o transporte de potássio para as células e, por fim, diminui a secreção de potássio para o líquido tubular. Por essa razão, os bloqueadores do canal de sódio são também diuréticos poupadores de potássio e diminuem a intensidade da excreção urinária de potássio.

## Doenças Renais

As doenças renais estão entre as causas mais importantes de óbito e de incapacidade em diversos países em todo o mundo. Por exemplo, em 2009, estimou-se existirem mais de 26 milhões de adultos, nos Estados Unidos, acometidos por doenças renais crônicas, e muitos mais milhões de pessoas sofrem de insuficiência renal aguda ou formas menos graves de disfunção renal.

As doenças renais graves podem ser divididas em duas categorias principais: (1) *insuficiência renal aguda*, na qual os rins subitamente param de funcionar de modo total ou quase total, mas que podem, em período futuro, recuperar o funcionamento quase normal, e (2) *insuficiência renal crônica*, na qual ocorre perda progressiva da função de número crescente de néfrons que de modo gradual vão diminuindo a função geral dos rins. Dentro dessas duas categorias gerais existem muitas doenças renais específicas capazes de afetar os vasos sanguíneos, os glomérulos, os túbulos, o interstício renal e partes do trato urinário fora dos rins, incluindo ureteres e bexiga. Neste capítulo, serão discutidas as anormalidades fisiológicas específicas que ocorrem em algumas das mais importantes doenças renais.

## Insuficiência Renal Aguda

As causas da insuficiência renal aguda podem ser divididas em três categorias principais:

1. Insuficiência renal aguda decorrente da diminuição do aporte sanguíneo para os rins; essa condição é conhecida como *insuficiência renal aguda pré-renal*, por refletir o fato de que a anormalidade ocorre como resultado de anormalidade originada fora dos rins. Por exemplo, a insuficiência renal aguda pré-renal pode ser consequência de insuficiência cardíaca com redução do débito cardíaco e pressão sanguínea baixa, ou de condições associadas a menor volume de sangue e pressão sanguínea baixa, como nas hemorragias graves.
2. *Insuficiência renal aguda intrarrenal*, decorrente de anormalidades nos próprios rins, incluindo as que afetam os vasos sanguíneos, os glomérulos ou os túbulos.
3. *Insuficiência renal aguda pós-renal*, decorrente da obstrução do sistema coletor de urina, em qualquer ponto, desde os cálices até a saída da bexiga. As causas mais comuns de obstrução do trato urinário fora do rim são cálculos renais causados por precipitação de cálcio, de urato ou de cistina.

### Insuficiência Renal Pré-renal Aguda Causada por Menor Fluxo Sanguíneo para o Rim

Os rins normalmente recebem abundante aporte sanguíneo, em torno de 1.100 mL/min, ou cerca de 20% a 25% do débito cardíaco. A principal finalidade desse fluxo elevado de sangue para os rins é a de prover plasma suficiente para a alta intensidade da filtração glomerular, necessária para a regulação efetiva dos volumes dos líquidos corporais e das concentrações de solutos. Assim, fluxo sanguíneo renal reduzido é usualmente acompanhado por menor FG e por débito urinário diminuído de água e solutos. Consequentemente, as condições que diminuem de forma aguda o fluxo de sangue para os rins produzem, na maioria dos casos, *oligúria*, referida ao débito urinário diminuído até abaixo do nível de ingestão de água e de solutos, causando acúmulo de água e de solutos nos líquidos corporais. Se o fluxo sanguíneo renal ficar muito reduzido, pode ocorrer interrupção total do débito urinário, condição conhecida como *anúria*.

Desde que o fluxo sanguíneo renal não caia abaixo de 20% a 25% do normal, a insuficiência renal aguda pode ser usualmente revertida se a causa da isquemia for corrigida antes da ocorrência de lesão às células renais. De forma diferente de alguns tecidos, o rim consegue suportar redução relativamente grande do fluxo sanguíneo antes de ocorrer dano real às células renais. A razão para isso é que, enquanto o fluxo sanguíneo renal diminui, a FG e a quantidade de cloreto de sódio filtrada pelos glomérulos (além da taxa de filtração da água e de outros eletrólitos) também diminuem. Isso diminui a quantidade de cloreto de sódio que precisa ser absorvida pelos túbulos que usam grande parte da energia e do oxigênio consumidos pelo rim normal. Desse modo, enquanto o fluxo sanguíneo renal e a FG diminuem, os requisitos para o consumo renal de oxigênio também são reduzidos. Quando a FG se aproxima do zero, o consumo de oxigênio do rim tende para a intensidade necessária para manter vivas as células tubulares renais, mesmo quando não estiverem reabsorvendo sódio. Quando o fluxo sanguíneo é reduzido abaixo dessa necessidade basal que usualmente fica abaixo de 20% a 25% do fluxo sanguíneo renal normal, as células renais começam a ficar hipóxicas, e reduções ainda maiores do fluxo sanguíneo renal, se prolongadas, causam dano ou até mesmo morte das células renais, de modo especial das células do epitélio tubular.

Se a causa da insuficiência renal pré-renal aguda não for corrigida e a isquemia do rim persistir por mais que algumas horas, esse tipo de insuficiência renal pode evoluir para insuficiência renal intrarrenal aguda, como discutido adiante. A redução aguda do fluxo renal de sangue é causa comum de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados, especialmente nos que tiveram lesões graves. A Tabela 31-2 mostra algumas das causas comuns de redução do fluxo sanguíneo renal e da insuficiência renal pré-renal aguda.

**Tabela 31-2** Algumas Causas de Insuficiência Renal Aguda Pré-renal

| |
|---|
| **Depleção de Volume Intravascular** |
| Hemorragia (trauma, cirurgia, pós-parto, gastrointestinal) |
| Diarreia ou vômitos |
| Queimaduras |
| **Insuficiência Cardíaca** |
| Infarto do miocárdio |
| Lesão valvar |
| **Vasodilatação Periférica e Hipotensão Resultante** |
| Choque anafilático |
| Anestesia |
| Sepse, infecções graves |
| Anormalidades hemodinâmicas renais primárias |
| Estenose da artéria renal, embolia ou trombose de veia ou artéria renal |

### Insuficiência Renal Intrarrenal Aguda Causada por Anormalidades no Interior do Rim

Anormalidades originadas no rim e que abruptamente diminuem o débito urinário se encaixam na categoria geral de *insuficiência renal intrarrenal aguda*. Essa categoria de insuficiência renal aguda pode ser dividida em (1) condições que afetam os capilares glomerulares ou outros vasos renais menores, (2) condições que lesam o epitélio tubular renal e (3) condições que causam lesão do interstício renal. Esse tipo de classificação se refere ao local primário da lesão, mas na medida em que a vasculatura renal e o sistema tubular em termos funcionais são interdependentes, o dano dos vasos sanguíneos renais pode levar a dano tubular, e o dano tubular primário pode levar a dano dos vasos sanguíneos renais. Algumas causas de insuficiência renal intrarrenal aguda estão listadas na Tabela 31-3.

### Insuficiência Renal Aguda Causada por Glomerulonefrite

A glomerulonefrite aguda é o tipo de insuficiência renal *intrarrenal* aguda causada usualmente por reação imune anormal que afeta os glomérulos. Em cerca de 95% dos pacientes com essa doença, o dano aos glomérulos ocorre 1 a 3 semanas depois de infecção em qualquer outra parte do corpo, muitas vezes causada por determinados tipos de estreptococos do grupo beta A. A infecção pode ter sido dor de garganta estreptocócica, tonsilite estreptocócica ou até mesmo infecção estreptocócica da pele. Não se trata da infecção em si que acomete os rins. Em vez disso, durante algumas semanas, enquanto anticorpos se desenvolvem contra o antígeno estreptocócico, os anticorpos e os antígenos reagem entre si, formando complexo imune insolúvel que é retido nos glomérulos, especialmente na porção da membrana basal dos glomérulos.

**Tabela 31-3** Algumas Causas de Insuficiência Renal Aguda Intrarrenal

| |
|---|
| **Lesão de Pequenos Vasos e/ou Glomerular** |
| Vasculite (poliarterite nodosa) |
| Êmbolos de colesterol |
| Hipertensão maligna |
| Glomerulonefrite aguda |
| **Lesão Epitelial Tubular (Necrose Tubular)** |
| Necrose tubular aguda devida à isquemia |
| Necrose tubular aguda devida a toxinas (metais pesados, etilenoglicol, inseticidas, cogumelos venenosos, tetracloreto de carbono) |
| **Lesão Intersticial Renal** |
| Pielonefrite aguda |
| Nefrite intersticial alérgica aguda |

Uma vez que o complexo imune tenha se depositado nos glomérulos, muitas das células dos glomérulos começam a proliferar, mas principalmente as células mesangiais, situadas entre o endotélio e o epitélio. Além disso, grande número de leucócitos se acumula nos glomérulos. Muitos dos glomérulos ficam bloqueados por essa reação inflamatória, e os que não estão bloqueados se tornam em geral excessivamente permeáveis, permitindo que proteínas e hemácias passem do sangue dos capilares glomerulares para o filtrado glomerular. Nos casos graves, ocorre falência renal completa ou quase total.

A inflamação aguda dos glomérulos cede, usualmente, dentro de cerca de 2 semanas, e, na maioria dos pacientes, os rins retornam ao seu funcionamento quase normal dentro de semanas a alguns meses. Às vezes, no entanto, muitos dos glomérulos ficam tão destruídos que não conseguem se recuperar, e em uma pequena porcentagem de pacientes a deterioração renal continua indefinidamente, levando à *insuficiência renal crônica*, descrita em seção subsequente deste capítulo.

## Necrose Tubular como Causa de Insuficiência Renal Aguda

Outra causa de insuficiência renal intrarrenal aguda é a *necrose tubular*, que significa destruição das células epiteliais nos túbulos. Algumas das causas comuns de necrose tubular são (1) isquemia grave e aporte inadequado de oxigênio e de nutrientes para as células epiteliais tubulares e (2) venenos, toxinas ou medicamentos que destroem as células do epitélio tubular.

## Necrose Tubular Aguda Causada por Isquemia Renal Grave

A isquemia grave dos rins pode resultar do choque circulatório ou de qualquer outro transtorno que compromete de forma acentuada o aporte de sangue ao rim. Se a isquemia for grave o bastante para comprometer seriamente o aporte de nutrientes e de oxigênio para as células do epitélio tubular renal, e se o insulto for prolongado, pode ocorrer dano ou eventual destruição das células epiteliais. Quando isso ocorre, as células tubulares "se desprendem" e entopem muitos dos néfrons, de modo que não ocorre débito urinário pelos néfrons bloqueados; os néfrons afetados muitas vezes não conseguem excretar urina, mesmo quando o fluxo sanguíneo renal volta ao normal, enquanto os túbulos permanecerem obstruídos. As causas mais comuns de dano isquêmico ao epitélio tubular são as causas da insuficiência renal aguda pré-renal associadas ao choque circulatório, como discutido previamente neste capítulo.

## Necrose Tubular Aguda Causada por Toxinas ou Medicamentos

Existe longa lista de venenos renais e medicamentos que causam danos ao epitélio tubular e insuficiência renal aguda. Alguns deles são o *tetracloreto de carbono*, *metais pesados* (como mercúrio e chumbo), *etilenoglicol* (componente principal dos anticongelantes), diversos *inseticidas*, alguns *medicamentos* (como as tetraciclinas) usados como antibióticos, e *cis-platina*, usada no tratamento de alguns cânceres. Cada uma dessas substâncias tem ação tóxica específica sobre as células do epitélio tubular renal, causando a morte de muitas delas. Consequentemente, as células epiteliais se desprendem da membrana basal e obstruem os túbulos. Em alguns casos, a membrana basal também é destruída. Se a membrana basal permanecer intacta, novas células epiteliais podem crescer pela superfície da membrana, de modo que o próprio túbulo pode se reparar dentro de 10 a 20 dias.

## Insuficiência Renal Pós-renal Aguda Causada por Anormalidades do Trato Urinário Inferior

Diversas anormalidades do trato urinário inferior podem bloquear total ou parcialmente o fluxo de urina, levando assim à insuficiência renal aguda mesmo quando o aporte de sangue aos rins e outras funções estão inicialmente normais. Se o débito urinário de apenas um rim estiver comprometido, não ocorrerão mudanças importantes da composição dos líquidos corporais, porque o rim contralateral consegue aumentar seu débito de urina o suficiente para manter níveis relativamente normais de eletrólitos e de solutos extracelulares, bem como o volume de líquido extracelular normal. Nesse tipo de insuficiência renal, a função normal dos rins pode ser restaurada se a causa inicial do problema for corrigida em poucas horas. Mas a obstrução crônica do trato urinário que permanece por muitos dias ou semanas pode levar a dano renal irreversível. Algumas das causas de insuficiência renal aguda pós-renal incluem (1) obstrução bilateral dos ureteres ou das pelves renais, causada por grandes cálculos ou coágulos de sangue, (2) obstrução da bexiga e (3) obstrução da uretra.

### Efeitos Fisiológicos da Insuficiência Renal Aguda

Um dos principais efeitos fisiológicos da insuficiência renal aguda é a retenção de água, de produtos da degradação metabólica e de eletrólitos no sangue e no líquido extracelular, podendo levar à sobrecarga de água e sal, o que por sua vez pode levar a edema e hipertensão. Todavia, a retenção excessiva de potássio é com frequência ameaça mais séria a pacientes com insuficiência renal aguda, porque o aumento da concentração de potássio no plasma (hipercalemia) acima de 8 mEq/L (duas vezes o normal) pode ser fatal. Na medida em que os rins também não conseguem excretar íons hidrogênio suficientes, os pacientes com insuficiência renal aguda desenvolvem acidose metabólica, que por si só pode ser letal ou agravar a hipercalemia.

Nos casos mais graves de insuficiência renal aguda, ocorre anúria total. O paciente falecerá em 8 a 14 dias, a menos que a função renal seja restaurada ou que rim artificial seja usado para livrar o corpo do excesso de água, eletrólitos e produtos da degradação metabólica. Outros efeitos do débito urinário diminuído, bem como o tratamento por rim artificial, são discutidos na próxima seção, relativa à insuficiência renal crônica.

## Insuficiência Renal Crônica: Redução Irreversível do Número de Néfrons Funcionais

A *insuficiência renal crônica* resulta da perda progressiva e irreversível de grande número de néfrons funcionais. Com muita frequência, não ocorrem sintomas clínicos sérios até que o número de néfrons funcionais diminua, pelo menos, a 70% a 75% abaixo do normal. Na verdade, concentrações relativamente normais da maioria dos eletrólitos e dos volumes de líquidos corporais normais ainda podem se manter até o número de néfrons funcionais cair abaixo de 20% a 25% do normal.

A Tabela 31-4 mostra algumas das causas mais importantes de insuficiência renal crônica. Em geral, a insuficiência renal crônica, bem como a insuficiência renal aguda, pode ocorrer devido a distúrbios nos vasos sanguíneos, nos glomérulos, nos túbulos, no interstício renal e no trato urinário inferior. A despeito da grande variedade de doenças capazes de levar à insuficiência renal crônica, o resultado final é essencialmente o mesmo — a redução do número de néfrons funcionais.

**Tabela 31-4** Algumas Causas de Insuficiência Renal Crônica

| |
|---|
| **Distúrbios Metabólicos** |
| Diabetes melito |
| Obesidade |
| Amiloidose |
| **Hipertensão** |
| **Distúrbios Vasculares Renais** |
| Aterosclerose |
| Nefrosclerose-hipertensão |
| **Distúrbios Imunológicos** |
| Glomerulonefrite |
| Poliarterite nodosa |
| Lúpus eritematoso |
| **Infecções** |
| Pielonefrite |
| Tuberculose |
| **Distúrbios Tubulares Primários** |
| Nefrotoxinas (analgésicos, metais pesados) |
| **Obstrução do Trato Urinário** |
| Cálculos renais |
| Hipertrofia da próstata |
| Compressão uretral |
| **Distúrbios Congênitos** |
| Doença policística |
| Ausência congênita de tecido renal (hipoplasia renal) |

### O Círculo Vicioso da Insuficiência Renal Crônica Leva à Doença Renal Terminal

Em muitos casos, um insulto inicial ao rim leva à deterioração progressiva da função renal e à perda de néfrons, até o ponto em que a pessoa precisa ser colocada em tratamento de diálise ou ser submetida a transplante renal para sobreviver. Essa condição é referida como *doença renal terminal (DRT)*.

Estudos experimentais em animais de laboratório mostraram que a remoção cirúrgica de grandes porções do rim causa inicialmente mudanças adaptativas nos néfrons restantes, capazes de levar ao aumento do fluxo sanguíneo, aumento da FG e maior débito urinário pelos néfrons sobreviventes. Ainda não são bem compreendidos os mecanismos responsáveis por essas mudanças que envolvem hipertrofia (crescimento de diversas estruturas dos néfrons sobreviventes), bem como mudanças funcionais que diminuem a resistência vascular e a reabsorção tubular nos néfrons sobreviventes. Essas mudanças adaptativas permitem que a pessoa elimine quantidades normais de água e solutos mesmo quando a massa renal é reduzida a 20% a 25% do normal. Durante período de vários anos, entretanto, essas mudanças adaptativas renais podem levar à lesão adicional dos néfrons restantes, em particular dos glomérulos desses néfrons.

Não se conhece a causa inicial dessa lesão, mas alguns investigadores acreditam que possa estar relacionada em parte ao aumento da pressão ou da distensão dos glomérulos remanescentes, o que decorre da vasodilatação funcional ou do aumento da pressão sanguínea; acredita-se que o aumento crônico da pressão e a distensão das menores arteríolas e dos glomérulos causem lesão

e esclerose desses vasos (substituição do tecido normal por tecido conjuntivo). Essas lesões escleróticas podem eventualmente obliterar o glomérulo, levando à redução ainda maior da função renal, a mais mudanças adaptativas nos néfrons restantes, e a círculo vicioso lentamente progressivo que acaba resultando em DRT (Fig. 31-2). O único método comprovado para desacelerar essa perda progressiva da função renal é diminuir a pressão arterial e a pressão hidrostática glomerular, especialmente pelo uso de fármacos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas da angiotensina II.

A Tabela 31-5 mostra as causas mais comuns de DRT. No início da década de 1980, acreditava-se que a *glomerulonefrite*, em todas as suas diversas formas, era a causa inicial mais comum de DRT. Nos últimos anos, o *diabetes melito* e a *hipertensão* foram reconhecidos como as principais causas de DRT, representando em conjunto mais de 70% de todos os casos de insuficiência renal crônica.

O ganho excessivo de peso (obesidade) parece ser o fator de risco mais importante das duas principais causas de DRT — diabetes e hipertensão. Como discutido no Capítulo 78, o diabetes tipo II, fortemente relacionado à obesidade, é responsável por mais de 90% dos casos de diabetes melito. O ganho excessivo de peso é também uma das causas principais de hipertensão, respondendo por até 65% a 75% do risco de desenvolver hipertensão em adultos. Além de causar lesão renal, por meio do diabetes e da hipertensão, a obesidade pode ter efeitos adicionais ou sinergísticos que agravam a função renal em pacientes com doença renal preexistente.

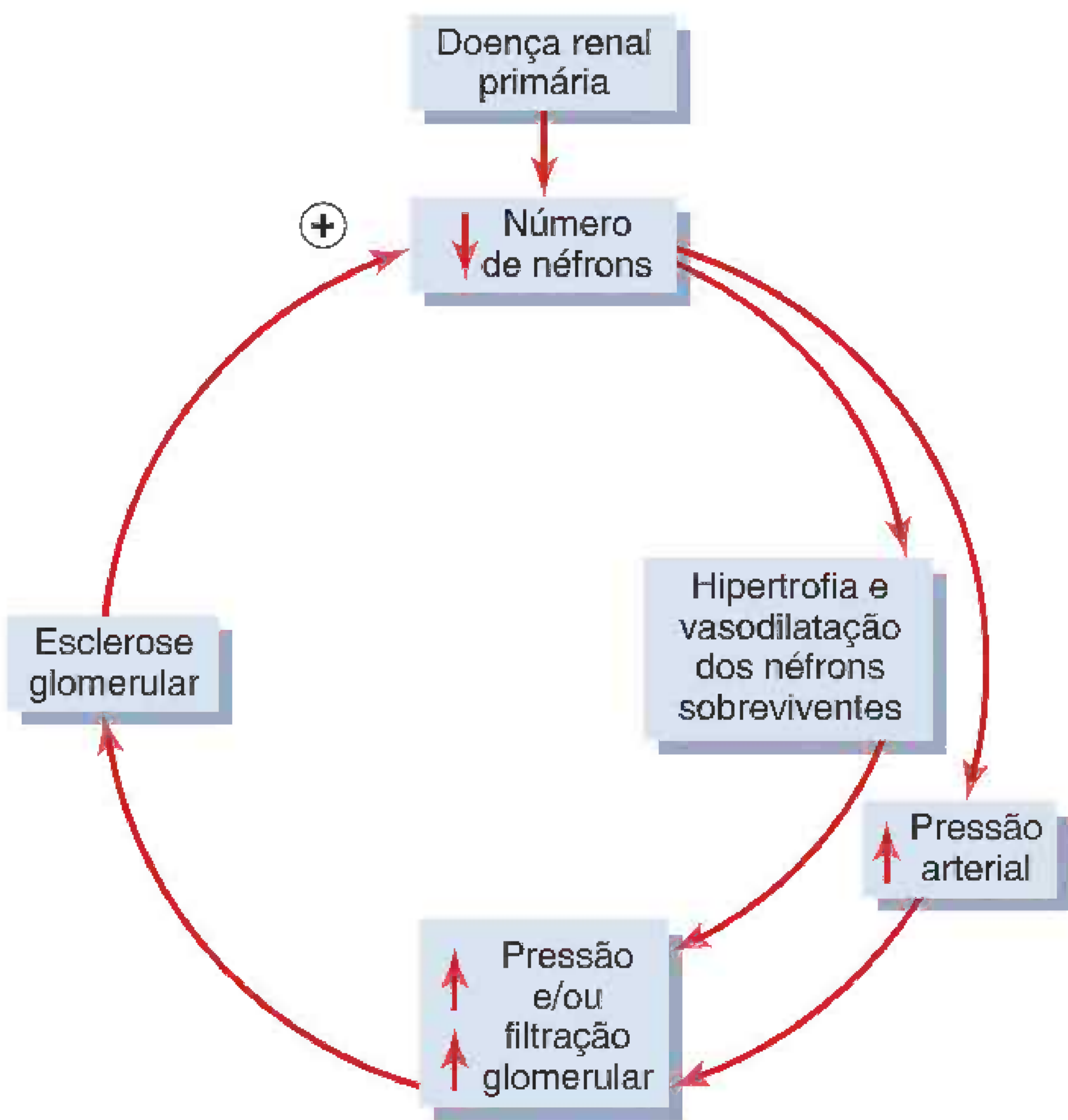



**Figura 31-2** Círculo vicioso que pode ocorrer na doença renal primária. A perda de néfrons, devida à doença, pode aumentar a pressão e o fluxo nos capilares dos glomérulos sobreviventes, o que, por sua vez, pode acabar comprometendo também esses capilares "normais", causando assim esclerose progressiva e perda eventual desses glomérulos.

**Tabela 31-5** Causas Mais Comuns de Doença Renal Terminal (DRT)

| Causa | Porcentagem do Total de Pacientes com DRT |
|---|---|
| Diabetes melito | 45 |
| Hipertensão | 27 |
| Glomerulonefrite | 8 |
| Doença renal policística | 2 |
| Outras/desconhecidas | 18 |

**Lesão da Vasculatura Renal como Causa de Insuficiência Renal Crônica**

Muitos tipos de lesões vasculares podem levar à isquemia renal e à morte do tecido renal. As mais comuns são (1) *aterosclerose* das artérias renais mais calibrosas, com constrição esclerótica progressiva dos vasos; (2) *hiperplasia fibromuscular* de uma ou mais das grandes artérias, o que também causa oclusão dos vasos; e (3) *nefrosclerose*, causada por lesões escleróticas das artérias menores, de arteríolas e glomérulos.

As lesões ateroscleróticas ou hiperplásicas das grandes artérias frequentemente afetam um rim mais do que o outro e, assim, levam à diminuição unilateral da função renal. Como discutido no Capítulo 19, ocorre hipertensão, com frequência quando a artéria de um rim fica constritada enquanto a artéria do outro rim ainda está normal, condição análoga à hipertensão de "dois rins" de Goldblatt.

A *nefrosclerose benigna*, a forma mais comum de doença renal, é encontrada até certo grau em cerca de 70% dos exames pós-morte em pessoas que falecem com mais de 60 anos de idade. Esse tipo de lesão vascular ocorre nas menores artérias interlobulares e nas arteríolas aferentes do rim. Acredita-se que comece por vazamento de plasma, através da membrana íntima desses vasos, causando depósito de fibrina nas suas camadas médias, seguido por espessamento progressivo da parede do vaso, o que leva, por fim, à constrição desses vasos e, em alguns casos, à sua oclusão. Na medida em que não existe essencialmente qualquer circulação colateral entre as menores artérias renais, a oclusão de uma ou mais dessas artérias causa destruição de número comparável de néfrons. Desse modo, grande parte do tecido renal é substituída por pequena quantidade de tecido fibroso. Quando ocorre esclerose nos glomérulos, a lesão é referida como *glomerulosclerose*.

A nefrosclerose e a glomerulosclerose ocorrem em certo grau na maioria das pessoas após a quarta década de vida, causando diminuição de cerca de 10% do número de néfrons funcionais a cada 10 anos, depois dos 40 anos de idade (Fig. 31-3). Essa perda de glomérulos e da função geral dos néfrons se reflete na diminuição progressiva do fluxo sanguíneo renal e da FG. Mesmo em pessoas "normais", o fluxo renal de plasma e a FG diminuem em 40% a 50% aos 80 anos de idade.

A frequência e a gravidade da nefrosclerose e da glomerulosclerose são bastante acentuadas pela *hipertensão* e pelo *diabetes melito* concomitantes. Na verdade, o diabetes melito e a hipertensão são as duas causas mais importantes de DRT, como discutido anteriormente. Assim, a nefros-

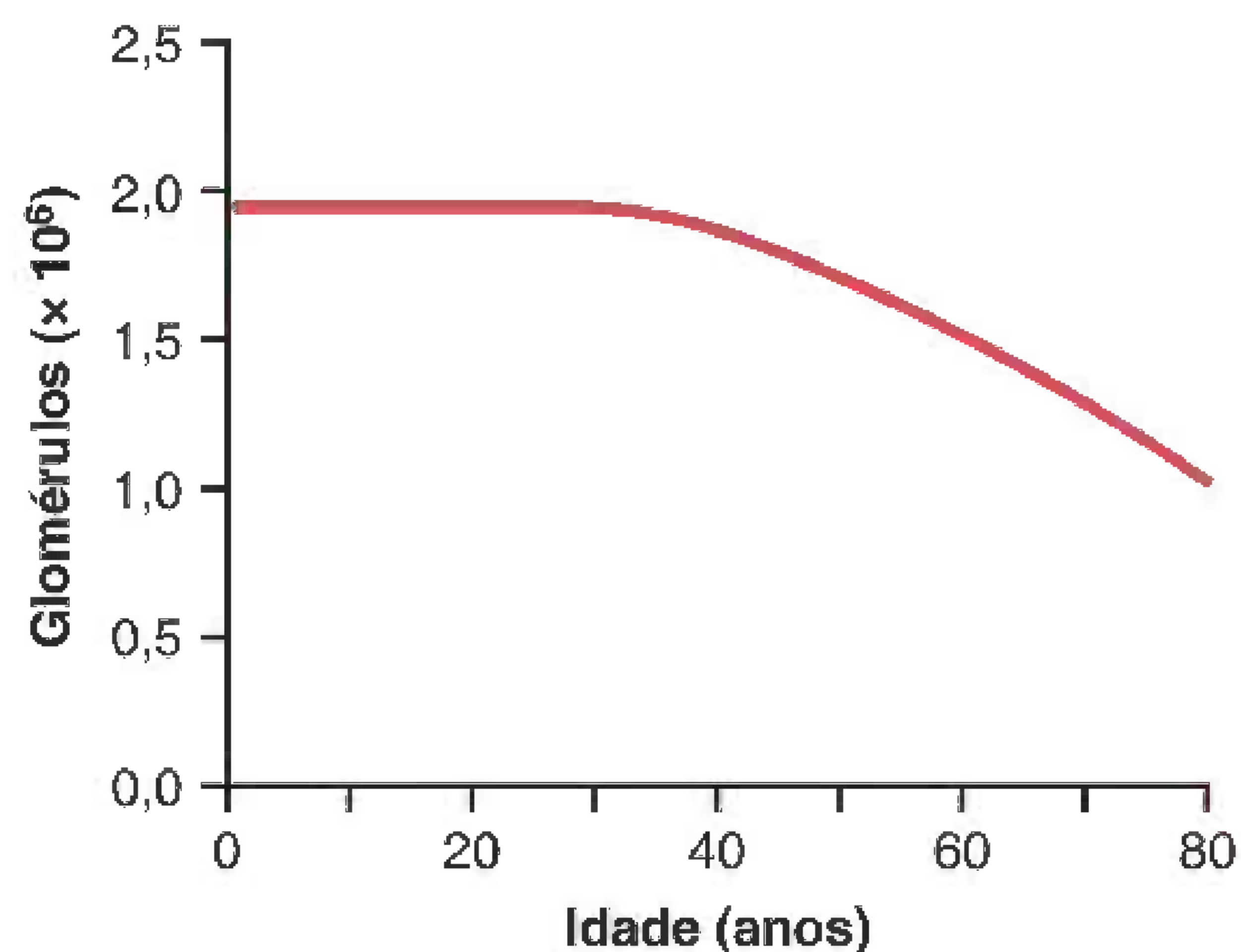



**Figura 31-3** Efeito da idade sobre o número de glomérulos funcionais.

clerose benigna associada à hipertensão grave pode levar à *nefrosclerose maligna*, rapidamente progressiva. Os aspectos histológicos característicos da nefrosclerose maligna incluem grande quantidade de depósitos fibrinoides nas arteríolas e espessamento progressivo dos vasos com isquemia grave nos néfrons afetados. Por razões desconhecidas, a incidência de nefrosclerose maligna e glomerulosclerose grave é significativamente maior em pessoas negras do que em brancas da mesma idade e que tenham graus semelhantes de gravidade de hipertensão ou diabetes melito.

**Lesão dos Glomérulos como Causa de Insuficiência Renal Crônica — Glomerulonefrite**

A glomerulonefrite crônica pode ser provocada por diversas doenças que causam inflamação e dano às alças capilares nos glomérulos renais. Em contraste com a forma aguda dessa doença, a glomerulonefrite crônica é doença de evolução lenta que muitas vezes leva à insuficiência renal irreversível. Pode decorrer de doença renal primária, de glomerulonefrite aguda, ou pode ser secundária a doenças sistêmicas, como o *lúpus eritematoso*.

Na maioria dos casos, a glomerulonefrite crônica começa com o acúmulo de complexos antígenos-anticorpos precipitados na membrana glomerular. Em contraste com a glomerulonefrite aguda, as infecções estreptocócicas respondem por apenas pequena porcentagem de pacientes com a forma crônica de glomerulonefrite. O acúmulo do complexo antígenos-anticorpos nas membranas glomerulares causa inflamação, espessamento progressivo das membranas e posterior invasão dos glomérulos por tecido fibroso. Nos estágios avançados da doença, o coeficiente de filtração dos capilares glomerulares fica muito reduzido, devido ao menor número de capilares filtrantes nos tufos glomerulares e ao espessamento das membranas glomerulares. Nos estágios finais da doença, muitos glomérulos são substituídos por tecido fibroso e, portanto, não conseguem filtrar líquido.

**Lesão do Interstício Renal como Causa de Insuficiência Renal Crônica — Nefrite Intersticial**

A doença primária ou secundária do interstício renal é conhecida como *nefrite intersticial*. Em geral, pode decorrer de dano vascular, glomerular ou tubular que destrói os néfrons individuais, ou pode envolver dano primário ao interstício renal por venenos, fármacos e infecções bacterianas.

A lesão intersticial renal causada por infecção bacteriana é denominada *pielonefrite*. A infecção pode decorrer de diferentes tipos de bactérias, mas especialmente pela *Escherichia coli* originada pela contaminação fecal do trato urinário. Essas bactérias chegam aos rins pela corrente sanguínea ou, mais comumente, pela ascensão pelo trato urinário inferior, por meio dos ureteres, até os rins.

Muito embora a bexiga normal seja capaz de eliminar rapidamente as bactérias, existem duas condições clínicas gerais que podem interferir na expulsão normal das bactérias pela bexiga: (1) a incapacidade da bexiga de se esvaziar completamente, retendo certo volume de urina residual, e (2) a existência de obstrução do fluxo urinário. Com o comprometimento da capacidade de expulsão das bactérias pela bexiga, as bactérias se multiplicam e a bexiga fica inflamada, condição denominada *cistite*. Quando ocorre cistite, ela pode permanecer localizada sem ascender para os rins, ou, em algumas pessoas, as bactérias podem atingir a pelve renal, devido à condição patológica na qual a urina é propelida para um ou para ambos os ureteres, durante a micção. Essa condição é referida como *refluxo vesicouretral* e se deve à incapacidade da parede da bexiga de ocluir o ureter durante a micção; como consequência, parte da urina é propelida para cima, em direção ao rim, carregando consigo bactérias que podem atingir a pelve renal e a medula renal, onde desencadeiam a infecção e a inflamação associadas à pielonefrite.

A pielonefrite se inicia na medula renal e, assim, usualmente afeta a função da medula mais do que a do córtex, pelo menos nos estágios iniciais. Na medida em que uma das funções primárias da medula é a de manter o mecanismo de contracorrente para concentrar a urina, pacientes com pielonefrite, com frequência, apresentam incapacidade acentuada de concentrar a urina.

Com a pielonefrite de longa duração, a invasão dos rins pelas bactérias não só causa dano ao interstício da medula renal como também resulta em dano progressivo dos túbulos renais, dos glomérulos e de outras estruturas, por todo o rim. Consequentemente, grande parte do tecido renal funcional é perdida, e o paciente pode desenvolver insuficiência renal crônica.

**Síndrome Nefrótica — Excreção de Proteína na Urina Devida ao Aumento na Permeabilidade Glomerular**

Muitos pacientes com doença renal desenvolvem a *síndrome nefrótica*, caracterizada pela perda de grande quantidade de proteína plasmática na urina. Em alguns casos, essa perda ocorre sem evidências de outras anormalidades significativas da função renal mas, muitas vezes, é associada a algum grau de insuficiência renal.

A causa da perda de proteína na urina é a maior permeabilidade da membrana glomerular. Assim, qualquer doença que aumente a permeabilidade dessa membrana pode causar a síndrome nefrótica. Tais doenças incluem (1) *glomerulonefrite crônica*, que afeta basicamente os glomérulos, levando, com frequência, a aumento acentuado da permeabilidade da membrana glomerular; (2) *amiloidose*, que resulta do depósito de substância proteinoide anormal nas paredes dos vasos sanguíneos e compromete seriamente a membrana basal dos glomérulos; e (3) *síndrome nefrótica de alteração mínima*, que não está associada a qualquer anormalidade importante da membrana capilar glomerular passível de ser detectada pela microscopia óptica. Como

discutido no Capítulo 26, observou-se que a nefropatia de alteração mínima estava associada à perda das cargas negativas normalmente presentes na membrana basal do capilar glomerular. Estudos imunológicos mostraram também reações imunes anormais em alguns casos, sugerindo que a perda das cargas negativas pode ser resultado do ataque por anticorpos à membrana. A perda de cargas negativas normais da membrana basal dos capilares glomerulares permite que proteínas, especialmente a albumina, passem com facilidade pela membrana glomerular, porque as cargas negativas da membrana basal normalmente repelem as proteínas plasmáticas negativamente carregadas.

A nefropatia de alteração mínima pode ocorrer em adultos, mas com maior frequência acomete crianças entre 2 e 6 anos de idade. A maior permeabilidade da membrana capilar glomerular permite, ocasionalmente, a perda de até 40 gramas de proteína plasmática na urina a cada dia, o que representa quantidade importante em crianças pequenas. Quando isso ocorre, a concentração de proteínas plasmáticas da criança cai, em geral, abaixo de 2 g/dL, e a pressão coloidosmótica cai do valor normal de 28 para menos de 10 mmHg. Como consequência dessa baixa pressão coloidosmótica plasmática, grande quantidade de líquido vaza dos capilares de todo o corpo para a maioria dos tecidos, causando edema grave, como discutido no Capítulo 25.

## A Função do Néfron na Insuficiência Renal Crônica

**A Perda de Néfrons Funcionais Requer Que os Néfrons Sobreviventes Excretem mais Água e Solutos.** Seria razoável suspeitar que a diminuição do número de néfrons funcionais, o que reduz a FG, também causasse grande redução da excreção renal de água e solutos. Contudo, muitos pacientes que perderam até 75% a 80% de seus néfrons conseguem excretar quantidades normais de água e eletrólitos sem acúmulo significativo de qualquer um deles nos líquidos corporais. A redução progressiva do número de néfrons, no entanto, leva à retenção de eletrólitos e de líquido, chegando-se ao óbito quando o número de néfrons cai abaixo de 5% a 10% do normal.

Em contraste com os eletrólitos, muito dos produtos da degradação metabólica, como ureia e creatinina, se acumulam quase na mesma proporção que o número de néfrons destruídos. Isso se deve ao fato de que a excreção de substâncias, como creatinina e ureia, depende muito da filtração glomerular, e de não serem reabsorvidas tão avidamente como os eletrólitos. A creatinina, por exemplo, não é reabsorvida, e sua excreção é aproximadamente igual à filtração.

**Filtração da creatinina = FG × Concentração plasmática de creatinina = Excreção da creatinina**

Portanto, se a FG diminui, a excreção de creatinina também diminui transitoriamente, causando acúmulo de creatinina nos líquidos corporais e elevando a concentração plasmática até que a excreção da creatinina volte ao normal — a mesma com que a creatinina é produzida no corpo (Fig. 31-4). Assim, sob condições estáveis, a excreção de creatinina é igual à produção de creatinina, independentemente das reduções na FG; entretanto, essa excreção normal da creatinina ocorre à custa da concentração plasmática elevada de creatinina, como ilustrado pela curva A da Figura 31-5.

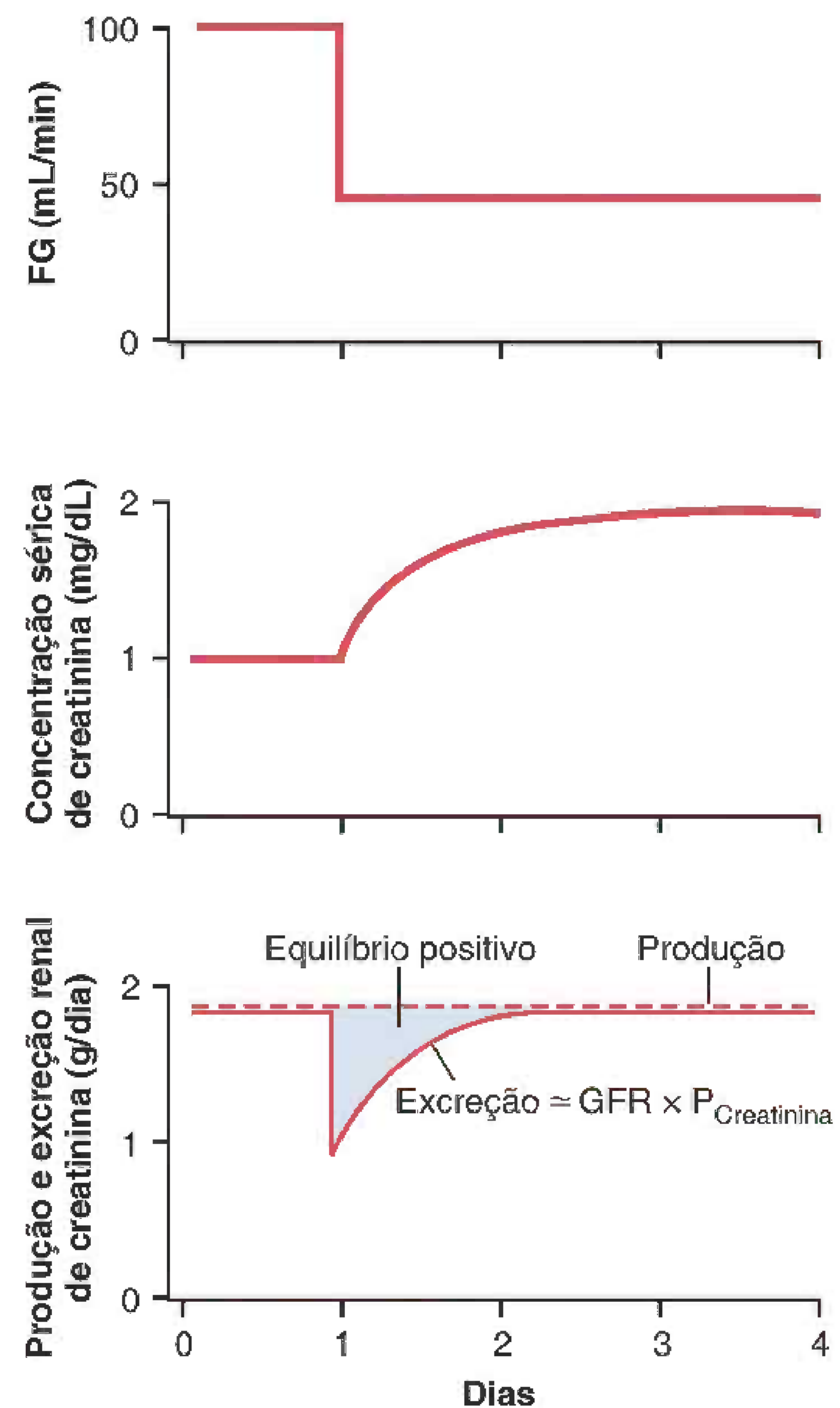



**Figura 31-4** Efeito da redução da filtração glomerular (FG) por 50%, na concentração sérica de creatinina e em sua excreção, quando a produção de creatinina permanece constante.

Alguns solutos, como o fosfato, a ureia e os íons hidrogênio, são mantidos com frequência perto de sua faixa normal até que a FG caia a 20% a 30% da normal. Por conseguinte, as concentrações plasmáticas dessas substâncias aumentam, mas não em proporção à redução da FG, como ilustrado pela curva B da Figura 31-5. A manutenção de concentrações plasmáticas relativamente constantes desses solutos, enquanto a FG diminui, é acompanhada pela excreção de frações cada vez maiores da quantidade desses solutos que são filtradas nos capilares glomerulares; isso ocorre pela diminuição da reabsorção tubular ou, em alguns casos, pelo aumento da secreção tubular.

No caso dos íons sódio e cloreto, suas concentrações plasmáticas se mantêm praticamente constantes, mesmo com quedas significativas da FG (veja a curva C da Fig. 31-5). Isso resulta da reabsorção tubular bastante reduzida desses eletrólitos.

Por exemplo, com a perda de 75% dos néfrons funcionais, cada néfron sobrevivente precisa excretar quatro vezes mais sódio e quatro vezes mais volume do que sob condições normais (Tabela 31-6).

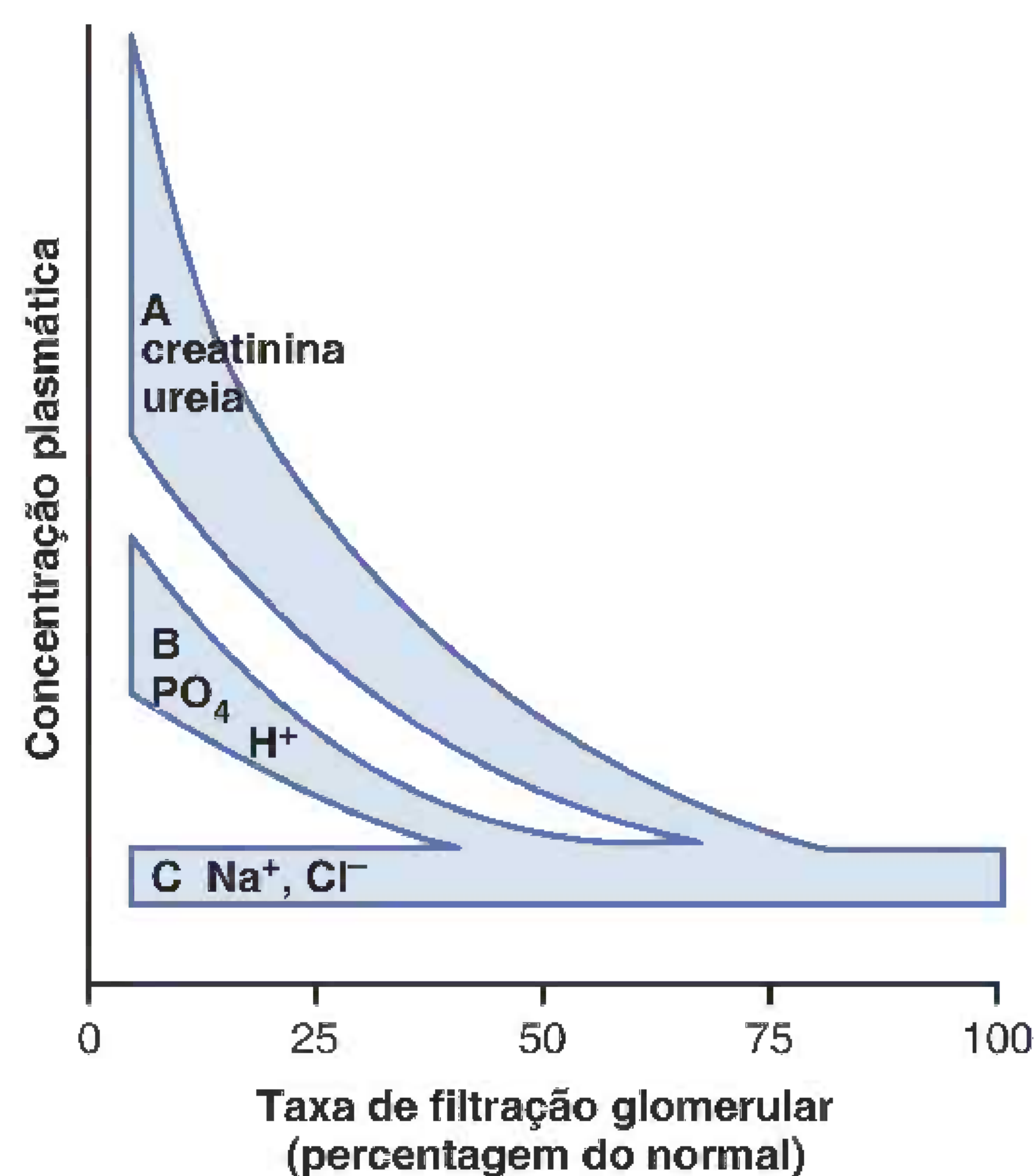



**Figura 31-5** Padrões representativos da adaptação para diferentes tipos de solutos, na insuficiência renal crônica. A curva A mostra as mudanças aproximadas das concentrações plasmáticas de solutos como creatinina e ureia que são filtradas e pouco absorvidas. A curva B mostra as concentrações aproximadas de solutos como fosfato e urato. A curva C mostra as concentrações aproximadas de solutos como sódio e cloreto.

**Tabela 31-6** Excreção Renal Total e Excreção por Néfron na Insuficiência Renal

| | Normal | Perda de 75% dos Néfrons |
|---|---|---|
| Número de néfrons | 2.000.000 | 500.000 |
| TFG total (mL/min) | 125 | 40 |
| TFG de um só néfron (nL/min) | 62,5 | 80 |
| Volume excretado por todos os néfrons (mL/min) | 1,5 | 1,5 |
| Volume excretado por néfron (nL/min) | 0,75 | 3,0 |

TFG, Taxa de Filtração Glomerular.

Parte dessa adaptação decorre do maior fluxo sanguíneo e da maior FG em cada néfron sobrevivente devido à hipertrofia dos vasos sanguíneos e dos glomérulos, bem como de alterações funcionais que causam dilatação dos vasos sanguíneos. Mesmo com grandes reduções da FG total, a excreção renal normal ainda pode ser mantida diminuindo-se a intensidade com que os túbulos reabsorvem água e solutos.

**Isostenúria — Incapacidade do Rim de Concentrar ou Diluir a Urina.** Efeito importante da alta intensidade do fluxo tubular que ocorre nos néfrons remanescentes dos rins afetados é que os túbulos renais perdem sua capacidade de concentrar ou diluir totalmente a urina. A capacidade de concentração do rim é comprometida, principalmente porque (1) o fluxo intenso do líquido

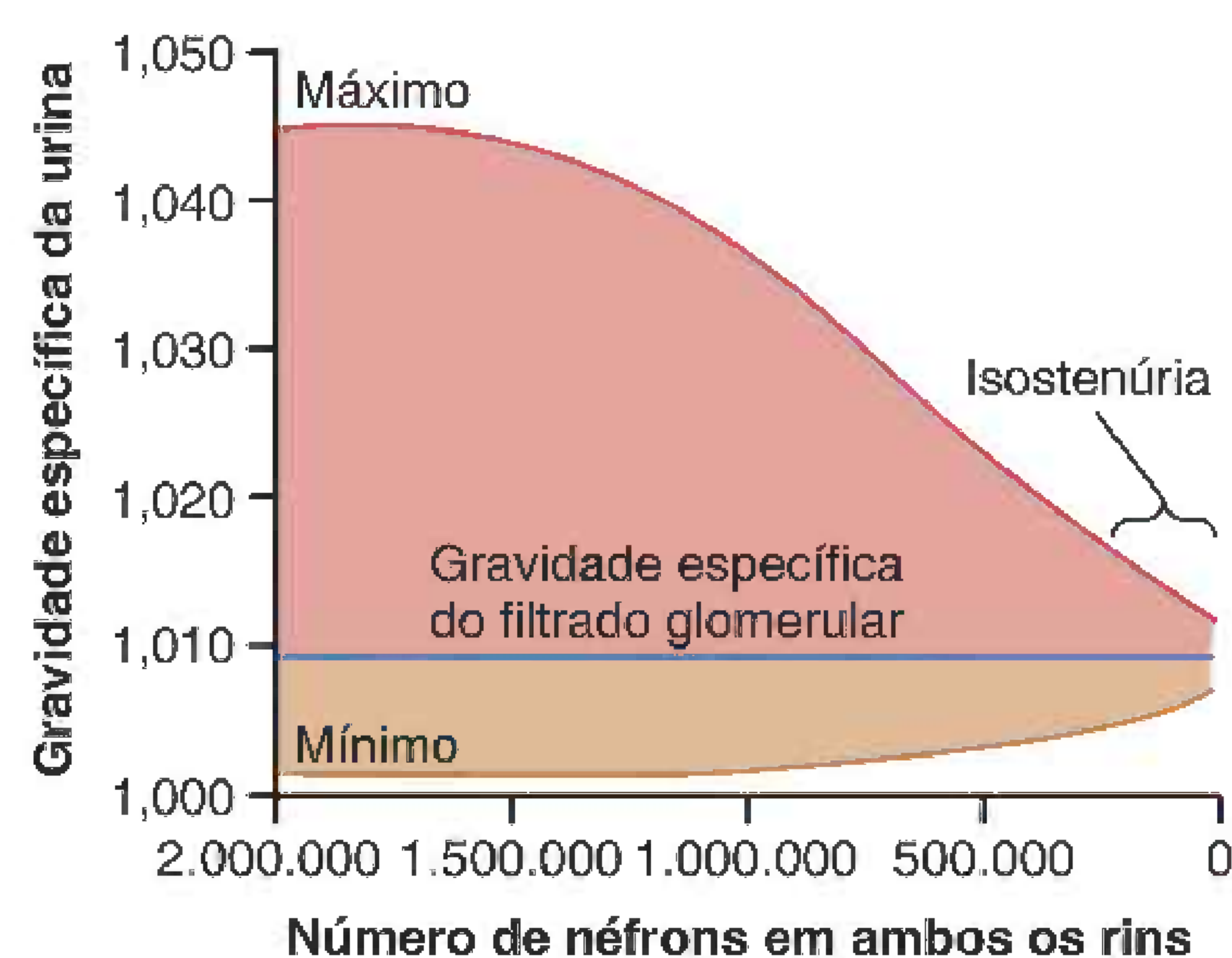



**Figura 31-6** Desenvolvimento de isostenúria em paciente com redução do número de néfrons funcionais.

tubular pelos ductos coletores evita a reabsorção adequada de água e (2) o fluxo rápido pela alça de Henle e dos ductos coletores impede que o mecanismo de contracorrente opere, de forma efetiva, na concentração dos solutos do líquido intersticial medular. Portanto, à medida que mais néfrons são progressivamente destruídos, a capacidade renal de concentração máxima diminui, e a osmolaridade e a gravidade específica da urina (medida da concentração total de solutos) se aproximam da osmolaridade e da gravidade específica do filtrado glomerular, como mostrado na Figura 31-6.

O mecanismo de diluição do rim também fica comprometido quando o número de néfrons diminui, porque a rápida passagem de líquido pelas alças de Henle e a carga elevada de solutos, como a ureia, produzem concentração relativamente alta de solutos no líquido tubular dessa parte do néfron. Consequentemente, a capacidade de diluição do rim é afetada, e a osmolalidade e a gravidade específica mínimas da urina se aproximam das do filtrado glomerular. Na medida em que o mecanismo de concentração fica ainda mais comprometido que o mecanismo de diluição na insuficiência renal crônica, um importante exame clínico da função renal é o de determinar quão bem os rins conseguem concentrar a urina quando a ingestão de água da pessoa é restringida por 12 horas ou mais.

**Efeitos da Insuficiência Renal sobre os Líquidos Corporais — Uremia**

O efeito da completa insuficiência renal sobre os líquidos corporais depende (1) da ingestão de água e de alimentos e (2) do grau de comprometimento da função renal. Assumindo que pessoa com insuficiência renal completa continue a ingerir as mesmas quantidades de água e de alimentos, as concentrações das diferentes substâncias no líquido extracelular se aproximam das mostradas na Figura 31-7. Efeitos importantes incluem (1) *edema generalizado,* decorrente da retenção de água e sal, (2) *acidose* resultante da incapacidade dos rins de livrar o corpo dos produtos ácidos normais, (3) *concentração elevada de nitrogênios não proteicos* — especialmente, ureia, creatinina e ácido úrico — devido à incapacidade do corpo de excretar os produtos da degradação

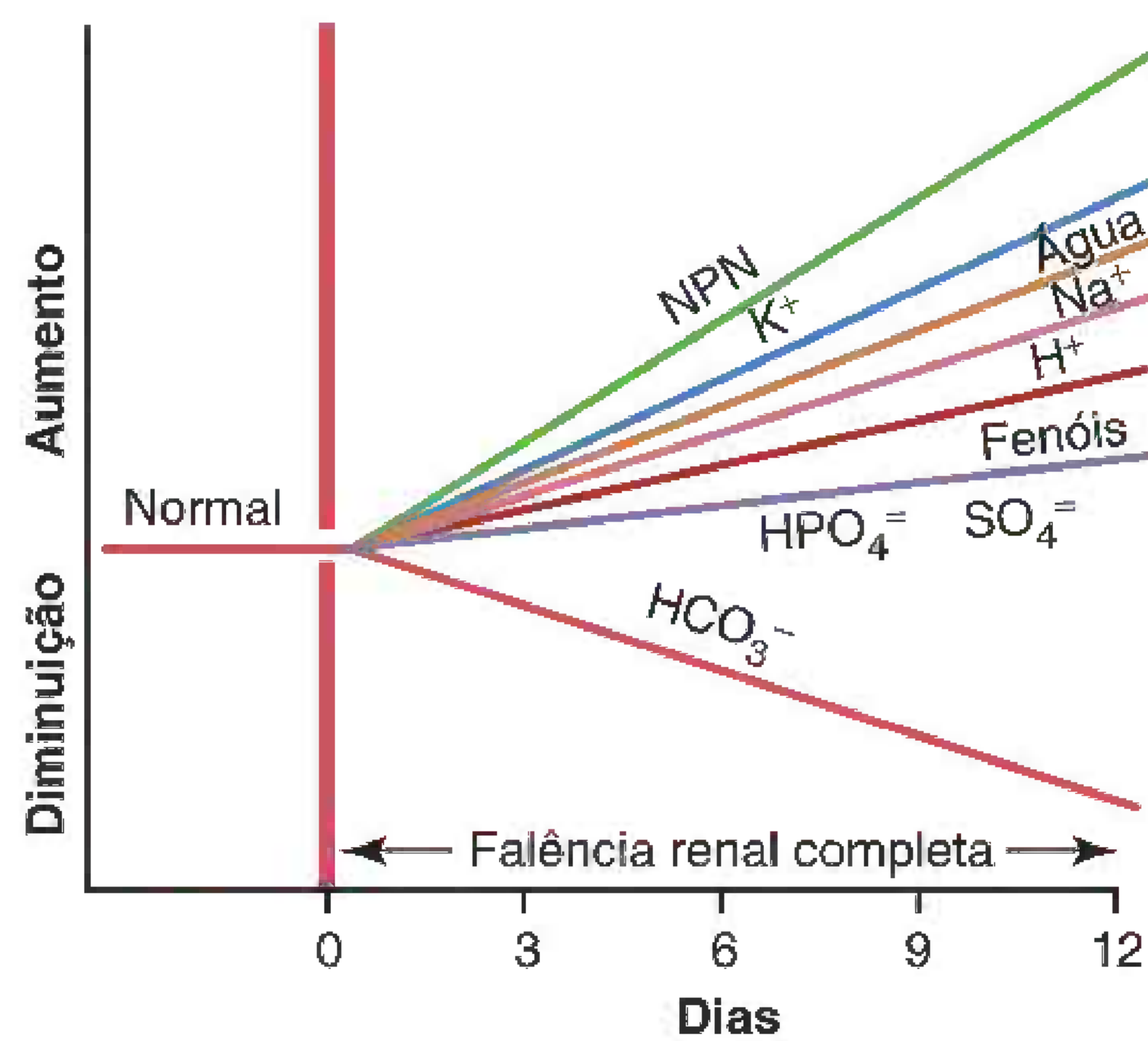



**Figura 31-7** Efeito da insuficiência renal nos constituintes do líquido extracelular. NNP, nitrogênios não proteicos.

metabólica de proteínas e (4) *altas concentrações de outras substâncias* excretadas pelo rim, incluindo *fenóis, sulfatos, fosfatos, potássio* e *bases de guanidina*. Essa condição completa é referida como *uremia*, devido à concentração elevada de ureia nos líquidos corporais.

**Retenção de Água e Desenvolvimento de Edema na Insuficiência Renal.** Se a ingestão de água for restringida imediatamente após o início da insuficiência renal aguda, o conteúdo total de líquido corporal pode aumentar apenas ligeiramente. Se a ingestão de líquido não for restringida e o paciente beber líquido em resposta aos mecanismos normais da sede, os líquidos corporais começam a aumentar, imediata e rapidamente.

Na insuficiência renal parcial crônica, o acúmulo de líquido pode não ser grave, desde que a ingestão de sal e líquido não seja excessiva, até a função renal cair a 25% da normal ou ainda mais baixa. A razão disso, como discutido anteriormente, é que os néfrons sobreviventes excretam quantidades maiores de sal e água. Mesmo a pequena retenção de líquido que ocorre, em conjunto com a maior secreção de renina e de angiotensina II que usualmente ocorre na doença renal isquêmica causa com frequência hipertensão grave na insuficiência renal crônica. Quase todos os pacientes com função renal tão reduzida que necessitem de diálise para manter suas vidas desenvolvem hipertensão. Em muitos desses pacientes, a redução drástica de sal ou a remoção de líquido extracelular por diálise podem controlar a hipertensão. Os pacientes remanescentes continuam a ter hipertensão, mesmo depois de o excesso de sódio ter sido removido por diálise. Neste grupo, a remoção dos rins isquêmicos corrige a hipertensão (desde que a retenção de líquido seja evitada pela diálise), já que se removem por esse modo a fonte da secreção excessiva de renina e a subsequente maior formação de angiotensina II.

**Uremia — Aumento da Ureia e de Outros Nitrogênios não Proteicos (Azotemia).** Os nitrogênios não proteicos incluem ureia, ácido úrico, creatinina e alguns poucos compostos menos importantes. Estes, em geral, são os produtos da degradação metabólica de proteínas e devem ser removidos do corpo para garantir o metabolismo contínuo normal das proteínas nas células. Suas concentrações, particularmente de ureia, podem aumentar por até 10 vezes à normal, durante a primeira e a segunda semana de insuficiência renal total. Na insuficiência renal crônica, as concentrações aumentam aproximadamente em proporção ao grau de redução dos néfrons funcionais. Por essa razão, a medida das concentrações dessas substâncias, especialmente da ureia e da creatinina, representa meio importante para avaliar o grau de insuficiência renal.

**Acidose na Insuficiência Renal.** Todos os dias o corpo normalmente produz cerca de 50 a 80 milimoles a mais de ácido metabólico do que álcali metabólico. Portanto, quando os rins não conseguem funcionar, ácido se acumula nos líquidos corporais. Os tampões dos líquidos corporais conseguem tamponar normalmente 500 a 1.000 milimoles de ácido, sem aumentos letais da concentração de $H^+$ no líquido extracelular, e os compostos de fosfato, nos ossos, conseguem tamponar outros poucos milhares de milimoles de $H^+$. Entretanto, quando esse poder de tamponamento se esgota, o pH do sangue cai de forma drástica, e o paciente entrará em coma e falecerá se o pH cair abaixo de 6,8.

**Anemia na Insuficiência Renal Crônica, Causada pela Menor Secreção de Eritropoetina.** Pacientes com insuficiência renal crônica grave quase sempre desenvolvem *anemia*. A causa mais importante é a menor secreção renal de *eritropoetina*, que estimula a medula óssea a produzir hemácias. Se os rins estiverem seriamente comprometidos, eles não conseguirão formar quantidades adequadas de eritropoetina, o que leva à menor produção de hemácias e à consequente anemia.

A existência, desde 1989, da eritropoetina recombinante no entanto representou meio de tratar a anemia nos pacientes com insuficiência renal crônica.

**Osteomalacia na Insuficiência Renal Crônica, Causada pela Menor Produção de Vitamina D Ativa e por Retenção de Fosfato pelos Rins.** A insuficiência renal prolongada também causa *osteomalacia*, condição em que os ossos são parcialmente absorvidos e, portanto, ficam muito frágeis. Causa importante da osteomalacia é a seguinte: a vitamina D precisa ser convertida por um processo em dois estágios, o primeiro no fígado e, em seguida nos rins em 1,25-di-hidroxicolecalciferol antes de ser capaz de promover a absorção de cálcio pelo intestino. Portanto, o dano grave do rim reduz em muito a concentração sanguínea de vitamina D *ativa*, o que por sua vez diminui a absorção intestinal de cálcio e a disponibilidade de cálcio para os ossos.

Outra causa importante de desmineralização do esqueleto, na insuficiência renal crônica, é o aumento da concentração sérica de fosfato que ocorre em decorrência da menor FG. Esse aumento do fosfato sérico aumenta a ligação do fosfato com o cálcio plasmático, diminuindo assim a concentração sérica de cálcio *ionizado* no plasma, o que, por sua vez estimula a secreção do *paratormônio*. Esse hiperparatireoidismo secundário, então, estimula a liberação de cálcio dos ossos, causando ainda mais desmineralização óssea.

### Hipertensão e Doença Renal

Como discutido anteriormente neste capítulo, a hipertensão pode exacerbar a lesão dos glomérulos e dos vasos sanguíneos renais, sendo uma das principais causas de doença renal terminal. Anormalidades da função renal podem também causar hipertensão, como discutido em detalhes no Capítulo 19. Assim, a relação entre hipertensão e doença renal pode, em certos casos, gerar círculo vicioso: a lesão renal primária leva ao aumento da pressão sanguínea que, por

sua vez, causa mais dano aos rins, aumentando ainda mais a pressão sanguínea e assim por diante, até que se desenvolva doença renal terminal.

Nem todos os tipos de doença renal causam hipertensão, porque o dano a determinadas porções do rim causa uremia sem hipertensão. Contudo, alguns tipos de dano renal são particularmente passíveis de causar hipertensão. A classificação das doenças renais, em relação aos efeitos hipertensivos ou não hipertensivos, é apresentada a seguir.

**Lesões Renais Que Reduzem a Capacidade dos Rins de Excretar Sódio e Água Promovem Hipertensão.** Lesões renais que diminuem a capacidade dos rins de excretar sódio e água quase que invariavelmente causam hipertensão. Assim, lesões que *diminuem a FG* ou *aumentam a reabsorção tubular*, usualmente, levam à hipertensão de graus variáveis. Alguns tipos específicos de anormalidades renais capazes de causar hipertensão são as seguintes:

1. *Maior resistência vascular renal*, que reduz o fluxo renal de sangue e a FG. Um exemplo é a hipertensão causada por estenose da artéria renal.
2. *Menor coeficiente de filtração dos capilares glomerulares*, que reduz a FG. Um exemplo disso é a glomerulonefrite crônica, que causa inflamação e espessamento das membranas capilares glomerulares, reduzindo assim o coeficiente de filtração dos capilares glomerulares.
3. *Reabsorção excessiva de sódio tubular*. Um exemplo é a hipertensão por secreção excessiva de aldosterona, que aumenta a reabsorção de sódio, principalmente nos túbulos coletores corticais.

Uma vez que se tenha desenvolvido a hipertensão, a excreção renal de sódio e de água retorna ao normal porque a pressão arterial elevada causa natriurese de pressão e diurese de pressão, de maneira que a ingestão e o débito de sódio e água novamente ficam balanceados. Mesmo quando ocorrem aumentos acentuados da resistência vascular renal ou reduções do coeficiente capilar glomerular, a FG, ainda assim, retorna quase aos níveis normais, após o aumento da pressão arterial. Da mesma maneira, quando a reabsorção tubular aumenta, como ocorre na secreção excessiva de aldosterona, a excreção urinária inicialmente diminui, mas depois retorna ao normal, à medida que a pressão arterial sobe. Assim, depois do desenvolvimento de hipertensão, pode não existir qualquer outro sinal óbvio de comprometimento da excreção de sódio e água, além da hipertensão. Como explicado no Capítulo 19, a excreção normal de sódio e de água, em presença de pressão arterial elevada, significa que a natriurese de pressão e a diurese de pressão foram restauradas com pressão arterial mais elevada.

**Hipertensão Causada por Lesão Renal Focal e Maior Secreção Renal de Renina.** Se parte do rim está isquêmica e a restante não isquêmica, como ocorre quando uma artéria renal está acentuadamente constritada, o tecido renal isquêmico secreta grandes quantidades de renina. Essa secreção leva à maior formação de angiotensina II, que pode causar hipertensão. A sequência mais provável de evento que causa essa hipertensão, como discutido no Capítulo 19, é (1) o próprio tecido isquêmico do rim excreta menor quantidade que a normal de água e sal; (2) a renina secretada pelo rim isquêmico, assim como a subsequente formação maior de angiotensina II, afeta o tecido renal não isquêmico, fazendo-o reter também sal e água; e (3) o excesso de sal e água causa hipertensão do modo usual.

Tipo semelhante de hipertensão pode resultar quando áreas focais de um ou de ambos os rins ficam isquêmicas, em decorrência de arteriosclerose ou de lesão vascular em porções específicas dos rins. Quando isso ocorre, os néfrons isquêmicos excretam menos sal e água, mas secretam maior quantidade de renina, o que causa maior formação de angiotensina II. Os níveis elevados de angiotensina II comprometem então a capacidade dos néfrons adjacentes, de outra forma normais, de excretar sódio e água. Consequentemente, o paciente desenvolve hipertensão, que restaura a excreção total de sódio e água pelo rim, de modo a manter o balanço entre a ingestão e o débito de sal e água, mas à custa de pressão sanguínea elevada.

**Doenças Renais Que Causam Perda de Todos os Néfrons Levam à Insuficiência Renal, Mas Podem não Causar Hipertensão.** A perda de grande número de néfrons íntegros, como ocorre na perda de um rim e parte do outro rim, quase sempre leva à insuficiência renal se a quantidade de tecido perdida for suficientemente grande. Se os néfrons restantes estiverem normais e a ingestão de sal não for excessiva, essa condição poderá não causar hipertensão clinicamente significativa, porque mesmo o ligeiro aumento da pressão sanguínea aumentará a FG e diminuirá a reabsorção de sódio tubular o bastante para promover excreção suficiente de água e sal na urina, mesmo com os poucos néfrons que permanecem intactos. Entretanto, paciente com esse tipo de anormalidade pode ficar seriamente hipertenso se estresses adicionais forem impostos, como a ingestão de grande quantidade de sal. Nesse caso, os rins simplesmente não conseguem eliminar quantidades adequadas de sal para pressão arterial normal com o pequeno número de néfrons funcionais restantes. A pressão sanguínea aumentada restaura a excreção de sal e água para corresponder a ingestão de sal e água sob condições estáveis.

O tratamento eficaz da hipertensão exige que a capacidade renal de excretar sal e água seja aumentada, tanto pelo aumento da FG, quanto pela diminuição da reabsorção tubular, de modo que o balanço entre a ingestão e excreção de sal e de água possa ser mantido com pressões arteriais baixas. Isso pode ser realizado por fármacos que bloqueiam o efeito de sinais hormonais e nervosos que levam o rim a reter sal e água (p. ex., com bloqueadores β-adrenérgicos, antagonistas dos receptores de angiotensina ou inibidores da enzima conversora de angiotensina) ou por fármacos diuréticos que inibem diretamente a reabsorção tubular de sal e água.

## Distúrbios Tubulares Específicos

No Capítulo 27 apontou-se que diversos mecanismos são responsáveis por transportar diferentes substâncias individuais pelas membranas do epitélio tubular. No Capítulo 3 apontou-se também que cada enzima celular e cada proteína transportadora são formadas em resposta a gene respectivo no núcleo. Se algum gene necessário estiver ausente ou anormal, os túbulos podem ser deficientes em uma das proteínas transportadoras ou uma das enzimas necessárias para o transporte de soluto pelas células do epitélio tubular renal. Em outros casos, quantidade muito grande da enzima ou da proteína transportadora é produzida. Assim, muitos distúr-

bios tubulares hereditários ocorrem por causa do transporte anormal de substâncias individuais ou grupos de substâncias através da membrana tubular. Além disso, o dano à membrana do epitélio tubular, por toxinas ou por isquemia, pode causar importantes distúrbios tubulares renais.

**Glicosúria Renal — Os Rins não Reabsorvem a Glicose.** Nesta condição, a concentração sanguínea de glicose pode ser normal, mas o mecanismo de transporte para a reabsorção tubular de glicose se apresenta bastante limitado ou ausente. Consequentemente, a despeito do nível normal de glicose no sangue, grandes quantidades de glicose passam para a urina todos os dias. Na medida em que o diabetes melito também está associado à presença de glicose na urina, deve-se descartar glicosúria renal, condição relativamente benigna, antes do diagnóstico de diabetes melito.

**Aminoacidúria — Os Rins não Reabsorvem Aminoácidos.** Alguns aminoácidos compartilham de sistemas mútuos de transporte para sua reabsorção, enquanto outros aminoácidos têm seus próprios sistemas distintos de transporte. Em casos raros, uma condição denominada *aminoacidúria generalizada* resulta da reabsorção deficiente de todos os aminoácidos; com mais frequência, as deficiências de sistemas de transporte específicos podem resultar em (1) *cistinúria essencial*, na qual grandes quantidades de cistina deixam de ser reabsorvidas e geralmente cristalizam na urina, formando cálculos renais; (2) *glicinúria simples*, na qual a glicina não é reabsorvida; ou (3) *beta-aminoisobutiricoacidúria*, condição presente em cerca de 5% de todas as pessoas, mas aparentemente sem significância clínica maior.

**Hipofosfatemia Renal — Os Rins não Reabsorvem Fosfato.** Na hipofosfatemia renal, os túbulos renais não reabsorvem grandes quantidades de íons fosfato quando a concentração de fosfato dos líquidos corporais está muito diminuída. Essa condição geralmente não causa anormalidades imediatas sérias, porque a concentração de fosfato no líquido extracelular pode variar bastante sem causar disfunção celular importante. Durante período prolongado, o nível baixo de fosfato causa menor calcificação dos ossos e a pessoa desenvolve raquitismo. Esse tipo de raquitismo é refratário à terapia com vitamina D, em contraste com a rápida resposta do tipo usual de raquitismo, como discutido no Capítulo 79.

**Acidose Tubular Renal — Os Túbulos não Secretam Íons Hidrogênio.** Nessa condição, os túbulos renais são incapazes de secretar quantidades adequadas de íons hidrogênio. Consequentemente, grandes quantidades de bicarbonato de sódio são continuamente perdidas na urina, causando estado contínuo de acidose metabólica, como discutido no Capítulo 30. Esse tipo de anormalidade renal pode ser causado por distúrbios hereditários ou pode decorrer de lesão difusa dos túbulos renais.

**Diabetes Insípido Nefrogênico — Os Rins não Respondem ao Hormônio Antidiurético.** Às vezes, os túbulos renais não respondem ao hormônio antidiurético, fazendo com que grande quantidade de urina diluída seja excretada. Desde que a pessoa tenha bom aporte de água, essa condição raramente causa dificuldades graves. Entretanto, quando quantidade adequada de água não está disponível, a pessoa fica rapidamente desidratada.

**Síndrome de Fanconi — Defeito Reabsortivo Generalizado dos Túbulos Renais.** A síndrome de Fanconi, em geral, está associada ao aumento da excreção urinária de praticamente todos os aminoácidos, da glicose e dos fosfatos. Em casos graves, outras manifestações também são observadas, como (1) falta da reabsorção de bicarbonato de sódio, resultando em acidose metabólica; (2) maior excreção de potássio e, às vezes, de cálcio; e (3) diabetes insípido nefrogênico.

Existem múltiplas causas da síndrome de Fanconi, que resulta da incapacidade generalizada das células tubulares renais de transportar diversas substâncias. Algumas dessas causas incluem (1) defeitos hereditários nos mecanismos de transporte celular, (2) toxinas ou fármacos que lesam as células do epitélio tubular renal e (3) lesão das células tubulares renais em consequência de isquemia. As células tubulares proximais são especialmente afetadas na síndrome de Fanconi causada por lesão tubular, já que elas reabsorvem e secretam muitos dos fármacos e das toxinas que podem causar danos.

**Síndrome de Bartter — Diminuição de Sódio, Cloreto, Potássio e Reabsorção nas Alças de Henle.** A *síndrome de Bartter* é distúrbio autossômico recessivo causado pelo comprometimento da função do cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio, ou por defeito nos canais de potássio na membrana luminal, ou nos canais de cloreto na membrana basolateral da parte espessa da alça de Henle. Esses distúrbios resultam no aumento da excreção de água, sódio, cloreto, potássio e cálcio pelos rins. A perda de sal e de água leva à leve depleção do volume, resultando na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A aldosterona aumentada e o alto fluxo tubular distal, devido ao comprometimento da reabsorção da alça de Henle, estimulam a secreção de potássio e de hidrogênio pelos túbulos coletores, levando à hipocalemia e à alcalose metabólica.

**Síndrome de Gitelman — Diminuição da Reabsorção de Cloreto de Sódio pelos Túbulos Distais.** A *síndrome de Gitelman* é distúrbio autossômico recessivo do cotransportador de sódio-cloreto sensível à tiazida nos túbulos renais. Pacientes com síndrome de Gitelman apresentam algumas das mesmas características dos pacientes com síndrome de Bartter — discreta perda de água e sal, leve depleção no volume de água, e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona — apesar de essas anormalidades serem geralmente menos severas na síndrome de Gitelman.

Como os defeitos tubulares na síndrome de Bartter ou de Gitelman não podem ser corrigidos, o tratamento é geralmente focado na reposição das perdas de cloreto de sódio e potássio. Alguns estudos sugerem que o bloqueio da síntese de prostaglandinas, com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e administração de antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, pode ser útil na correção da hipocalemia.

**Síndrome de Liddle — Aumento da Reabsorção de Sódio.** A *síndrome de Liddle* é um distúrbio autossômico dominante raro, resultantes de várias mutações nos canais de sódio epitelial sensíveis à amilorida (CENa) nos túbulos distais e coletores. Essas mutações causam atividade excessiva dos CENa, resultando no aumento da reabsorção de sódio e de água, hipertensão, e alcalose metabólica similar às mudanças que ocorrem com excesso de secreção de aldosterona (aldosteronismo primário).

No entanto, pacientes com síndrome de Liddle têm os níveis de aldosterona elevados devido a retenção de sódio e diminuição compensatória nos níveis da secreção de renina e angiotensina II, que, por sua vez, diminuem a secreção adrenal de aldosterona. Felizmente, a síndrome de Liddle pode ser tratada com o diurético amilorida, que bloqueia a excessiva atividade da CENa.

## Tratamento da Insuficiência Renal por Transplante ou Diálise com Rim Artificial

A perda grave da função renal, tanto aguda quanto cronicamente, é ameaça à vida e requer remoção de resíduos tóxicos e restauração do volume e da composição dos fluidos corporais ao normal. Isto pode ser conseguido pelo transplante de rim ou por diálise com rim artificial. Mais de 500 mil pacientes nos Estados Unidos estão recebendo atualmente alguma forma de terapia ESRD (Doença Renal Terminal, DRT).

O transplante bem-sucedido de doador único de rim para paciente com ESRD pode restaurar a função renal a nível que é suficiente para manter, essencialmente, a homeostasia normal dos líquidos e eletrólitos corporais. Aproximadamente 16.000 transplantes de rim são realizados anualmente nos Estados Unidos. Pacientes que receberam transplante de rim geralmente vivem mais e têm menos problemas de saúde do que os que são mantidos em diálise. A manutenção da terapia imunossupressora é necessária a quase todos os pacientes para ajudar a prevenir a rejeição aguda e perda do rim transplantado. Os efeitos adversos dos fármacos que suprimem o sistema imune incluem aumento do risco de infecções e de alguns tipos de câncer, embora a quantidade de terapia imunossupressora possa geralmente ser reduzida ao longo do tempo, para reduzir significativamente estes riscos.

Nos Estados Unidos, mais de 350 mil pessoas com insuficiência renal irreversível ou remoção total do rim estão sendo mantidas cronicamente por diálise por rins artificiais. A diálise também é utilizada em determinados tipos de insuficiência renal aguda, pode-se utilizar rim artificial para estabilizar o paciente até que seus rins reassumam suas funções normais. Se a perda da função renal for irreversível, será preciso fazer diálise cronicamente para manter a vida. Como a diálise não consegue manter a composição inteiramente normal do líquido corporal e não pode substituir todas as múltiplas funções realizadas pelos rins, a saúde dos pacientes mantidos em rins artificiais em geral permanece comprometida de modo significativo.

**Princípios Básicos da Diálise.** O princípio básico do rim artificial é o de passar o sangue por diminutos canais sanguíneos limitados por delgada membrana. No outro lado da membrana passa o *líquido dialisador*, para o qual as substâncias indesejáveis no sangue passam por difusão.

A Figura 31-8 mostra os componentes de tipo de rim artificial, no qual o sangue flui continuamente entre duas membranas finas de celofane; por fora da membrana fica o líquido dialisador. O celofane é suficientemente poroso para permitir que os constituintes do plasma, exceto as proteínas plasmáticas, se difundam em ambas as direções — do plasma para o líquido dialisador ou do líquido dialisador de volta ao plasma. Se a concentração da substância for maior no plasma do que no líquido dialisador, ocorrerá transferência efetiva da substância do plasma para o líquido dialisador.

A intensidade da movimentação do soluto pela membrana dialisadora depende (1) do gradiente de concentração do soluto entre as duas soluções, (2) da permeabilidade da membrana ao soluto, (3) da área de superfície da membrana e (4) do período de tempo em que sangue e líquido permanecem em contato com a membrana.

Assim, a intensidade máxima da transferência de soluto ocorre, inicialmente, quando o gradiente de concentração é maior (quando começa a diálise) e diminui à medida que o gradiente de concentração se dissipa. Em sistema de fluxo, como é o caso da "hemodiálise", no qual o sangue e o líquido dialisador fluem pelo rim artificial, a dissipação do gradiente de concentração pode ser reduzida, e a difusão do soluto que atravessa a membrana pode ser otimizada aumentando-se a vazão do sangue, do líquido dialisador ou de ambos.

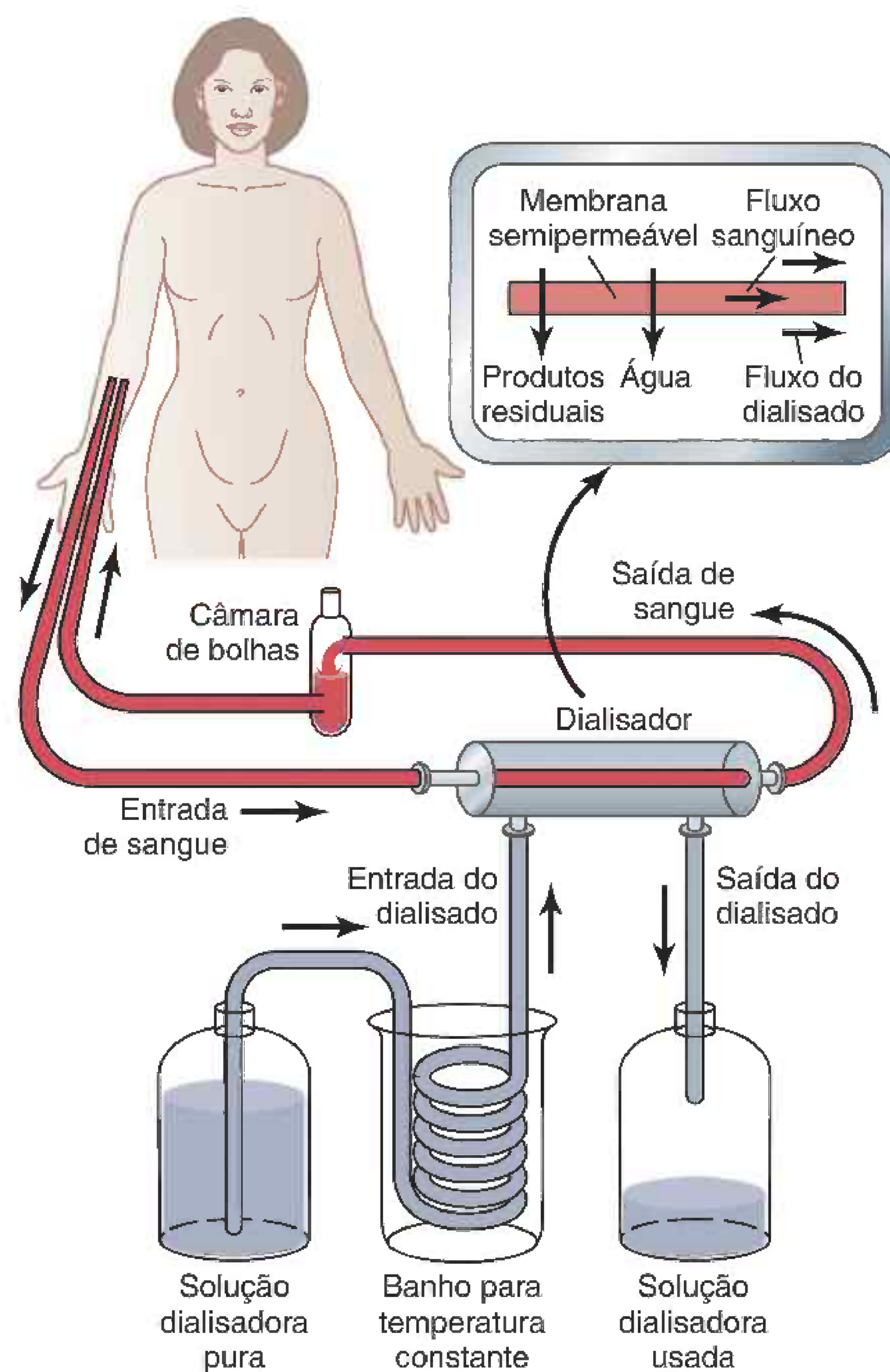



**Figura 31-8** Princípios da diálise com rim artificial.

Na operação normal do rim artificial, o sangue flui contínua ou intermitentemente e volta à veia. A quantidade total de sangue no rim artificial, a qualquer momento, é em geral inferior a 500 mililitros, a intensidade do fluxo pode ser de várias centenas de mililitros por minuto, e a área total da superfície de difusão fica entre 0,6 e 2,5 metros quadrados. Para evitar a coagulação do sangue no rim artificial, injeta-se pequena quantidade de heparina no sangue na sua entrada no rim artificial. Além da difusão dos solutos, pode ser produzida a transferência da massa de solutos e de água pela aplicação de pressão hidrostática para forçar o líquido e os solutos através das membranas do dialisador; essa filtração é denominada *fluxo de massa (bulk flow)*.

**Líquido Dialisador.** A Tabela 31-7 compara os constituintes do líquido dialisador típico com os do plasma normal e do plasma urêmico. Note que as concentrações de íons e de outras substâncias no líquido dialisador não são iguais às concentrações no plasma normal ou no plasma urêmico. Em vez disso, são ajustadas aos níveis necessários para causar o

**Tabela 31-7** Comparação do Líquido Dialisador com Plasma Normal e Urêmico

| Constituinte | Plasma Normal | Líquido Dialisador | Plasma Urêmico |
|---|---|---|---|
| Eletrólitos (mEq/L) | | | |
| $Na^+$ | 142 | 133 | 142 |
| $K^+$ | 5 | 1,0 | 7 |
| $Ca^{++}$ | 3 | 3,0 | 2 |
| $Mg^{++}$ | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| $Cl^-$ | 107 | 105 | 107 |
| $HCO_3^-$ | 24 | 35,7 | 14 |
| Lactato$^-$ | 1,2 | 1,2 | 1,2 |
| $HPO_4^=$ | 3 | 0 | 9 |
| Urato$^-$ | 0,3 | 0 | 2 |
| Sulfato$^=$ | 0,5 | 0 | 3 |
| Não eletrólitos | | | |
| Glicose | 100 | 125 | 100 |
| Ureia | 26 | 0 | 200 |
| Creatinina | 1 | 0 | 6 |

movimento apropriado de água e solutos através da membrana durante a diálise.

Note também que não existe fosfato, ureia, urato, sulfato ou creatinina no líquido dialisador; entretanto, essas substâncias estão presentes em concentrações elevadas no sangue urêmico. Assim, quando o paciente urêmico é dialisado, essas substâncias são perdidas em grande quantidade para o líquido dialisador.

A eficácia do rim artificial pode ser expressa em termos da quantidade de plasma que é depurada de diferentes substâncias a cada minuto, o que, como discutido no Capítulo 27, é o meio primário de expressar a eficácia funcional dos próprios rins de livrar o corpo de substâncias indesejáveis. A maioria dos rins artificiais consegue eliminar ureia do plasma na intensidade de 100 a 225 mL/min, o que mostra que, pelo menos em termos de excreção de ureia, o rim artificial pode funcionar tão rapidamente quanto dois rins normais juntos, cuja depuração de ureia é de apenas 70 mL/min. Contudo, o rim artificial é usado por apenas 4 a 6 horas por dia, três vezes por semana. Portanto, a depuração total do plasma é ainda consideravelmente limitada, quando o rim artificial substitui os rins normais. Além disso, é importante ter em mente que o rim artificial não pode substituir algumas das outras funções dos rins, como a secreção de eritropoetina, necessária para a produção de hemácias.

## Referências


Andreoli TE, ed: *Cecil's Essentials of Medicine*, ed 6, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research, *Hypertension* 51:1403, 2008.

Devarajan P: Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury, *J Am Soc Nephrol* 17:1503, 2006.

Grantham JJ: Clinical practice, Autosomal dominant polycystic kidney disease, *N Engl J Med* 359:1477, 2008.

Griffin KA, Kramer H, Bidani AK: Adverse renal consequences of obesity, *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F685, 2008.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity, *Hypertension* 41:625, 2003.

Hall JE, da Silva AA, Brandon E, et al: Pathophysiology of obesity hypertension and target organ injury. In Lip GYP, Hall JE, editors: *Comprehensive Hypertension*, New York, 2007, Elsevier, pp 447–468.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic renal disease?, *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.

Mitch WE: Acute renal failure. In Goldman F, Bennett JC, editors: *Cecil Textbook of Medicine*, ed 21, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 567–570.

Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure, *J Am Soc Nephrol* 14:265, 2003.

Rodriguez-Iturbe B, Musser JM: The current state of poststreptococcal glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol* 19:1855, 2008.

Rossier BC, Schild L: Epithelial sodium channel: Mendelian versus essential hypertension, *Hypertension* 52:595, 2008.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease, *Hypertension* 42:1050, 2003.

Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure, *JAMA* 289:747, 2003.

United States Renal Data System. http://www.usrds.org/.

Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease, *J Am Soc Nephrol* 13:798, 2002.

(página deixada intencionalmente em branco)

UNIDADE

# VI

# Células Sanguíneas, Imunidade e Coagulação Sanguínea


**32.** Hemácias, Anemia e Policitemia

**33.** Resistência do Corpo à Infecção: I. Leucócitos, Granulócitos, Sistema Monocítico-Macrofágico e Inflamação

**34.** Resistência do Corpo à Infecção: II. Imunidade e Imunidade Inata a Alergia

**35.** Tipos Sanguíneos; Transfusão; Transplante de Tecidos e de Órgãos

**36.** Hemostasia e Coagulação Sanguínea

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 32

# Hemácias, Anemia e Policitemia



Com este capítulo, começamos a discutir as *células sanguíneas*, as células do *sistema de macrófagos* e o *sistema linfático*. Primeiramente, apresentaremos as funções das hemácias que são as células mais abundantes do sangue, necessárias para o suprimento de oxigênio aos tecidos.

## Hemácias (Eritrócitos)

A principal função das hemácias, também conhecidas como *eritrócitos*, consiste no transporte de *hemoglobina* que por sua vez leva oxigênio dos pulmões para os tecidos. Em alguns animais inferiores, a hemoglobina circula como proteína livre no plasma, não como integrante das células da linhagem vermelha. Quando livre no plasma do ser humano, cerca de 3% do total da hemoglobina extravasa, através da membrana capilar para o espaço intersticial, ou através da membrana glomerular do rim para o filtrado glomerular, a cada vez que o sangue passa pelos capilares. Assim, a hemoglobina deve permanecer dentro dos glóbulos vermelhos para executar eficazmente as suas funções nos seres humanos.

As hemácias desempenham outras funções, além do transporte da hemoglobina. Por exemplo, contêm grande quantidade de *anidrase carbônica*, enzima que catalisa a reação reversível entre o dióxido de carbono ($CO_2$) e a água para formar ácido carbônico ($H_2CO_3$), aumentando, por milhares de vezes, a velocidade dessa reação. A rapidez dessa reação possibilita que a água do sangue transporte quantidade enorme de $CO_2$ na forma de íon bicarbonato ($HCO_3^-$), dos tecidos para os pulmões, onde é reconvertido em $CO_2$ e eliminado para a atmosfera como produto do metabolismo corporal. A hemoglobina nas células é excelente *tampão acidobásico* (como é o caso da maioria das proteínas); devido a isso, a hemácia é responsável pela maior parte da capacidade do tamponamento acidobásico de todo o sangue.

**Forma e Dimensões das Hemácias.** As hemácias normais, mostradas na Figura 32-3, são discos bicôncavos com diâmetro médio de cerca da 7,8 micrômetros e espessura de 2,5 micrômetros, em sua área mais espessa, e 1 micrômetro ou menos no centro. O volume médio das hemácias é de 90 a 95 micrômetros cúbicos.

A forma das hemácias pode variar muito conforme as células sejam espremidas ao passarem pelos capilares. De fato, a hemácia é um "saco" que pode ser deformado, assumindo praticamente qualquer forma. Além disso, como a célula normal tem excesso de membrana celular em relação à quantidade de material interno, a deformação, em termos relativos, não distende muito a membrana e, consequentemente, não causa ruptura da célula, como aconteceria com muitas outras células.

**Concentração de Hemácias no Sangue.** No homem saudável, o número médio de hemácias por milímetro cúbico é de 5.200.000 (± 300.000); e, na mulher, é de 4.700.000 (± 300.000). As pessoas que vivem em grandes altitudes apresentam número maior de hemácias, como será discutido adiante.

**Quantidade de Hemoglobina nas Células.** As hemácias têm capacidade de concentrar a hemoglobina no líquido celular por até 34 gramas em cada 100 mililitros de células. A concentração não ultrapassa esse valor por se tratar do limite metabólico do mecanismo celular formador de hemoglobina. Além disso, em pessoas normais, a porcentagem de hemoglobina é, em geral, sempre próxima do nível máximo em cada célula. Todavia, quando a produção de hemoglobina é deficiente, a porcentagem de hemoglobina nas células pode diminuir consideravelmente abaixo desse valor, e o volume da hemácia pode também diminuir, devido à falta de hemoglobina para encher a célula.

Quando o hematócrito (a porcentagem de sangue que está nas células — normalmente, 40% a 45%) e a quantidade de hemoglobina em cada célula respectiva estão normais, o sangue total do homem contém, em média, 15 gramas de hemoglobina por 100 mililitros de células; nas mulheres, o sangue contém 14 gramas por 100 mililitros.

Como discutido no Capítulo 40, em relação ao transporte de oxigênio pelo sangue, cada grama de hemo-

globina pura é capaz de se combinar com 1,34 mL de oxigênio. Por conseguinte, no homem normal, o máximo de cerca de 20 mililitros de oxigênio pode ser transportado em combinação com a hemoglobina por cada 100 mililitros de sangue, enquanto na mulher normal podem ser transportados 19 mililitros de oxigênio.

## Produção de Hemácias

**Áreas do Corpo Que Produzem Hemácias.** Nas primeiras semanas da vida embrionária, hemácias nucleadas primitivas são produzidas no *saco vitelino*. Durante o segundo trimestre da gestação, o *fígado* passa a constituir o principal órgão de produção de hemácias, embora número razoável também seja produzido pelo *baço* e pelos *linfonodos*. Posteriormente, durante o último mês de gestação e após o nascimento, as hemácias são produzidas exclusivamente na *medula óssea*.

Como mostrado na Figura 32-1, a medula óssea de praticamente todos os ossos produz hemácias até que a pessoa atinja a idade de 5 anos. A medula óssea dos ossos longos, exceto pelas porções proximais do úmero e da tíbia, fica muito gordurosa, deixando de produzir hemácias aproximadamente aos 20 anos de idade. Após essa idade, a maioria das hemácias continua a ser produzida na medula óssea dos ossos membranosos, como vértebras, esterno, costelas e íleo. Mesmo nesses ossos, a medula passa a ser menos produtiva com o avanço da idade.

## Gênese das Células Sanguíneas

**Células-tronco Hematopoéticas Pluripotentes, Indutores do Crescimento e Indutores da Diferenciação.** As hemácias iniciam suas vidas, na medula óssea, por meio de tipo único de célula referido como *célula-tronco hematopoética pluripotente*, da qual derivam todas as células do sangue circulante. A Figura 32-2 mostra as divisões sucessivas das células pluripotentes para formar as diferentes células sanguíneas periféricas. À medida que essas células se reproduzem, pequena parcela permanece exatamente como as células pluripotentes originais, retidas na medula óssea como reserva, embora seu número diminua com a idade. Todavia, a maioria das células-tronco

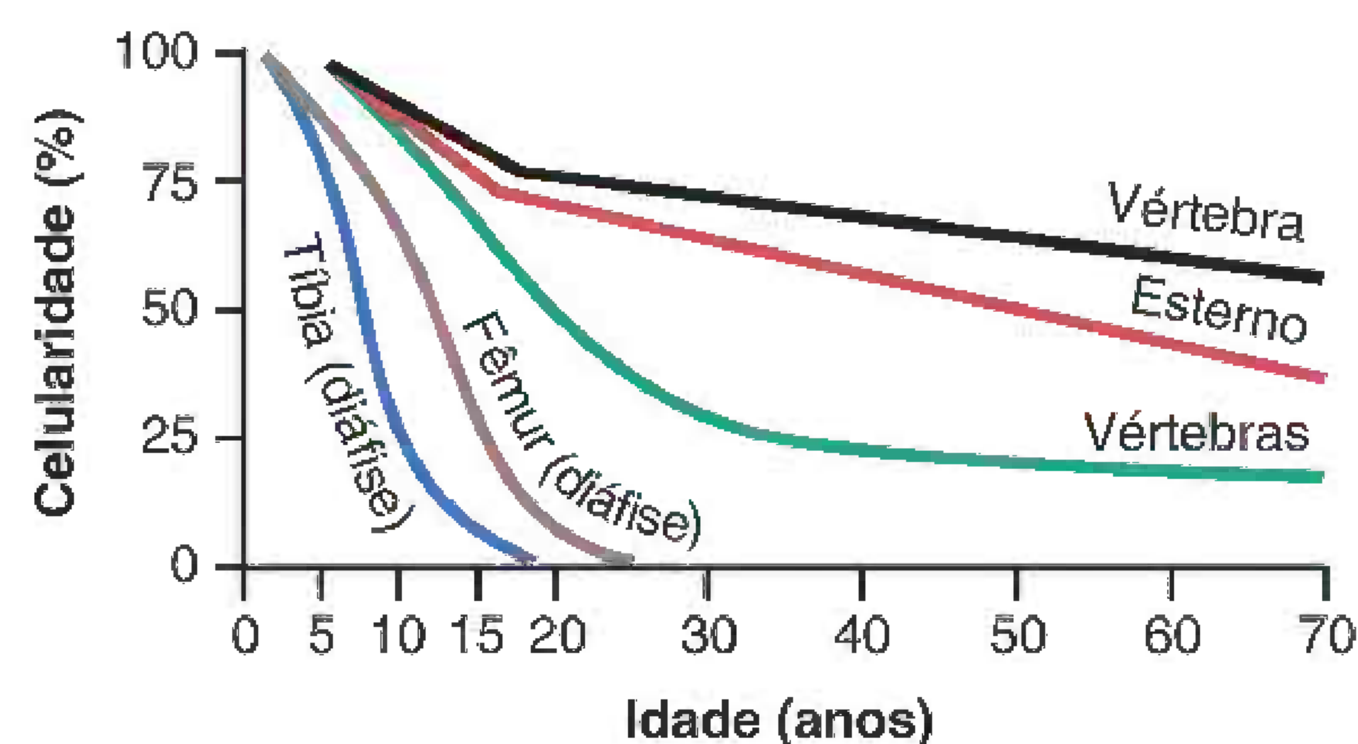



**Figura 32-1** Intensidades relativas da produção de hemácias na medula óssea, em diferentes ossos e em diversas idades.

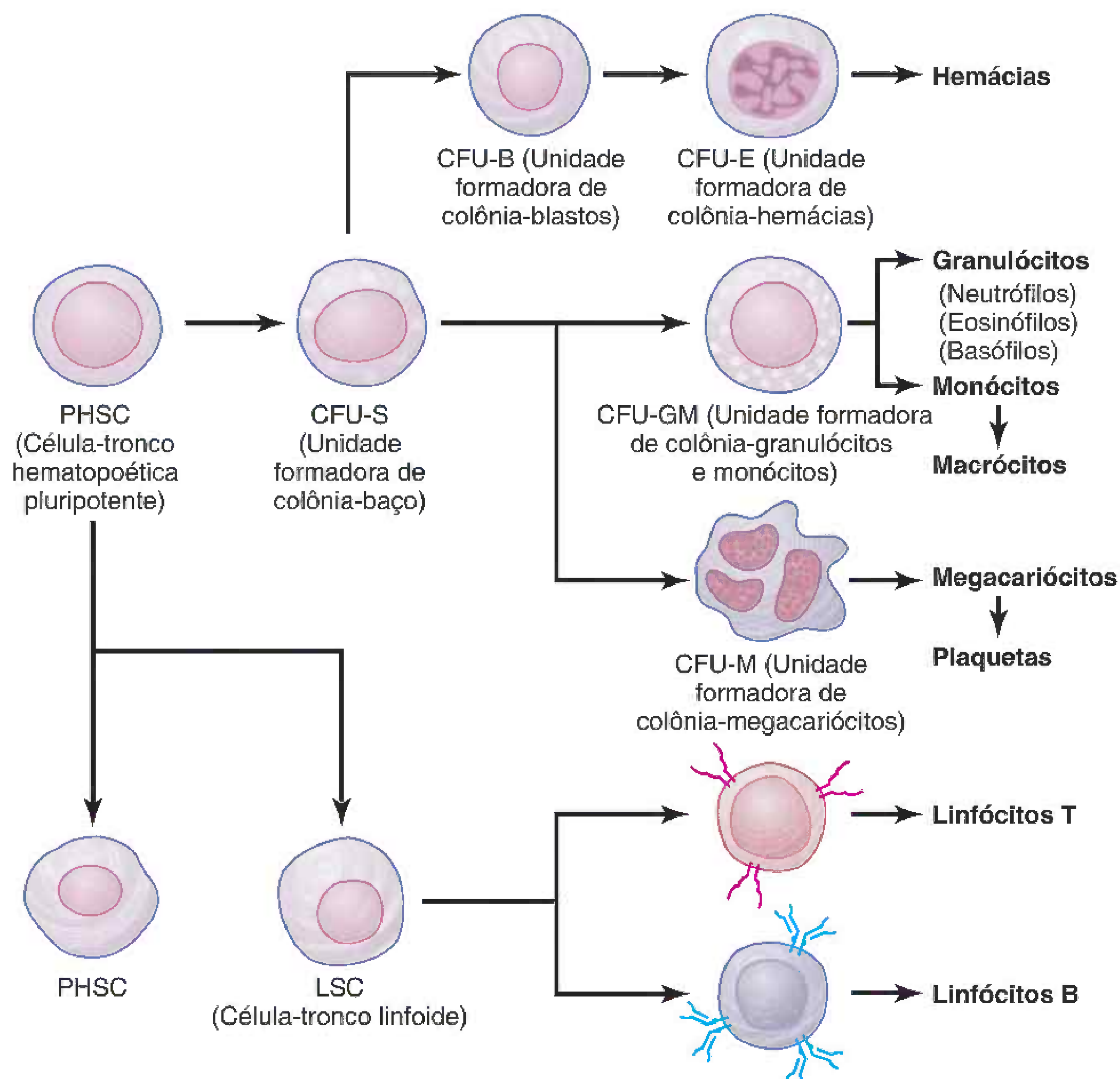



**Figura 32-2** Formação das diferentes células sanguíneas a partir de *célula-tronco hematopoética pluripotente* (*PHSC*) na medula óssea.

que se reproduziram se diferencia formando outras células, mostradas à direita na Figura 32-2. As células em estágio intermediário são bastante parecidas com as células-tronco pluripotentes, apesar de já estarem comprometidas com uma linhagem particular de células, referida como *células-tronco comprometidas.*

As diferentes células-tronco comprometidas, quando crescem em cultura, produzem colônias de tipos específicos de células sanguíneas. A célula-tronco comprometida produtora de hemácias é referida como *unidade formadora de colônia de eritrócitos* e a sigla CFU-E (*colony-forming unit-erythrocyte*) é usada para designar esse tipo de célula-tronco. De forma análoga, as unidades formadoras de colônia produtoras de granulócitos e de monócitos têm a designação CFU-GM e assim por diante.

O crescimento e a reprodução das diferentes células-tronco são controlados por múltiplas proteínas, denominadas *indutores de crescimento.* Descreveram-se quatro indutores de crescimento principais, cada um tendo características diferentes. Um desses indutores, a *interleucina-3*, promove o crescimento e a reprodução de praticamente todos os diferentes tipos de células-tronco comprometidas, ao passo que os outros induzem o crescimento de apenas tipos específicos de células.

Os indutores de crescimento promovem o crescimento das células, mas não sua diferenciação. Essa é a função de outro grupo de proteínas, denominado *indutores de diferenciação.* Cada um desses indutores determina a diferenciação do tipo de células-tronco comprometidas em um ou mais estágios de desenvolvimento, em relação à célula final adulta.

A formação dos indutores de crescimento e de diferenciação é, por sua vez, controlada por fatores externos à medula óssea. Por exemplo, no caso de hemácias (células da linhagem vermelha), a exposição do sangue a baixas concentrações de oxigênio, por longo período, resulta na indução do crescimento, da diferenciação e da produção de número muito aumentado de hemácias, como discutido adiante neste capítulo. No caso de alguns leucócitos, as doenças infecciosas causam crescimento, diferenciação e formação final de tipos específicos de leucócitos necessários ao combate de cada infecção.

## Estágios da Diferenciação das Células da Linhagem Vermelha

A primeira célula que pode ser identificada como pertencente à linhagem vermelha é o *proeritroblasto*, ilustrado como ponto de origem na Figura 32-3. Na presença de estimulação apropriada, grande número dessas células é formado por células-tronco CFU-E.

Uma vez formado o proeritrobasto, ele se divide por diversas vezes, até por fim formar muitas hemácias maduras. As células da primeira geração são denominadas *eritroblastos basófilos*, por se corarem com substâncias básicas; nesse estágio, a célula só acumula pequena quantidade de hemoglobina. Nas gerações sucessivas, como mostra a Figura 32-3, as células ficam cheias com hemoglobina, na concentração de cerca de 34%; o núcleo se condensa até tamanho muito pequeno e seu resíduo final é absorvido ou excretado pela célula. Ao mesmo tempo, o retículo endoplasmático também é reabsorvido. A célula nesse estágio é designada *reticulócito*, por

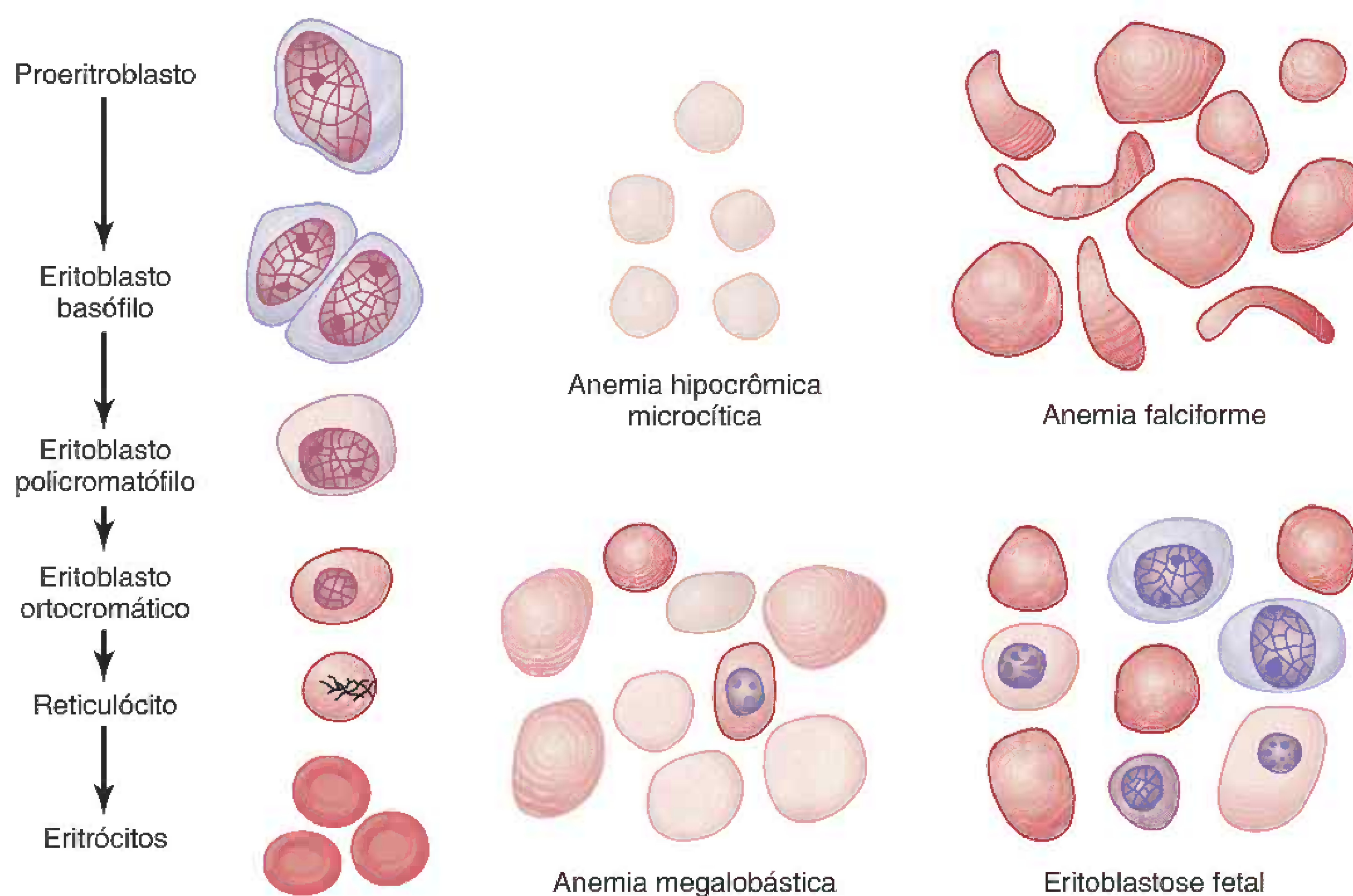



**Figura 32-3** Gênese das hemácias normais e suas características em diferentes tipos de anemia.

ainda conter pequena quantidade de material basofílico, consistindo em remanescentes do aparelho de Golgi, das mitocôndrias e de algumas outras organelas citoplasmáticas. Durante esse estágio de reticulócito, as células saem da medula óssea, entrando nos capilares sanguíneos por *diapedese* (modificando sua conformação para passar pelos poros das membranas capilares).

O material basófilo remanescente do reticulócito, normalmente, desaparece de 1 a 2 dias e, a partir daí, a célula passa a ser referida como *hemácia madura*. Devido ao curto período de vida dos reticulócitos, sua concentração, entre as outras células da linhagem vermelha do sangue, é, em condições normais, de pouco menos que 1%.

## Regulação da Produção das Células da Linhagem Vermelha do Sangue — Papel da Eritropoetina

A massa total de células sanguíneas da linhagem vermelha no sistema circulatório é regulada dentro de limites estreitos, de modo que (1) número adequado de hemácias sempre esteja disponível para o transporte adequado de oxigênio dos pulmões para os tecidos, (2) as células não sejam tão numerosas a ponto de impedir o fluxo sanguíneo. Esse mecanismo de controle é mostrado, em forma de diagrama, na Figura 32-4, podendo ser descrito como se segue.

**Oxigenação Tecidual É o Regulador Mais Essencial da Produção de Hemácias.** Qualquer condição que cause diminuição da quantidade de oxigênio transportado para os tecidos normalmente aumenta a intensidade da produção de hemácias. Assim, quando a pessoa fica extremamente *anêmica*, como consequência de hemorragia ou de outra condição, a medula óssea, de imediato, inicia a produção de grande quantidade de hemácias. Além disso, a destruição de grandes porções de medula óssea, por qualquer meio, em especial pela terapia por raios X, acarreta hiperplasia da medula óssea remanescente, caracterizando a tentativa de suprir a demanda por hemácias pelo organismo.

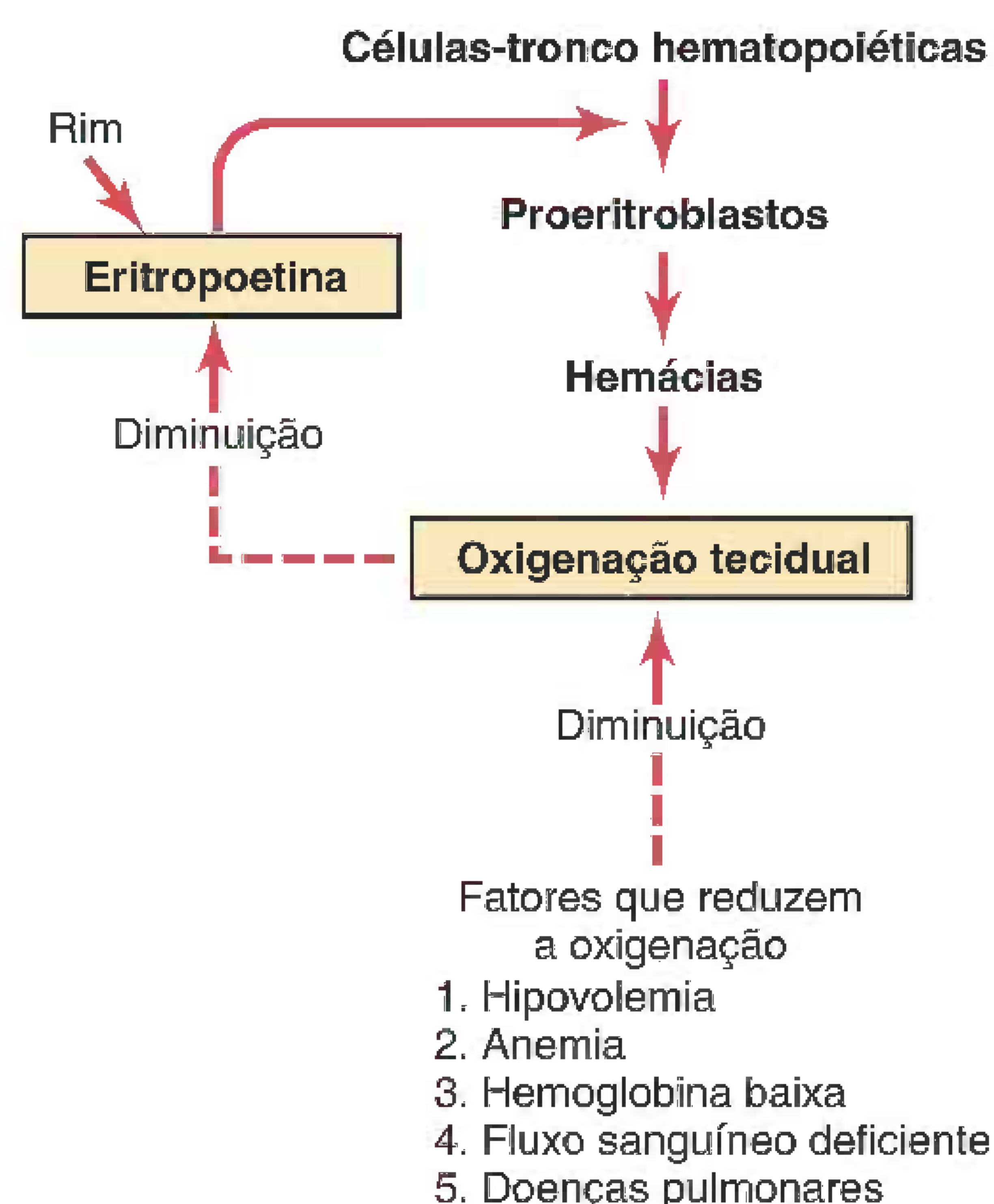



**Figura 32-4** Função do mecanismo da eritropoetina para aumentar a produção de células da linhagem vermelha quando a oxigenação dos tecidos diminui.

Nas *grandes altitudes*, onde a quantidade de oxigênio no ar está bastante diminuída, o oxigênio é transportado para os tecidos em quantidade insuficiente e ocorre aumento significativo da produção de hemácias. Nesse caso, não é a concentração de hemácias no sangue que controla sua produção, mas sim a quantidade de oxigênio transportado para os tecidos, em relação à demanda tecidual por oxigênio.

Diversas patologias circulatórias que causam a redução do fluxo sanguíneo tecidual e particularmente as que promovem redução da absorção de oxigênio pelo sangue, quando passa pelos pulmões, podem também aumentar a intensidade de produção de hemácias. Isso é especialmente aparente na *insuficiência cardíaca* crônica e em muitas *doenças pulmonares*, nas quais a hipoxia tecidual, resultante dessas condições, aumenta a produção das hemácias, com o consequente aumento do hematócrito e em geral do volume total de sangue.

**A Eritropoetina Estimula a Produção de Hemácias e sua Formação Aumenta em Resposta à Hipoxia.** O principal estímulo para a produção de hemácias nos estados de baixa oxigenação é o hormônio circulante referido como *eritropoetina*, glicoproteína com peso molecular de cerca de 34.000. Na ausência de eritropoetina, a hipoxia tem pouco ou nenhum efeito sobre a estimulação da produção eritrocitária. Porém, quando o sistema da eritropoetina está funcional, a hipoxia promove aumento importante da produção de eritropoetina, e por sua vez a eritropoetina aumenta a produção eritrocitária até o desaparecimento da hipoxia.

**A Função dos Rins na Formação de Eritropoetina.** Normalmente, cerca de 90% de toda eritropoetina é produzida pelos rins, sendo o restante formado em sua maior parte no fígado. Não se sabe exatamente onde, nos rins, a eritropoetina é produzida. Alguns estudos sugerem que a eritropoetina seja secretada, principalmente, por células intersticiais semelhantes a fibroblasto, em torno dos túbulos do córtex e medula exterior e secrete onde ocorre grande parte do consumo renal de oxigênio. É provável que outras células, incluindo as células do epitélio renal em si, também secretem a eritropoetina em resposta à hipoxia.

A hipoxia do tecido renal leva ao aumento dos níveis teciduais do *fator induzível por hipoxia-1* (HIF-1), que serve como fator de transcrição para grande número de genes induzíveis por hipoxia, incluindo o gene da eritropoetina. O HIF-1 se liga a *elemento de resposta a hipoxia*, residente no gene da eritropoetina, induzindo a transcrição de mRNA e, por último, aumentando síntese de eritropoetina.

Algumas vezes, a hipoxia, em outras partes do organismo, mas não nos rins, também estimula a secreção renal de eritropoetina, o que sugere a existência de algum tipo de sensor não renal que envia sinal adicional para

os rins, para a produção desse hormônio. Em particular, tanto a norepinefrina como a epinefrina, além de diversas prostaglandinas, estimulam a produção de eritropoetina.

Quando os dois rins são removidos ou destruídos por doença renal, a pessoa invariavelmente fica muito anêmica, visto que os 10% de eritropoetina normal produzidos em outros tecidos (principalmente no fígado) só são suficientes para estimular de um terço à metade da produção eritrocitária necessária ao organismo.

**Efeitos da Eritropoetina na Eritrogênese.** Quando animal ou pessoa é colocado em atmosfera com baixa concentração de oxigênio, a eritropoetina começa a ser formada dentro de alguns minutos a horas, atingindo sua produção máxima dentro de 24 horas. Contudo, quase nenhuma hemácia nova aparece no sangue circulante até cerca de 5 dias depois. Com base nesse fato, bem como em outros estudos, foi estabelecido que o efeito principal da eritropoetina consiste na estimulação da produção de proeritrobastos a partir das células-tronco hematopoéticas na medula óssea. Além disso, uma vez formados os proeritrobastos, a eritropoetina também estimula a diferenciação mais rápida dessas células pelos diferentes estágios eritroblásticos, em relação ao processo normal, acelerando ainda mais a produção de novas hemácias. A rápida produção de células continua, contanto que a pessoa permaneça no estado de baixo teor de oxigênio ou até que hemácias suficientes tenham sido produzidas para transportar quantidades adequadas de oxigênio para os tecidos, apesar da baixa concentração de oxigênio; nesse momento, a intensidade da produção de eritropoetina diminui para o nível adequado para manter a quantidade necessária de hemácias sem nenhum excesso.

Na ausência de eritropoetina, ocorre formação de poucas hemácias pela medula óssea. Em contrapartida, quando grande quantidade de eritropoetina é produzida e fica disponível, caso exista quantidade abundante de ferro e outros nutrientes necessários disponíveis, a intensidade da produção eritrocitária talvez possa aumentar por 10 vezes ou mais em relação à normal. Por conseguinte, o mecanismo da eritropoetina para controle da produção de hemácias é bastante potente.

## Maturação das Hemácias — Necessidade de Vitamina $B_{12}$ (Cianocobalamina) e de Ácido Fólico

Devido à contínua necessidade de reposição das hemácias, as células eritropoéticas da medula óssea estão entre as células de mais rápidos crescimento e reprodução de todo o corpo. Assim sendo, como seria de se esperar, sua maturação e intensidade de produção são acentuadamente afetadas pelo estado nutricional da pessoa.

Duas vitaminas, a *vitamina $B_{12}$* e o *ácido fólico*, são de grande importância para a maturação final das células da linhagem vermelha. Ambas são essenciais à síntese de DNA, visto que cada uma delas, por modos diferentes, é necessária para a formação de trifosfato de timidina, uma das unidades essenciais da produção do DNA. Por conseguinte, a deficiência de vitamina $B_{12}$ ou de ácido fólico resulta em diminuição do DNA e, consequentemente, na falha da maturação nuclear e da divisão celular. Além disso, as células eritroblásticas da medula óssea, além de não conseguirem se proliferar com rapidez, produzem hemácias maiores que as normais, referidas como *macrócitos*, que têm membrana muito frágil, irregular, grande e ovalada em vez do disco bicôncavo usual. Essas células recém-formadas, após entrarem na circulação sanguínea, são capazes de transportar normalmente oxigênio, porém sua fragilidade faz com que tenham sobrevida curta, de metade a um terço da normal. Assim sendo, diz-se que a deficiência de vitamina $B_{12}$ ou de ácido fólico provoca *falha de maturação* durante o processo da eritropoese.

**Maturação Anormal Causada pela Deficiência da Absorção de Vitamina $B_{12}$ no Trato Gastrointestinal — Anemia Perniciosa.** Uma causa comum da maturação anormal das hemácias é a falta de absorção da vitamina $B_{12}$ pelo trato gastrointestinal. Esse defeito é encontrado, com grande frequência, na *anemia perniciosa*, onde a anormalidade básica consiste na *atrofia da mucosa gástrica* que é incapaz de produzir as secreções gástricas normais. As células parietais das glândulas gástricas secretam a glicoproteína referida como *fator intrínseco*, que se combina à vitamina $B_{12}$ dos alimentos, tornando-a disponível para a absorção intestinal. O processo ocorre da seguinte maneira: (1) o fator intrínseco se liga fortemente à vitamina $B_{12}$. Neste estado ligado, a vitamina $B_{12}$ fica protegida da digestão pelas secreções gastrointestinais. (2) Ainda no estado ligado, o fator intrínseco se liga a locais receptores específicos na membrana da borda em escova das células da mucosa do íleo. (3) Assim, a vitamina $B_{12}$ é transportada para o sangue nas próximas horas pelo processo de pinocitose, que transporta, juntos, o fator intrínseco e a vitamina através da membrana. Por conseguinte, a falta do fator intrínseco diminui a disponibilidade de vitamina $B_{12}$ devido à falha da absorção da vitamina no intestino.

Uma vez que a vitamina $B_{12}$ tenha sido absorvida pelo trato gastrointestinal, ela é a seguir armazenada em grande quantidade no fígado e, então, liberada posteriormente de forma lenta, conforme necessitada pela medula óssea. A quantidade mínima de vitamina $B_{12}$ necessária a cada dia para a manutenção da maturação eritrocitária normal é de apenas 1 a 3 microgramas, e a reserva hepática normal e em outros tecidos é de cerca da 1.000 vezes essa quantidade. Por conseguinte, são em geral necessários de 3 a 4 anos de absorção deficiente de vitamina $B_{12}$ para causar anemia por falha na maturação.

**Maturação Anormal Causada pela Deficiência de Ácido Fólico (Ácido Pteroilglutâmico).** O ácido fólico é constituinte normal dos vegetais verdes, de algumas frutas e de carnes (em especial, fígado). Entretanto, é facilmente destruído durante o cozimento. Além disso, as pessoas com absorção gastrointestinal anormal, como ocorre com frequência na doença do intestino delgado denominada *espru*, muitas vezes apresentam grande dificuldade em absorver ácido fólico e vitamina $B_{12}$. Por conseguinte, em muitas situações de maturação anormal, a

causa consiste na deficiência da absorção intestinal de ácido fólico e de vitamina $B_{12}$.

## Formação da Hemoglobina

A síntese de hemoglobina começa nos proeritrobastos e prossegue até mesmo no estágio de reticulócitos. Por conseguinte, quando os reticulócitos deixam a medula óssea e penetram na corrente sanguínea, continuam formando quantidades diminutas de hemoglobina, até que após 1 dia ou mais se transformem em hemácias maduras.

A Figura 32-5 mostra as etapas químicas básicas da formação de hemoglobina. Em primeiro lugar, a succinil-CoA, formada no ciclo de Krebs (como explicado no Cap. 67), se liga à glicina para formar a molécula de pirrol. Por sua vez, quatro pirróis se combinam para formar protoporfirina IX que, a seguir, se combina com o ferro, para formar a molécula do *heme*. Por fim, cada molécula de heme se combina com a longa cadeia polipeptídica denominada *globina*, sintetizada pelos ribossomos, formando a subunidade da hemoglobina referida como *cadeia de hemoglobina* (Fig. 32-6). Cada uma dessas cadeias tem peso molecular de cerca de 16.000; por sua vez, quatro dessas cadeias se ligam frouxamente para formar a molécula completa de hemoglobina.

Existem diversas variações sutis nas diferentes subunidades da cadeia de hemoglobina, dependendo da composição em aminoácidos da porção polipeptídica. Os diferentes tipos de cadeias são designados como *cadeias alfa*, *beta*, *gama* e *delta*. A forma mais comum de hemoglobina no humano adulto, a *hemoglobina A*, é a combinação de *duas cadeias alfa* e *duas cadeias beta*. A hemoglobina A tem peso molecular de 64.458.

Pelo fato de cada cadeia de hemoglobina ter um grupo prostético heme contendo um átomo de ferro, e como existem quatro cadeias de hemoglobina em cada molécula completa de hemoglobina, são encontrados quatro átomos de ferro em cada molécula de hemoglobina. Cada um desses átomos pode se ligar a uma molécula de oxigênio, perfazendo o total de quatro moléculas de oxigênio (ou oito átomos de oxigênio) que podem ser transportadas por cada molécula de hemoglobina.

A natureza das cadeias de hemoglobina determina a afinidade de ligação da hemoglobina com o oxigênio. A ocorrência de anormalidades nas cadeias também pode alterar as características físicas da molécula de hemoglobina. Por exemplo, na *anemia falciforme*, o aminoácido *valina* é substituído pelo *ácido glutâmico* em um ponto em cada uma das duas cadeias beta. Quando esse tipo de hemoglobina é exposto a baixos teores de oxigênio, formam-se cristais alongados no interior das hemácias que por vezes chegam a 15 micrômetros de comprimento. Como consequência, essas células são incapazes de passar por capilares pequenos, e as extremidades pontiagudas dos cristais podem romper a membrana celular, causando anemia falciforme.

**Combinação da Hemoglobina com o Oxigênio.** A característica mais importante da molécula de hemoglobina consiste em sua capacidade de combinação, frouxa e reversível, com o oxigênio. Essa capacidade é discutida de modo pormenorizado no Capítulo 40, em relação à respiração, pelo fato de que a função primária da hemoglobina no organismo reside em sua capacidade de se combinar com o oxigênio nos pulmões e depois liberá-lo imediatamente nos capilares teciduais periféricos, onde a tensão gasosa do oxigênio é muito mais baixa que nos pulmões.

O oxigênio *não se* combina com as duas valências positivas do ferro na molécula de hemoglobina. Na verdade, ele se liga frouxamente a uma das chamadas ligações de coordenação do átomo de ferro. São ligações extremamente frouxas, de modo que essa combinação é com grande facilidade reversível. Além disso, o oxigênio não se transforma em oxigênio iônico, mas é transportado na forma de oxigênio molecular (composto de dois átomos de oxigênio) para os tecidos, onde, devido à sua frouxa ligação prontamente reversível, é liberado nos líquidos teciduais ainda na forma de oxigênio molecular e não como oxigênio iônico.

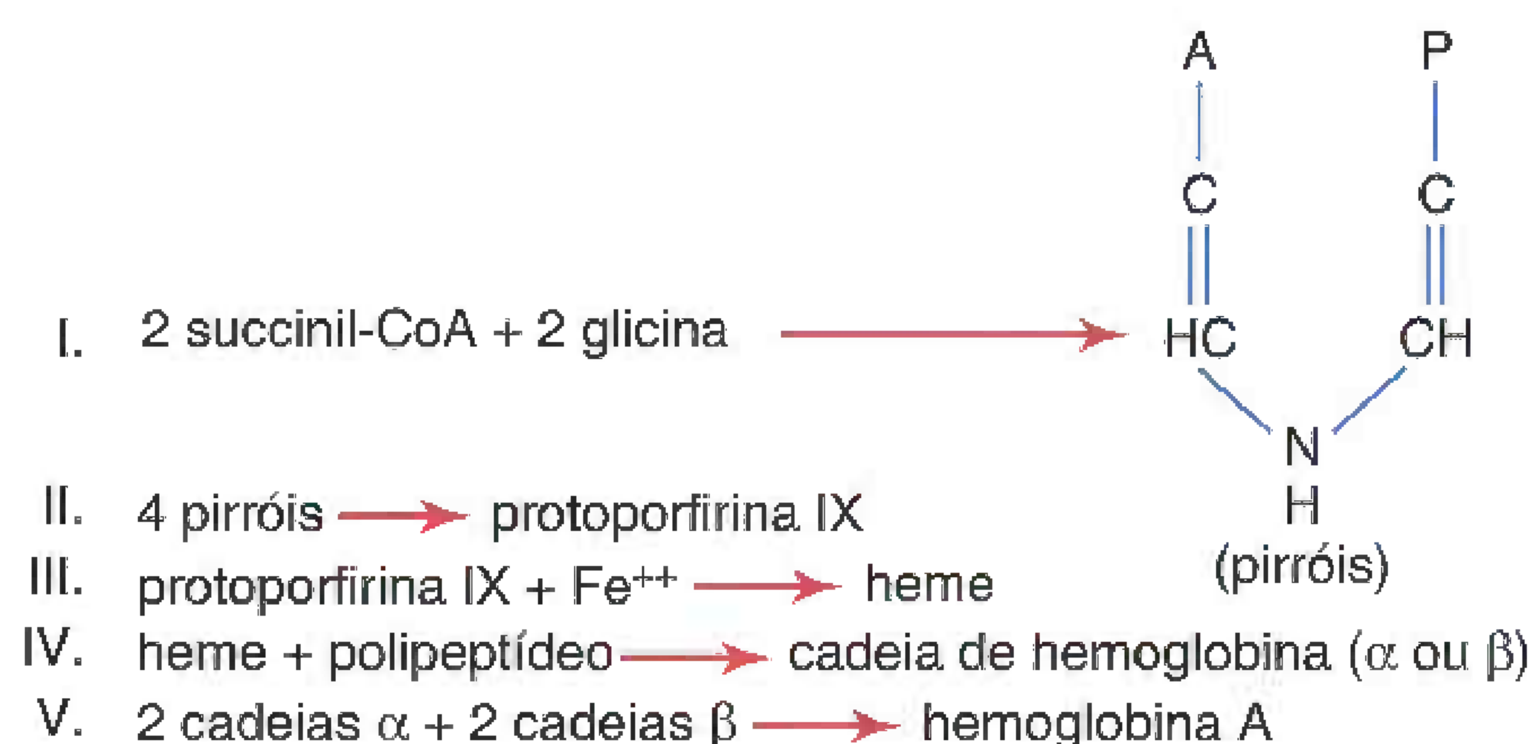



**Figura 32-5** Formação da hemoglobina.

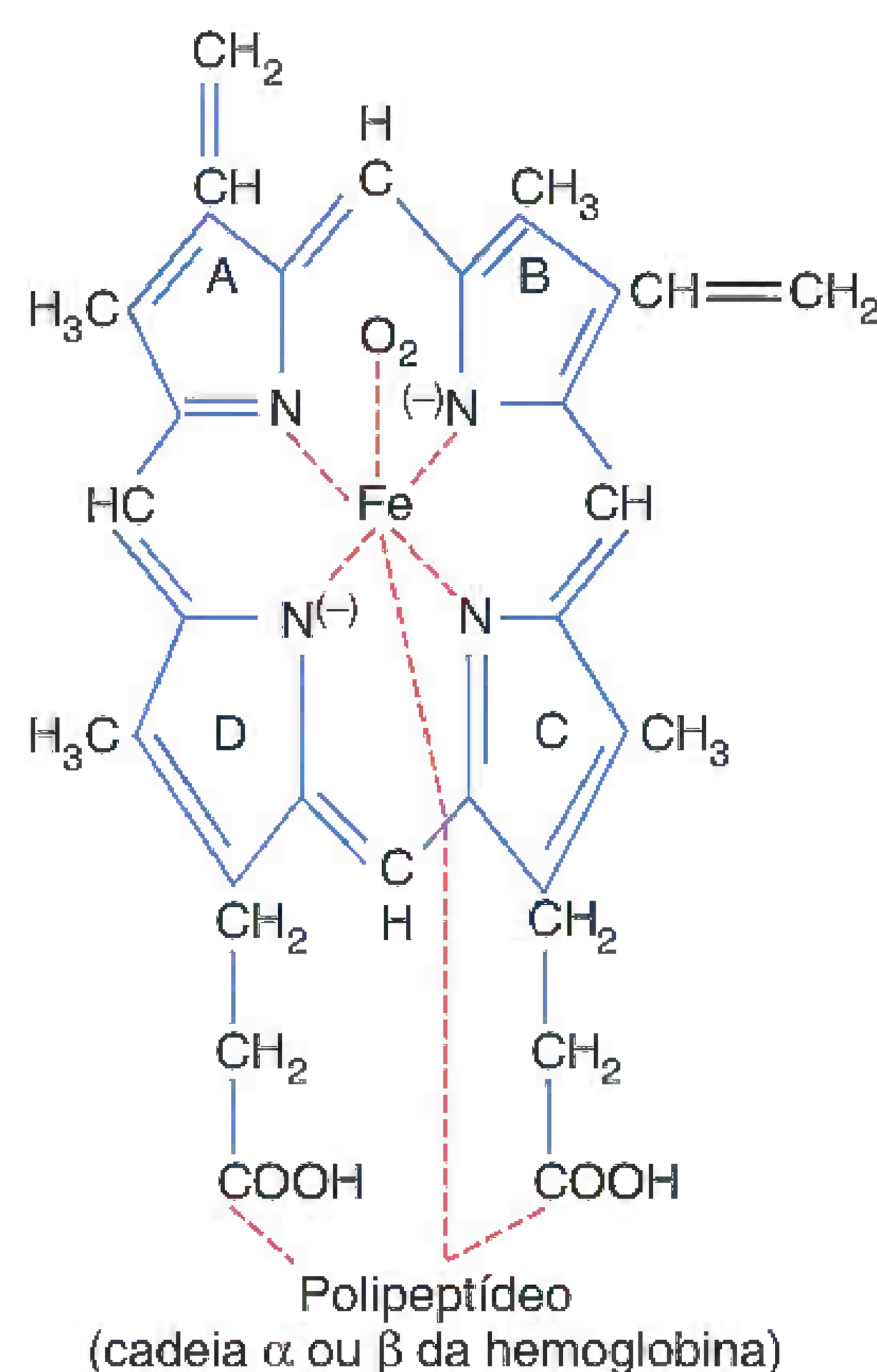



**Figura 32-6** Estrutura básica da molécula de hemoglobina, mostrando uma das quatro cadeias heme que se ligam para formar a molécula de hemoglobina.

## Metabolismo do Ferro

Devido à importância do ferro na formação não apenas da hemoglobina, mas também de outros elementos essenciais do corpo (p. ex., *mioglobina, citocromos, citocromo oxidase, peroxidase, catalase*), é essencial a compreensão do modo como o ferro é utilizado pelo corpo. A quantidade total de ferro no corpo é em média de 4 a 5 gramas, com cerca de 65% na forma de hemoglobina. Cerca de 4% estão na forma de mioglobina, 1% na forma de vários compostos heme que promovem a oxidação intracelular, 0,1% está combinado com a proteína transferrina no plasma sanguíneo, e 15% a 30% estão armazenados para uso futuro, em sua maior parte no sistema reticuloendotelial e nas células parenquimatosas do fígado, sobretudo na forma de ferritina.

**Transporte e Armazenamento de Ferro.** O transporte, o armazenamento e o metabolismo do ferro no corpo são mostrados, em forma de diagrama, na Figura 32-7, podendo ser explicados da seguinte maneira: quando o ferro é absorvido pelo intestino delgado, ele imediatamente se combina, no plasma sanguíneo, com a beta globulina *apotransferrina* para formar *transferrina*, que é em seguida transportada pelo plasma. O ferro, na transferrina, está ligado frouxamente e, por conseguinte, pode ser liberado para qualquer célula, em qualquer ponto do corpo. O excesso de ferro no sangue é depositado, *de modo especial*, nos hepatócitos, e, em menor quantidade, nas células reticuloendoteliais da medula óssea.

No citoplasma das células, o ferro se combina principalmente com a proteína *apoferritina*, formando *ferritina*. A apoferritina tem peso molecular de cerca de 460.000, e a quantidade variável de ferro pode se combinar, por meio de aglomerados de radicais de ferro, com essa grande molécula; dessa maneira, a ferritina pode conter de pequenas a grandes quantidades de ferro. Esse ferro armazenado, sob a forma de ferritina, é referido como *ferro de depósito*.

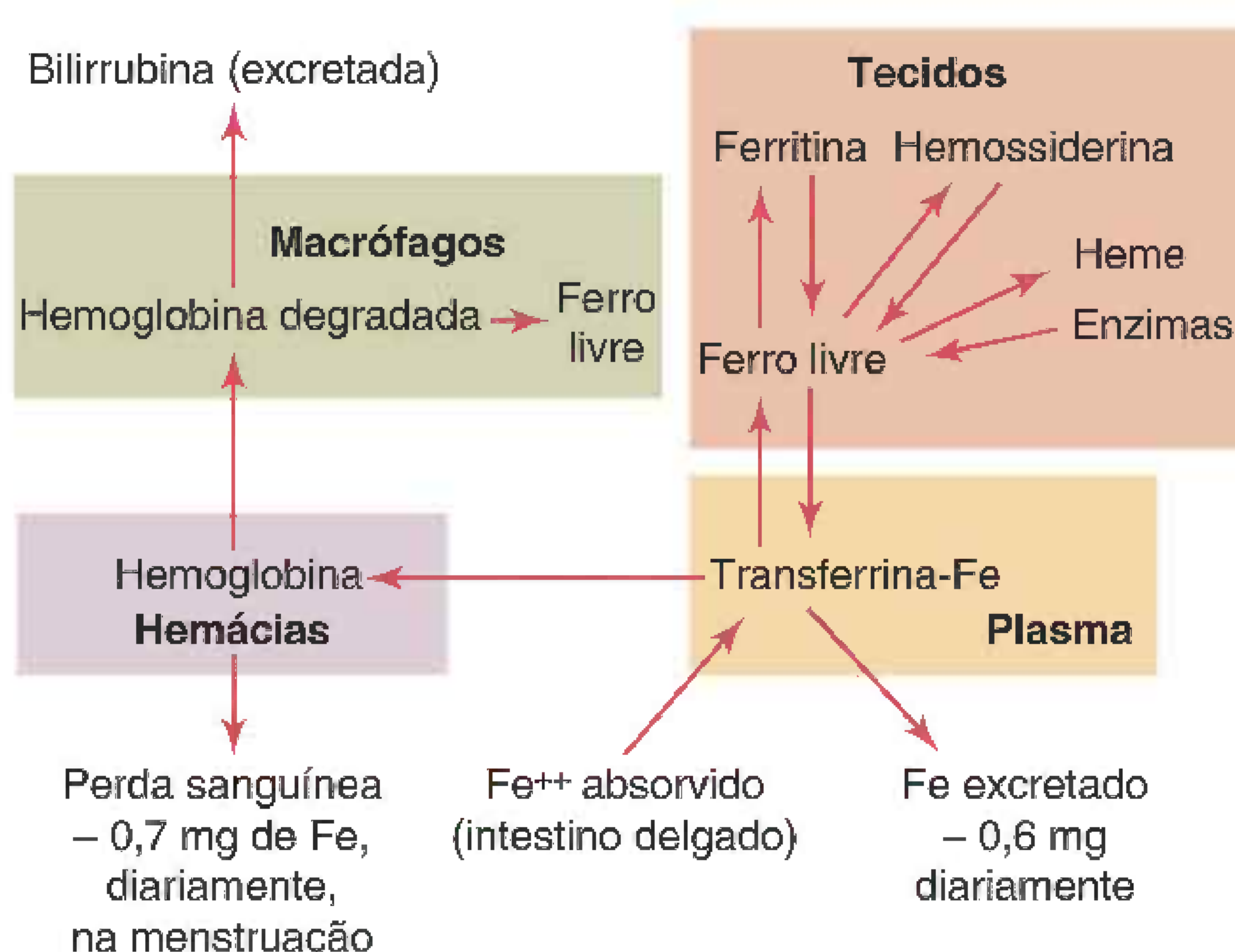



**Figura 32-7** Transporte e metabolismo do ferro.

Pequenas quantidades de ferro no reservatório de depósito são armazenadas sob forma extremamente insolúvel, denominada *hemossiderina*. Isso ocorre, de modo particular, quando a quantidade total de ferro no organismo é superior à que pode ser acomodada no reservatório de depósito da apoferritina. A hemossiderina forma aglomerados bastante grandes nas células e, portanto, pode ser observada ao microscópio como grandes partículas. Por outro lado, as partículas de ferritina são tão pequenas e dispersas que, em geral, só podem ser visualizadas no citoplasma celular por meio da microscopia eletrônica.

Quando a quantidade de ferro no plasma diminui, parte do ferro no depósito de ferritina é mobilizada com facilidade e transportada sob forma de transferrina pelo plasma para as áreas do corpo onde é necessária. A característica singular da molécula de transferrina consiste em sua forte ligação aos receptores das membranas celulares das hemácias na medula óssea. A seguir, juntamente com o ferro ligado, ela é ingerida pelo eritroblasto por endocitose. Nos eritroblastos, a transferrina libera diretamente o ferro para as mitocôndrias, onde o heme é sintetizado. Nas pessoas que não têm quantidade adequada de transferrina no sangue, a deficiência do transporte de ferro para os eritroblastos pode provocar *anemia hipocrômica* grave (*i. e.*, hemácias contendo quantidade de hemoglobina muito menor que a normal).

Quando as hemácias completam seu tempo de vida de aproximadamente 120 dias e são destruídas, a hemoglobina liberada pelas células é fagocitada pelas células do sistema de monócitos-macrófagos. O ferro é liberado e, a seguir, em sua maior parte armazenado no reservatório de ferritina para ser usado conforme seja necessário, para formação de nova molécula de hemoglobina.

**Perda Diária de Ferro.** O homem excreta cerca de 0,6 mg de ferro por dia, principalmente nas fezes. Quantidades adicionais de ferro são perdidas toda vez que ocorrem hemorragias. Para a mulher, a perda adicional sanguínea menstrual leva, a longo prazo, à média de cerca de 1,3 mg/dia.

## Absorção de Ferro no Trato Intestinal

O ferro é absorvido em todas as porções do intestino delgado, principalmente pelo mecanismo a seguir. O fígado secreta quantidades moderadas de *apotransferrina* na bile, que flui pelo ducto biliar até o duodeno. No intestino delgado, a apotransferrina se liga ao ferro livre e também a certos compostos férricos, como a hemoglobina e a mioglobina da carne, que constituem as duas fontes mais importantes de ferro da dieta. Essa combinação é referida como *transferrina*. Ela, por sua vez, é atraída e se liga a receptores na membrana das células epiteliais intestinais. A seguir, pelo processo de pinocitose, a molécula de transferrina, com seu armazenamento de ferro, é absorvida pelas células epiteliais e posteriormente liberada para os capilares sanguíneos situados abaixo dessas células, sob a forma de *transferrina plasmática*.

A absorção de ferro no intestino é extremamente lenta, com máximo de apenas alguns miligramas por dia. Isso significa que, mesmo quando grande quantidade de ferro está presente na dieta, somente pequena proporção pode ser absorvida.

**Regulação do Ferro Corporal Total pelo Controle da Intensidade de Absorção.** Quando o corpo fica saturado com ferro e todas as apoferritinas das áreas de reserva de ferro já estão combinadas ao ferro, a absorção de ferro adicional pelo trato intestinal diminui acentuadamente. Por outro lado, quando as reservas de ferro estão depletadas, a intensidade da sua absorção pode ser acelerada provavelmente por cinco ou mais vezes o normal. Assim sendo, o ferro corporal total é regulado em grande parte pela variação da intensidade de sua absorção.

## O Tempo de Vida das Hemácias É de Aproximadamente 120 Dias

Quando as hemácias são transportadas da medula óssea para o sistema circulatório, elas normalmente circulam por 120 dias em média antes de serem destruídas. Embora as células maduras da linhagem vermelha não tenham núcleo, mitocôndrias ou retículo endoplasmático, elas contêm enzimas citoplasmáticas capazes de metabolizar glicose e formar pequenas quantidades de trifosfato de adenosina (ATP). Essas enzimas também mantêm (1) a flexibilidade de sua membrana celular, (2) o transporte de íons através da membrana, (3) o ferro das hemoglobinas na forma ferrosa, em vez de na forma férrica, além de (4) impedirem a oxidação das proteínas presentes nas hemácias. Mesmo assim, o sistema metabólico das hemácias senis fica de forma progressiva menos ativo, e as células ficam cada vez mais frágeis, presumivelmente devido ao desgaste de seus processos vitais.

Quando a membrana das hemácias fica frágil, a célula se rompe durante sua passagem por algum ponto estreito da circulação. Muitas das hemácias se autodestroem no baço, onde os espaços entre as trabéculas estruturais da polpa vermelha pelos quais deve passar a maioria das hemácias medem apenas 3 micrômetros de largura, em comparação com o diâmetro de 8 micrômetros das hemácias. Quando o baço é removido, o número de hemácias anormais e de células senis circulantes no sangue aumenta consideravelmente.

**Destruição da Hemoglobina.** Quando as hemácias se rompem e liberam hemoglobina, ela é fagocitada praticamente de imediato pelos macrófagos em muitas partes do organismo, mas de modo especial pelas células de Kupffer, no fígado, e pelos macrófagos, no baço e na medula óssea. No decorrer das próximas horas a dias, os macrófagos liberam o ferro da hemoglobina de volta para o sangue, para ser transportado pela transferrina até a medula óssea, para produção de novas hemácias, ou para o fígado e outros tecidos, para armazenamento sob a forma de ferritina. A porção porfirina da molécula de hemoglobina é convertida pelos macrófagos por meio de diversas etapas no pigmento biliar *bilirrubina,* que em seguida é secretada pelo fígado na bile, como discutido, em relação à função hepática, no Capítulo 70.

## Anemias

Anemia significa deficiência de hemoglobina no sangue que pode ser causada pela redução do número de hemácias ou pela redução do teor celular de hemoglobina. A seguir, são discutidos alguns tipos de anemia e suas causas fisiológicas.

**Anemia por Perda Sanguínea.** Após a hemorragia rápida, o corpo repõe a porção líquida do plasma em 1 a 3 dias, mas isso leva à diminuição da concentração de células vermelhas da linhagem sanguínea. Se outra hemorragia não ocorrer, a concentração de hemácias em geral se normaliza dentro de 3 a 6 semanas.

Na perda crônica de sangue, a pessoa com frequência não consegue absorver ferro suficiente no intestino para formar hemoglobina na mesma velocidade em que ela é perdida. As células vermelhas produzidas são, então, muito menores que as normais, contendo menor quantidade de hemoglobina e dando origem à *anemia microcítica hipocrômica*, mostrada na Figura 32-3.

**Anemia Aplástica.** *Aplasia de medula óssea* significa falta de funcionamento da medula óssea. Por exemplo, pessoa exposta à alta dose de radiação ou quimioterapia para tratamento de câncer pode danificar as células-tronco da medula óssea, seguido em algumas semanas por anemia. Da mesma forma, altas doses de alguns agentes tóxicos, como inseticidas ou o benzeno na gasolina, podem causar o mesmo efeito. Em distúrbios autoimunes, como lúpus eritematoso, o sistema imune ataca células saudáveis, como as células-tronco da medula óssea, que podem levar à anemia aplástica. Em aproximadamente metade dos casos de anemia aplástica, a causa é desconhecida, condição chamada de *anemia aplástica idiopática.*

Pessoas com anemia aplástica grave morrem se não forem tratadas com transfusões de sangue, o que pode aumentar temporariamente o número de células vermelhas do sangue, ou por transplante de medula óssea.

**Anemia Megaloblástica.** Com base nas discussões anteriores sobre a vitamina $B_{12}$, o ácido fólico e o fator intrínseco da mucosa gástrica, pode-se compreender facilmente que a perda de qualquer um desses fatores pode levar à reprodução lentificada dos eritroblastos na medula óssea. Como consequência, as hemácias crescem de modo excessivo, assumindo formas anômalas, sendo denominadas *megaloblastos.* Por conseguinte, a atrofia da mucosa gástrica, como a que ocorre na *anemia perniciosa,* ou a perda do estômago após gastrectomia total podem levar ao desenvolvimento de anemia megaloblástica. Além disso, pacientes com espru intestinal, em que

o ácido fólico, a vitamina $B_{12}$ e outros compostos da vitamina B são muito pouco absorvidos, desenvolvem com frequência anemia megaloblástica. Como os eritroblastos não conseguem se proliferar de forma suficientemente rápida para formar o número normal de hemácias, as células vermelhas produzidas são, em sua maioria grandes, com formas bizarras e membranas frágeis. Essas células se rompem com facilidade, de modo que a pessoa precisa com urgência de quantidades adequadas de hemácias.

**Anemia Hemolítica.** Diversas anormalidades das hemácias, muitas das quais hereditárias, tornam as células frágeis a ponto de se romperem facilmente quando passam pelos capilares e, de forma especial, pelo baço. Embora o número formado de hemácias seja normal ou até mesmo maior do que o normal em algumas doenças hemolíticas, o tempo de vida das hemácias frágeis é tão curto que as células são destruídas muito mais rapidamente do que podem ser formadas com o consequente desenvolvimento de anemia grave. A seguir, são discutidos alguns desses tipos de anemia.

Na *esferocitose hereditária*, as hemácias são muito pequenas e *esféricas*, em lugar dos discos bicôncavos normais. Essas células são incapazes de suportar as forças de compressão por não terem a estrutura flexível e frouxa, como uma bolsa, da membrana celular dos discos bicôncavos. Ao passarem pela polpa esplênica e por outros leitos vasculares, são facilmente rompidas até por leve compressão.

Na *anemia falciforme*, que ocorre em 0,3% a 1,0% dos negros da África ocidental e dos afro-americanos, as células contêm tipo anormal de hemoglobina, denominada *hemoglobina S*, produzida por cadeias beta anormais da molécula de hemoglobina como explicado anteriormente neste capítulo. Quando essa hemoglobina é exposta a baixas concentrações de oxigênio, ela precipita em longos cristais no interior das hemácias. Esses cristais alongam a célula, conferindo-lhe o aspecto de foice, em vez de um disco bicôncavo. A hemoglobina precipitada também danifica a membrana celular, de tal forma que as células ficam extremamente frágeis, resultando em anemia grave. Tais pacientes frequentemente experimentam um círculo vicioso de eventos referido como "crise" da anemia falciforme, na qual a baixa tensão de oxigênio nos tecidos produz afoiçamento (*sickling*), levando à ruptura das hemácias, o que por sua vez provoca redução ainda maior da tensão de oxigênio, com maior afoiçamento e destruição das hemácias. Uma vez que o processo se inicie, ele progride rapidamente, promovendo redução acentuada da massa de hemácias em poucas horas e, em alguns casos, morte.

Na *eritroblastose fetal*, as hemácias Rh-positivas do feto são atacadas por anticorpos da mãe Rh-negativa. Esses anticorpos fragilizam as células Rh-positivas, resultando em rápida ruptura e levando ao nascimento de criança com anemia grave. Esse assunto é discutido no Capítulo 35 em relação ao fator Rh do sangue. A formação extremamente rápida de novas hemácias, para compensar as células destruídas na eritroblastose fetal, leva à formação de grande número de formas precoces *blásticas* das hemácias para serem liberadas da medula óssea para o sangue.

### Efeitos da Anemia sobre o Sistema Circulatório

A viscosidade do sangue, discutida no Capítulo 14, depende muito da concentração das hemácias. Na anemia grave, a viscosidade do sangue pode cair por até 1,5 vez a da água em relação ao valor normal de cerca de 3. Isso diminui a resistência ao fluxo sanguíneo nos vasos periféricos, de modo que quantidade de sangue muito maior do que a normal flui pelos tecidos e retorna ao coração, aumentando de modo considerável o débito cardíaco. Além disso, a hipoxia resultante do transporte diminuído de oxigênio pelo sangue faz com que os vasos sanguíneos dos tecidos periféricos se dilatem, permitindo aumento ainda maior do retorno de sangue para o coração, o que aumenta o débito cardíaco para níveis ainda mais altos — algumas vezes, por três a quatro vezes o normal. Por conseguinte, um dos principais efeitos da anemia consiste no grande *aumento do débito cardíaco*, bem como no *acentuado aumento da sobrecarga do bombeamento cardíaco.*

O aumento do débito cardíaco na anemia compensa em parte seu efeito de redução do transporte de oxigênio na anemia, visto que, apesar de cada unidade de sangue transportar apenas pequenas quantidades de oxigênio, a velocidade do fluxo sanguíneo pode ficar aumentada o suficiente para a liberação de quantidade quase normal de oxigênio para os tecidos. Entretanto, quando a pessoa com anemia começa a se exercitar, o coração não é capaz de bombear maior quantidade de sangue do que já bombeia. Consequentemente, durante o exercício físico, que aumenta de modo acentuado a demanda por oxigênio dos tecidos, pode resultar hipoxia tecidual extrema com desenvolvimento de *insuficiência cardíaca aguda.*

## Policitemia

**Policitemia Secundária.** Toda vez que os tecidos ficam hipóxicos devido à baixa tensão de oxigênio no ar inspirado, como nas grandes altitudes ou devido ao suprimento deficiente de oxigênio para os tecidos, como ocorre na insuficiência cardíaca, os órgãos hematopoéticos automaticamente começam a produzir grande quantidade de hemácias extras. Essa condição é denominada *policitemia secundária,* e a contagem de hemácias aumenta muitas vezes para 6 a 7 milhões/$mm^3$, ou seja, cerca de 30% acima da contagem normal.

Tipo comum de policitemia secundária, denominada *policitemia fisiológica*, ocorre nos nativos que vivem em altitudes de 4.267 a 4.876 metros, onde a tensão de oxigênio atmosférico é muito baixa. A contagem de hemácias no sangue é em geral de 6 a 7 milhões/$mm^3$; isso permite que essas pessoas mantenham nível relativamente alto de trabalho contínuo, até mesmo na atmosfera rarefeita.

**Policitemia Vera (Eritremia).** Além das pessoas portadoras de policitemia fisiológica, outras desenvolvem a condição patológica referida como *policitemia vera*, na qual a contagem de hemácias pode atingir de 7 a 8 milhões/mm$^3$ e o hematócrito pode estar em 60% a 70%, em vez do normal de 40% a 45%. A policitemia vera é causada por aberração genética nas células hemocitoblásticas que produzem hemácias. As células blásticas não param mais de produzir hemácias, mesmo quando já existe número excessivo de células. Isso causa produção excessiva de hemácias, da mesma maneira que um tumor de mama causa produção excessiva de um tipo específico de célula mamária. Em geral, isso provoca também produção excessiva de leucócitos e de plaquetas.

Na policitemia vera, não apenas o hematócrito aumenta, mas também o volume sanguíneo total, em alguns casos, até o dobro do normal. Como consequência, todo o sistema vascular fica extremamente ingurgitado. Além disso, muitos dos capilares sanguíneos são obstruídos pelo sangue viscoso, visto que a viscosidade do sangue na policitemia vera por vezes aumenta de seu valor normal de três vezes para 10 vezes a viscosidade da água.

## Efeito da Policitemia sobre o Funcionamento do Sistema Circulatório

Devido à viscosidade sanguínea excessivamente aumentada na policitemia, o fluxo de sangue pelos vasos periféricos é, com frequência, muito lento. De acordo com os fatores que regulam o retorno de sangue para o coração, como discutido no Capítulo 20, o aumento da viscosidade sanguínea tende a *diminuir* a velocidade do retorno venoso para o coração. Por outro lado, o volume de sangue está acentuadamente aumentado na policitemia, o que tende a *aumentar* o retorno venoso. Na verdade, o débito cardíaco na policitemia não se afasta muito do normal, visto que esses dois fatores mais ou menos se neutralizam mutuamente.

A pressão arterial também está normal na maioria dos indivíduos com policitemia, embora ocorra elevação da pressão arterial em cerca de um terço dos casos. Isso significa que os mecanismos reguladores da pressão arterial em geral são capazes de compensar a tendência da viscosidade aumentada do sangue de aumentar a resistência periférica e, em consequência, de elevar a pressão arterial. Após certos limites, entretanto, esses mecanismos reguladores falham e hipertensão se desenvolve.

A coloração da pele depende em grande parte da quantidade de sangue no plexo venoso cutâneo subpapilar. Na policitemia vera, a quantidade de sangue nesse plexo fica muito aumentada. Além disso, como o sangue flui lentamente pelos capilares cutâneos antes de chegar ao plexo venoso, quantidade de hemoglobina maior do que a normal é desoxigenada. A coloração azulada de todas as hemoglobinas desoxigenadas mascara a coloração vermelha da hemoglobina oxigenada. Assim sendo, a pessoa com policitemia vera em geral tem aparência corada, com tonalidade azulada (cianótica) da pele.

## Referências


Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? *Nat Rev Drug Discov* 3:152, 2004.

Alleyne M, Horne MK, Miller JL: Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults, *Am J Med* 121:943, 2008.

Claster S, Vichinsky EP: Managing sickle cell disease, *BMJ* 327:1151, 2003.

de Montalembert M: Management of sickle cell disease, *BMJ*. 337:a1397, 2008.

Elliott S, Pham E, Macdougall IC: Erythropoietins: a common mechanism of action, *Exp Hematol* 36:1573, 2008.

Fandrey J: Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R977, 2004.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism, *Cell* 117:285, 2004.

Kato GJ, Gladwin MT: Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy, *JAMA* 300:2638, 2008.

Lappin T: The cellular biology of erythropoietin receptors, *Oncologist* 8(Suppl 1):15, 2003.

Maxwell P: HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney, *J Am Soc Nephrol* 14:2712, 2003.

Metcalf D: Hematopoietic cytokines, *Blood* 111:485, 2008.

Nangaku M, Eckardt KU: Hypoxia and the HIF system in kidney disease, *J Mol Med* 85:1325, 2007.

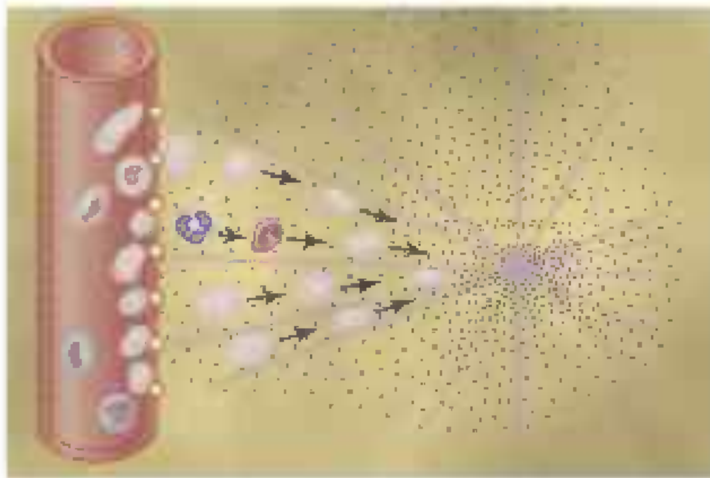
Percy MJ, Rumi E: Genetic origins and clinical phenotype of familial and acquired erythrocytosis and thrombocytosis, *Am J Hematol* 84:46, 2009.

Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease, *N Engl J Med* 350:2383, 2004.

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia, *N Engl J Med* 27;358:1362, 2008.

CAPÍTULO 33

# Resistência do Corpo à Infecção: I. Leucócitos, Granulócitos, Sistema Monocítico-Macrofágico e Inflamação



Nossos corpos são expostos continuamente a bactérias, vírus, fungos e parasitas, todos encontrados, nas condições normais e em graus variáveis, na pele, na boca, nas vias respiratórias, no trato intestinal, nas membranas de revestimento dos olhos e mesmo no trato urinário. Muitos desses agentes infecciosos são capazes de produzir anormalidades graves nas funções fisiológicas ou até mesmo morte, se invadirem os tecidos profundos. Além disso, somos de forma intermitente expostos a outras bactérias e vírus extremamente infecciosos, além dos presentes nas condições normais, e esses microrganismos podem causar doenças agudas letais, como pneumonia, infecções estreptocócicas e febre tifoide.

Nossos corpos têm sistema especial para combater as diferentes infecções e agentes tóxicos. Esse sistema é formado pelos leucócitos (glóbulos brancos) e células teciduais derivadas dos leucócitos. Essas células atuam em conjunto, por dois modos, para impedir a doença: (1) pela verdadeira destruição das bactérias ou dos vírus, por *fagocitose* e (2) pela formação de *anticorpos* e *linfócitos sensibilizados*, capazes de destruir ou inativar o invasor. Este capítulo trata do primeiro desses processos, e o Capítulo 34, do segundo.

## Leucócitos (Glóbulos Brancos)

Os leucócitos, também chamados *glóbulos brancos*, são as unidades móveis do sistema protetor do corpo. Eles são formados em parte na medula óssea (*granulócitos*, *monócitos* e alguns *linfócitos*) e, em outra, no tecido linfático (*linfócitos* e *plasmócitos*). Após sua formação, eles são transportados pelo sangue para diversas partes do corpo, onde forem necessários.

O valor real dos glóbulos brancos é que, em sua maioria, eles são especificamente transportados para áreas de infecção e inflamação graves, promovendo a rápida e potente defesa contra agentes infecciosos. Como veremos mais adiante, os granulócitos e os monócitos têm capacidade especial para "detectar e destruir" um invasor estranho.

### Características Gerais dos Leucócitos

**Tipos de Glóbulos Brancos.** Seis tipos de glóbulos brancos estão presentes no sangue. Eles são os *neutrófilos polimorfonucleares, eosinófilos polimorfonucleares, basófilos polimorfonucleares, monócitos, linfócitos* e, ocasionalmente, *plasmócitos*. Além desses, é encontrado grande número de *plaquetas*, que são fragmentos de outro tipo de célula semelhante aos leucócitos encontrados na medula óssea, o *megacariócito*. Os três primeiros tipos de células, as células polimorfonucleares, têm aparência granular, como mostrado pelas células de números 7, 10 e 12 na Figura 33-1, e por esse motivo são chamados *granulócitos* ou, na terminologia clínica, "polis", devido a seus múltiplos núcleos.

Os granulócitos e os monócitos protegem o corpo contra microrganismos invasores, principalmente por meio de sua ingestão (*i. e.*, pela *fagocitose*). Os linfócitos e os plasmócitos atuam principalmente em conexão com o sistema imune; isso é discutido no Capítulo 34. Por fim, a função das plaquetas é, especificamente, a de ativar o mecanismo da coagulação sanguínea, discutido no Capítulo 36.

**Concentrações dos Diferentes Glóbulos Brancos no Sangue.** O ser humano adulto tem cerca de 7.000 leucócitos por *microlitro* de sangue (em comparação com 5 milhões de hemácias). Do total de leucócitos, as porcentagens normais dos diferentes tipos de células são as seguintes:

| | |
|---|---|
| Neutrófilos polimorfonucleares | 62,0% |
| Eosinófilos polimorfonucleares | 2,3% |
| Basófilos polimorfonucleares | 0,4% |
| Monócitos | 5,3% |
| Linfócitos | 30,0% |

O número de plaquetas que são somente fragmentos de células em cada microlitro de sangue é normalmente de cerca de 300.000.

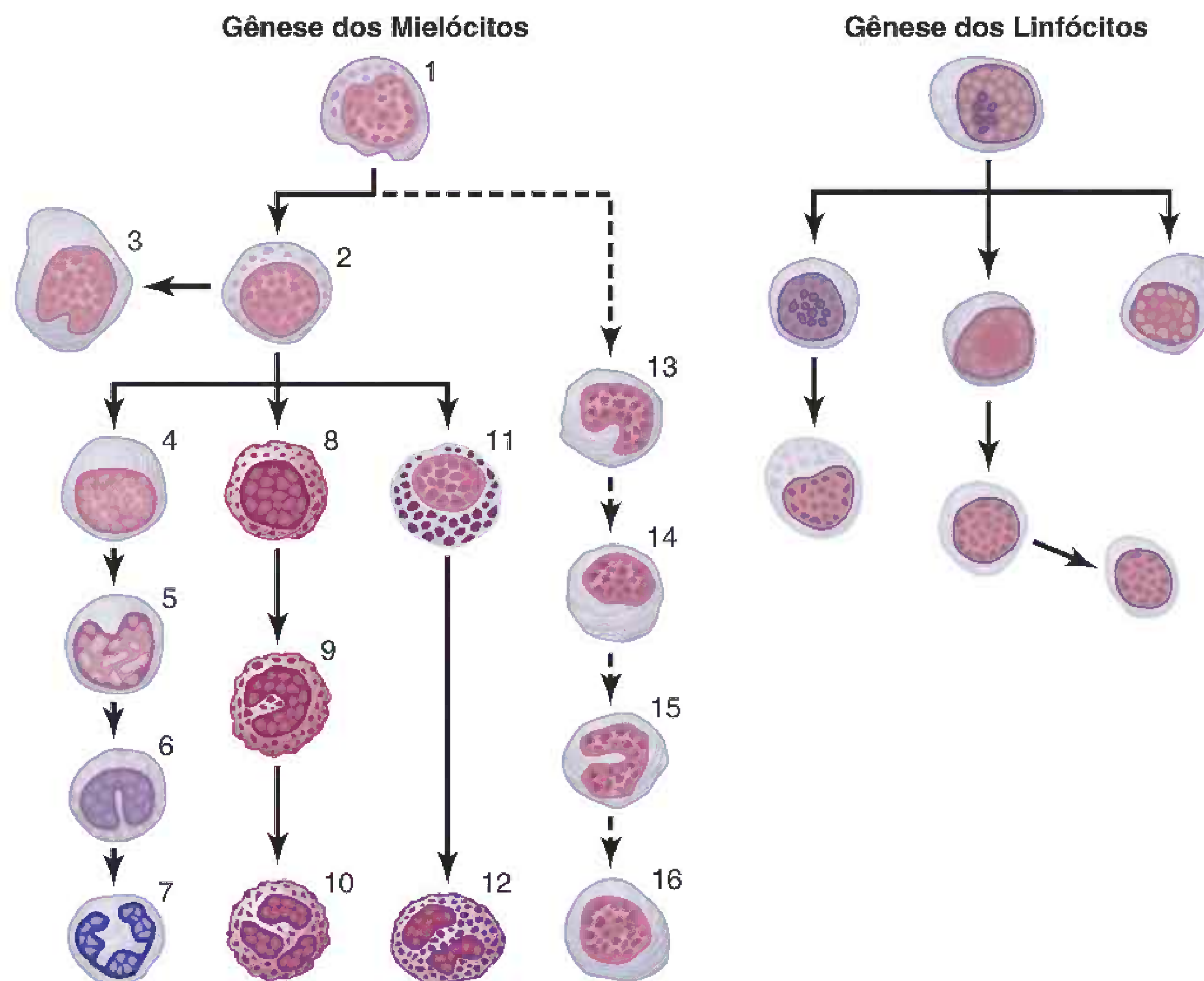



**Figura 33-1** Gênese dos leucócitos. As diferentes células da série dos mielócitos são *1*, mieloblasto; *2*, promielócito; *3*, megacariócito; *4*, mielócito neutrófilo; *5*, metamielócito neutrófilo jovem; *6*, metamielócito neutrófilo "em bastão"; *7*, neutrófilo polimorfonuclear; *8*, mielócito eosinófilo; *9*, metamielócito eosinófilo; *10*, eosinófilo polimorfonuclear; *11*, mielócito basófilo; *12*, basófilo polimorfonuclear; *13-16*, estágios da formação do monócito.

## Gênese dos Leucócitos

A diferenciação inicial das células-tronco hematopoéticas pluripotenciais nos quatro tipos de células-tronco comprometidas é mostrada na Figura 32-2 do capítulo anterior. Além das células comprometidas para formar as hemácias, são formadas duas grandes linhagens de *leucócitos,* as linhagens mielocítica e linfocítica. O lado esquerdo da Figura 33-1 mostra a linhagem *mielocítica*, começando com o *mieloblasto*; o lado direito mostra a *linhagem linfocítica*, começando com o *linfoblasto*.

Os granulócitos e os monócitos só são formados na medula óssea. Os linfócitos e os plasmócitos são produzidos principalmente nos diversos tecidos linfogênicos — de modo especial, nos linfonodos, no baço, no timo, nas tonsilas e em vários bolsões de tecido linfoide em outras partes do corpo, como na medula óssea e nas chamadas placas de Peyer, por baixo do epitélio da parede do intestino.

Os leucócitos formados na medula óssea ficam armazenados na medula até que sejam necessários no sistema circulatório. Quando surge essa necessidade, vários fatores provocam a liberação dos leucócitos (esses fatores são discutidos adiante). Normalmente, quantidade aproximada do triplo do número de leucócitos circulantes está armazenada na medula. Essa quantidade representa o suprimento para cerca de 6 dias dessas células.

Os linfócitos são armazenados, em sua maioria, nos diversos tecidos linfoides, exceto por pequeno número que está sendo temporariamente transportado pelo sangue.

Como mostrado na Figura 33-1, os megacariócitos (célula 3) são também formados na medula óssea, onde se fragmentam; os pequenos fragmentos, conhecidos como *plaquetas* (ou *trombócitos*), passam para o sangue. Eles são muito importantes no desencadeamento da coagulação sanguínea.

## Tempo de Vida dos Leucócitos

A vida dos granulócitos, após sua liberação pela medula óssea, é normalmente de 4 a 8 horas circulando pelo sangue, e de mais 4 a 5 dias nos tecidos onde são necessários. Durante as infecções graves, essa duração total da vida dos leucócitos em geral se encurta para algumas horas, porque os granulócitos se dirigem com rapidez ainda maior para a área infectada para exercerem suas funções e, no processo, serem destruídos.

Os monócitos têm também curto tempo de trânsito, de 10 a 20 horas no sangue, antes de atravessar as membranas capilares em direção aos tecidos. Uma vez nos tecidos, essas células aumentam seu volume para se transformar em *macrófagos teciduais* e, nessa forma, podem viver por meses, a menos que sejam destruídos durante a execução de suas funções fagocíticas. Os macrófagos teciduais são a base do *sistema dos macrófagos teciduais*, discutido em maiores detalhes adiante, que é responsável pela defesa contínua contra as infecções.

Os linfócitos entram de forma contínua no sistema circulatório, junto com a drenagem da linfa dos linfonodos e de outros tecidos linfoides. Depois de algumas

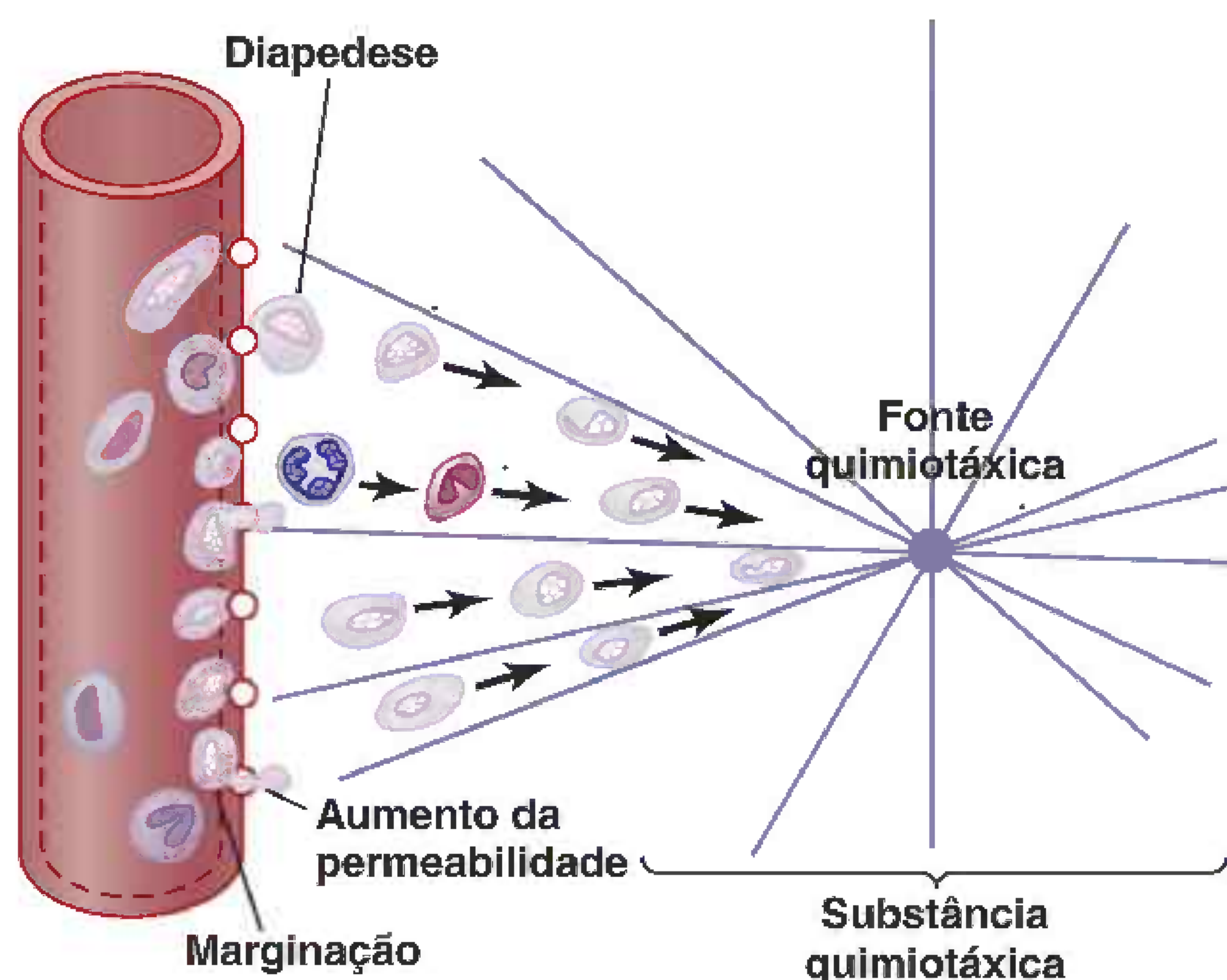



**Figura 33-2** Movimento dos neutrófilos por *diapedese* pelos poros capilares e por *quimiotaxia*, pela área da lesão tecidual.

horas, passam do sangue de volta para os tecidos por diapedese. Então, passado algum tempo, eles reentram na linfa e retornam várias vezes para o sangue; assim, existe circulação contínua de linfócitos por todo o corpo. Os linfócitos têm sobrevida que varia de semanas a meses, dependendo da necessidade pelo corpo dessas células.

As plaquetas no sangue são substituídas a cada 10 dias; em outras palavras, aproximadamente 30.000 plaquetas são formadas a cada dia para cada microlitro de sangue.

## Neutrófilos e Macrófagos Fazem a Defesa Contra as Infecções

São principalmente os neutrófilos e os macrófagos teciduais que atacam e destroem as bactérias, os vírus e outros agentes invasores. Os neutrófilos são células maduras que podem atacar e destruir bactérias, mesmo no sangue circulante. De modo inverso, os macrófagos teciduais começam sua vida como monócitos no sangue, os quais são células imaturas que, ainda no sangue, têm pouca capacidade de combater os agentes infecciosos. Entretanto, assim que essas células entram nos tecidos, elas começam a aumentar de volume — algumas vezes, seus diâmetros aumentam por cinco vezes — podendo atingir 60 a 80 micrômetros, tamanho que pode ser visto a olho nu. Essas células são agora denominadas *macrófagos* e são extremamente capazes de combater os agentes patológicos intrateciduais.

**Os Leucócitos Entram nos Espaços Teciduais por Diapedese.** Os neutrófilos e os monócitos podem se espremer através dos poros dos capilares sanguíneos por *diapedese*. Ou seja, mesmo que um poro seja muito menor do que a célula, pequena porção da célula desliza pelo poro a cada vez; a porção que desliza pelo poro fica momentaneamente limitada ao tamanho do poro, como mostrado nas Figuras 33-2 e 33-6.

**Os Leucócitos se Movem pelos Espaços Teciduais por Movimento Ameboide.** Os neutrófilos e os macrófagos podem se deslocar através dos tecidos por movimento ameboide, descrito no Capítulo 2. Algumas células se movem com velocidade de até 40 μm/min, distância correspondente a seu comprimento a cada minuto.

**Os Leucócitos São Atraídos para as Áreas do Tecido Inflamado por Quimiotaxia.** Várias substâncias químicas diferentes nos tecidos fazem com que os neutrófilos e macrófagos se movam na direção da fonte desta substância. Esse fenômeno, mostrado na Figura 33-2, é designado como *quimiotaxia*. Quando o tecido fica inflamado, é formada pelo menos uma dúzia de diferentes produtos que causam quimiotaxia na direção da área inflamada. Essas substâncias incluem (1) algumas das toxinas bacterianas e virais, (2) produtos degenerativos dos tecidos inflamados propriamente ditos, (3) vários produtos das reações do "complexo do complemento" (discutido no Cap. 34) ativado nos tecidos inflamados e (4) vários produtos das reações causadas pela coagulação sanguínea na área inflamada, bem como outras substâncias.

Como mostrado na Figura 33-2, a quimiotaxia depende do gradiente de concentração da substância quimiotáxica. A concentração é maior próximo à sua fonte, o que determina o movimento unidirecional dos leucócitos. A quimiotaxia age por distâncias de até 100 micrômetros do tecido inflamado. Por conseguinte, como nenhuma área tecidual está à distância acima de 50 micrômetros de um capilar, o sinal quimiotáxico pode promover com facilidade o deslocamento de hordas de leucócitos dos capilares para a área inflamada.

### Fagocitose

A função mais importante dos neutrófilos e dos macrófagos é a *fagocitose*, que significa ingestão celular do agente agressor. Os fagócitos devem ser seletivos quanto ao material que é fagocitado; caso contrário, células e estruturas normais do corpo poderiam ser ingeridas. A ocorrência de fagocitose depende de três procedimentos seletivos.

Primeiro, a maioria das estruturas naturais nos tecidos tem superfícies lisas que resistem à fagocitose. Mas, se a superfície é áspera, a probabilidade de fagocitose aumenta.

Segundo, a maioria das substâncias naturais do corpo tem revestimentos proteicos protetores que repelem os fagócitos. De forma inversa, a maioria dos tecidos mortos e das partículas estranhas ao corpo não apresenta esse revestimento protetor, o que os faz sujeitos à fagocitose.

Terceiro, o sistema imune do corpo (descrito em detalhes no Cap. 34) desenvolve *anticorpos* contra os agentes infecciosos, como as bactérias. Os anticorpos aderem às membranas bacterianas tornando-as especialmente suscetíveis à fagocitose. Para isso, a molécula do anticorpo também se combina com o produto C3 da *cascata de complemento*, que é a parte adicional do sistema imune,

discutida no próximo capítulo. As moléculas C3 por sua vez se prendem a receptores da membrana do fagócito, iniciando o processo de fagocitose. Esse processo de seleção e de fagocitose é referido como *opsonização*.

**A Fagocitose pelos Neutrófilos.** Os neutrófilos que penetram nos tecidos já são células maduras, capazes de iniciar imediatamente a fagocitose. Ao se aproximar da partícula a ser fagocitada, o neutrófilo primeiro se prende à partícula, e, em seguida, emite pseudópodos em todas as direções ao redor da partícula. Os pseudópodos se encontram no outro lado e se fundem. Isso cria uma câmara fechada contendo a partícula fagocitada. A seguir, a câmara se invagina para a cavidade citoplasmática e rompe suas conexões com a membrana externa da célula, para formar *vesícula fagocítica* (também chamada de *fagossoma*) que flutua livremente no citoplasma. Um só neutrófilo pode, em geral, fagocitar cerca de três a 20 bactérias, antes de ser inativado e morrer.

**A Fagocitose pelos Macrófagos.** Os macrófagos são o produto final dos monócitos que penetram nos tecidos vindos do sangue. Quando ativados pelo sistema imune, como descrito no Capítulo 34, eles são fagócitos muito mais potentes que os neutrófilos, capazes, em geral, de fagocitar até 100 bactérias. Têm também a capacidade de envolver partículas muito maiores, até mesmo hemácias inteiras ou, ocasionalmente, parasitas da malária, enquanto os neutrófilos não são capazes de fagocitar partículas muito maiores do que bactérias. Além disso, após a digestão das partículas, os macrófagos podem eliminar os produtos residuais e, com frequência, sobrevivem e funcionam por muitos mais meses.

**Uma Vez Fagocitadas, a Maioria das Partículas É Digerida pelas Enzimas Intracelulares.** Quando a partícula estranha é fagocitada, lisossomas e outros grânulos citoplasmáticos no neutrófilo ou no macrófago entram em contato imediatamente com a vesícula fagocítica e suas membranas se fundem, esvaziando muitas enzimas digestivas e agentes bactericidas nessa vesícula. Assim, a vesícula fagocítica passa a ser uma *vesícula digestiva*, e a digestão das partículas fagocitadas começa imediatamente.

Os neutrófilos e os macrófagos contêm grande número de lisossomas repletos de *enzimas proteolíticas*, especificamente voltadas para a digestão de bactérias e de outras matérias proteicas estranhas. Os lisossomas dos macrófagos (mas não dos neutrófilos) contêm também grande quantidade de *lipases*, que digerem as espessas membranas lipídicas de bactérias como o bacilo da tuberculose.

**Tanto os Neutrófilos Quanto os Macrófagos Podem Destruir Bactérias.** Além da digestão das bactérias ingeridas nos fagossomas, os neutrófilos e macrófagos contêm *agentes bactericidas* que destroem a maioria das bactérias, mesmo quando as enzimas lisossômicas não conseguem digeri-las. Esse fato é especialmente importante, porque algumas bactérias têm revestimentos protetores ou outros fatores que impedem sua destruição pelas enzimas digestivas. Grande parte desse efeito mortal resulta de diversos *agentes oxidantes* potentes formados por enzimas nas membranas do fagossoma ou por organela especial chamada *peroxissoma*. Esses agentes oxidantes incluem grande quantidade de *superóxido* ($O_2^-$), *peróxido de hidrogênio* ($H_2O_2$) e *íons hidroxila* ($OH^-$), todos letais para a maioria das bactérias, mesmo em pequena quantidade. Além disso, uma das enzimas lisossômicas, a mieloperoxidase, catalisa a reação entre o $H_2O_2$ e os íons cloreto para formar hipoclorito, que é extremamente bactericida.

Entretanto, algumas bactérias, notadamente o bacilo da tuberculose, têm revestimentos resistentes à digestão lisossômica e também secretam substâncias que resistem parcialmente aos efeitos dos neutrófilos e macrófagos. Essas bactérias são responsáveis por muitas doenças crônicas, como a tuberculose.

## O Sistema Celular Monocítico-Macrofágico (Sistema Reticuloendotelial)

Nos parágrafos anteriores, descrevemos os macrófagos principalmente como células móveis que são capazes de se deslocar pelos tecidos. Entretanto, depois de entrarem nos tecidos e se transformarem em macrófagos, outra grande parte dos monócitos fica presa nos tecidos, lá permanecendo durante meses ou anos, até que seja mobilizada para realizar suas funções protetoras locais específicas. Eles têm as mesmas capacidades dos macrófagos móveis para fagocitar muitas bactérias, vírus, tecido necrótico ou outras partículas estranhas nos tecidos. E quando apropriadamente estimulados podem romper suas conexões e voltar a ser macrófagos móveis, capazes de responder à quimiotaxia e a todos os outros estímulos relacionados ao processo inflamatório. Assim, o corpo tem amplo "sistema monocítico-macrofágico" em praticamente todas as áreas teciduais.

A combinação total de monócitos, macrófagos móveis e macrófagos teciduais fixos e algumas células endoteliais especializadas na medula óssea, no baço e nos linfonodos é referida como *sistema reticuloendotelial*. Entretanto, todas ou quase todas essas células são derivadas de células-tronco monocíticas; portanto, o sistema reticuloendotelial é quase sinônimo do sistema monocítico-macrofágico. Como o termo *sistema reticuloendotelial* é muito mais conhecido na literatura médica do que o *sistema monocítico-macrofágico*, ele deve ser lembrado como um sistema fagocítico generalizado presente em todos os tecidos, especialmente nas áreas teciduais onde grandes quantidades de partículas, toxinas e outras substâncias indesejáveis devem ser destruídas.

**Macrófagos Teciduais na Pele e nos Tecidos Subcutâneos (Histiócitos).** Apesar de a pele ser, em grande parte, impregnável aos agentes infecciosos, esse

fato não é verdadeiro quando a integridade da pele é rompida. Quando a infecção se inicia no tecido subcutâneo e inflamação local se instala, os macrófagos teciduais locais podem se dividir *in situ* e formar novos macrófagos. Essas células podem realizar as funções usuais de ataque e destruição dos agentes infecciosos, como descrito antes.

**Macrófagos nos Linfonodos.** Em essência, nenhuma partícula de substância que penetre nos tecidos, como as bactérias, pode ser absorvida diretamente através das membranas capilares para o sangue. Em vez disso, se essas partículas não são destruídas localmente nos tecidos, elas entram na linfa e drenam para os linfonodos situados de modo intermitente ao longo do curso do fluxo linfático. As partículas estranhas ficam aprisionadas nesses linfonodos na malha de seios revestidos por *macrófagos teciduais*.

A Figura 33-3 ilustra a organização geral do linfonodo, mostrando a linfa entrando através da cápsula do linfonodo pelos *vasos linfáticos aferentes*, seguindo pelos *seios medulares do linfonodo*, e, por fim, saindo pelo *hilo*, pelos *linfáticos eferentes* que eventualmente se escoam para o sangue venoso.

Grande número de macrófagos reveste os seios dos linfonodos, e se muitas partículas penetram nos seios pela linfa, os macrófagos fagocitam essas partículas e impedem sua disseminação geral por todo o corpo.

**Macrófagos Alveolares nos Pulmões.** Outra via pela qual microrganismos invasores frequentemente penetram no corpo é pelos pulmões. Grande número de macrófagos teciduais está presente como componentes integrais das paredes alveolares. Eles podem fagocitar partículas que ficam retidas nos alvéolos. Se as partículas são digeríveis, os macrófagos também podem digeri-las e liberar os produtos dessa digestão na linfa. Se a partícula não é digerível, os macrófagos, em geral, formam a cápsula de "célula gigante" ao redor da partícula até que em algum momento — se houver — ela possa ser dissolvida lentamente. Essas cápsulas são formadas, com frequência, em torno dos bacilos da tuberculose, partículas da poeira de sílica, e até mesmo partículas de carbono.

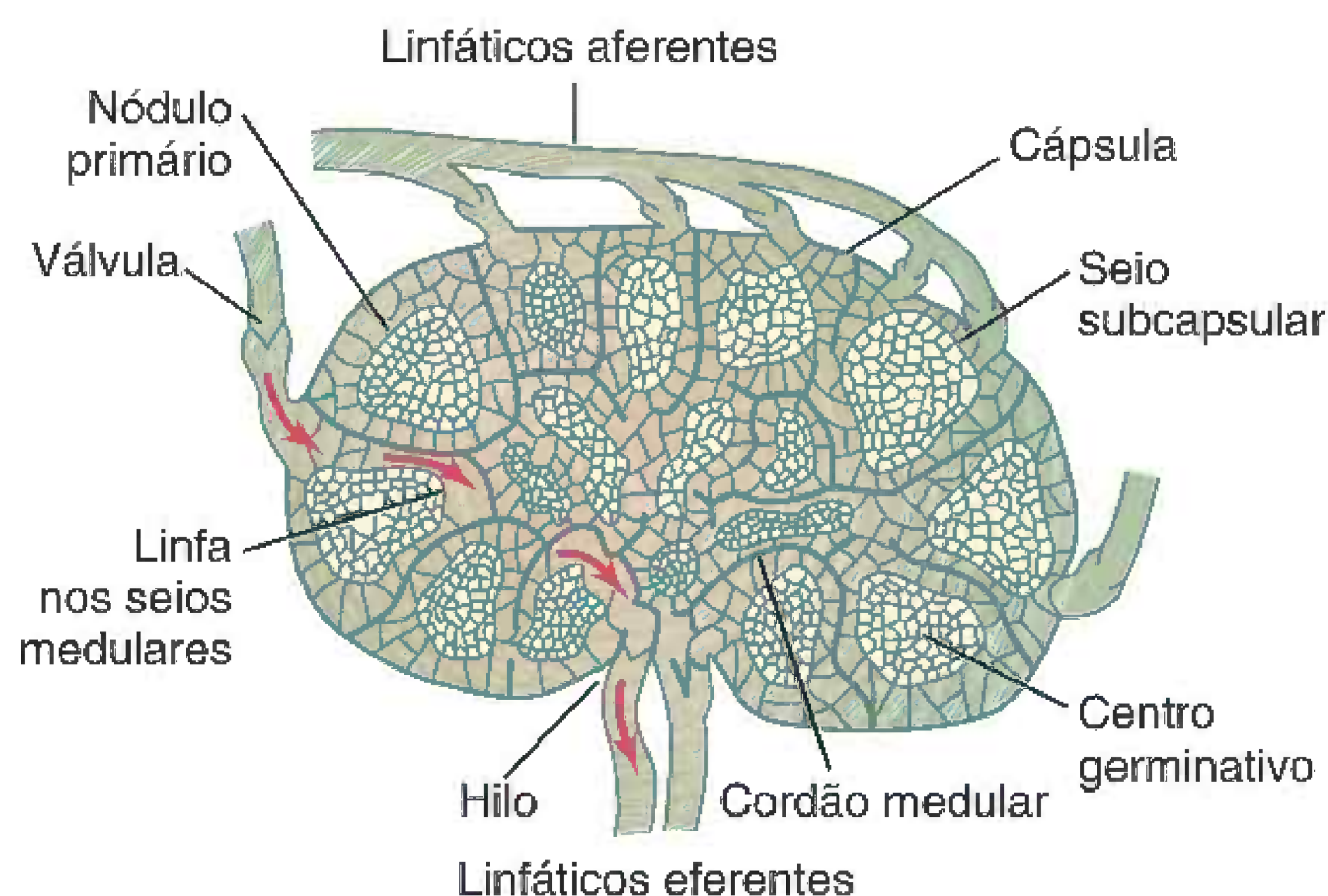



**Figura 33-3** Diagrama funcional de linfonodo. (Redesenhado de Ham AW: Histology, 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1969.) (Modificada por Gartner, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.)

**Macrófagos (Células de Kupffer) nos Sinusoides Hepáticos.** Outra via favorita para a invasão bacteriana do corpo é pelo trato gastrointestinal. Grande número de bactérias oriundas dos alimentos ingeridos passa constantemente através da mucosa gastrointestinal para o sangue porta. Antes que esse sangue entre na circulação geral, ele passa pelos sinusoides do fígado que são revestidos por macrófagos teciduais chamados de *células de Kupffer*, mostradas na Figura 33-4. Essas células formam sistema de filtragem de partículas tão eficaz que quase nenhuma bactéria do trato gastrointestinal passa do sangue porta para a circulação sistêmica. Registros em vídeo da fagocitose pelas células de Kupffer demonstraram a fagocitose de bactéria em menos de 1/100 de segundo.

**Macrófagos do Baço e da Medula Óssea.** Se o organismo invasor consegue penetrar na circulação geral, existem outras linhas de defesa do sistema de macrófagos teciduais, especialmente por meio dos macrófagos do baço e da medula óssea. Nesses dois tecidos, os macrófagos ficam retidos pela malha reticular desses órgãos, e quando as partículas estranhas entram em contato com esses macrófagos, são fagocitadas.

O baço é similar aos linfonodos, exceto pelo fato de que sangue, em vez de linfa, flui pelos espaços teciduais do órgão. A Figura 33-5 mostra pequeno segmento periférico do tecido esplênico. Observe que pequena artéria entra através da cápsula esplênica na *polpa esplênica*, terminando como pequenos capilares. Os capilares são extremamente porosos, permitindo que todo o sangue passe dos capilares para os *cordões da polpa vermelha*.

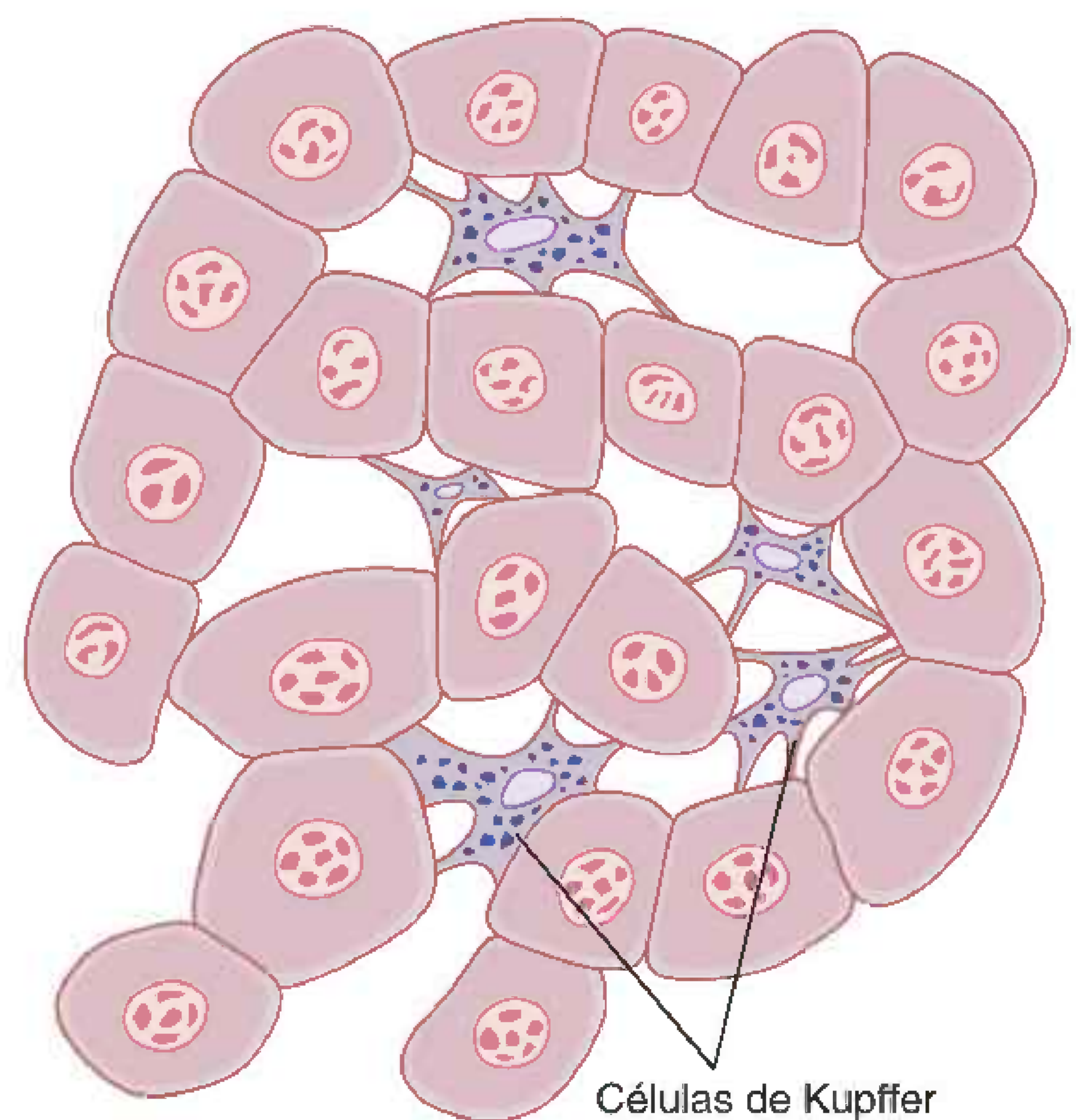



**Figura 33-4** Células de Kupffer revestindo os sinusoides hepáticos, demonstrando a fagocitose de partículas de nanquim no citoplasma das células de Kupffer. (Redesenhado de Copenhaver WM, et al: Bailey's Textbook of Histology, 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971.)

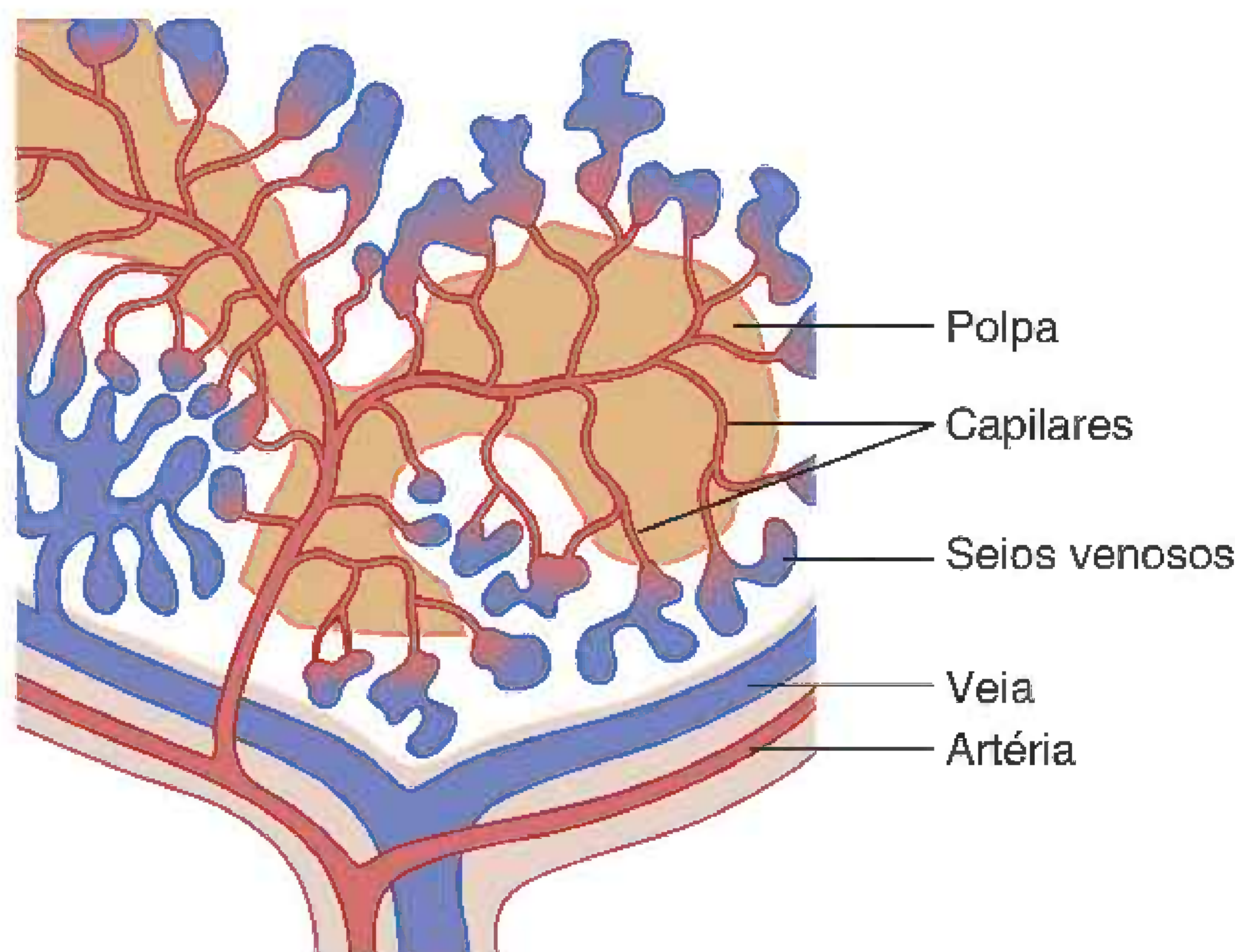



**Figura 33-5** Estruturas funcionais do baço. (Modificado de Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

A seguir, o sangue gradativamente *se espreme* pela rede trabecular desses cordões, para após certo tempo retornar à circulação através das paredes endoteliais dos *seios venosos*. As trabéculas da polpa vermelha são revestidas por grande número de macrófagos, como também o são os seios venosos. Essa passagem peculiar do sangue pelos cordões da polpa vermelha representa meio excepcional de fagocitose de detritos indesejáveis encontrados no sangue, incluindo especialmente hemácias senis e anormais.

## Inflamação: O Papel dos Neutrófilos e Macrófagos

### Inflamação

Quando ocorre lesão tecidual, seja ela causada por bactérias, trauma, agentes químicos, calor ou qualquer outro fenômeno, diversas substâncias são liberadas pelos tecidos danificados, causando dramáticas alterações secundárias nos tecidos não lesionados ao redor. Todo esse complexo de alterações teciduais é chamado de *inflamação*.

A inflamação se caracteriza por (1) vasodilatação dos vasos sanguíneos locais, com o consequente aumento do fluxo sanguíneo local; (2) aumento da permeabilidade dos capilares, permitindo a saída de grande quantidade de líquido para os espaços intersticiais; (3) coagulação do líquido nos espaços intersticiais, devido à quantidade aumentada de fibrinogênio e outras proteínas que saíram dos capilares; (4) migração de grande quantidade de granulócitos e monócitos para os tecidos e (5) dilatação das células teciduais. Alguns dos muitos produtos teciduais causadores dessas reações incluem a *histamina*, a *bradicinina*, a *serotonina*, as *prostaglandinas*, diversos *produtos da reação do sistema de complemento* (descrito no Cap. 34), *produtos da reação do sistema da coagulação sanguínea* e várias substâncias designadas como *linfocinas*, liberadas pelas células T sensibilizadas (parte do sistema imune; também discutidas no Cap. 34). Várias dessas substâncias ativam com grande intensidade o sistema macrofágico, e, dentro de algumas horas, os macrófagos começam a devorar os tecidos destruídos. Mas, por vezes, os macrófagos também lesionam as células teciduais ainda vivas.

**Efeito de "Emparedamento" da Inflamação.** Um dos primeiros resultados da inflamação é o "emparedamento" da área lesada, isolando-a dos tecidos a seu redor. Os espaços teciduais e os vasos linfáticos, na área inflamada, são bloqueados por coágulos de fibrinogênio de modo que, após algum tempo, líquido quase não consegue fluir por esses espaços. Esse processo de isolamento retarda a disseminação de bactérias ou de produtos tóxicos.

A intensidade do processo inflamatório é, em geral, proporcional ao grau da lesão tecidual. Por exemplo, quando *estafilococos* invadem os tecidos, eles liberam toxinas celulares extremamente letais. Como resultado, a inflamação se desenvolve com muita rapidez — na verdade, com velocidade muito maior que a capacidade de os estafilococos se multiplicarem e disseminarem-se. Assim, a infecção estafilocócica local, em pouco tempo e de forma característica, é emparedada, impedindo sua disseminação por todo o corpo. Os estreptococos, em contraste, não causam destruição tão intensa dos tecidos locais. Por isso, o processo de emparedamento se desenvolve mais lentamente, dentro de período de muitas horas, enquanto muitos estreptococos se reproduzem e migram. Consequentemente, os estreptococos têm tendência muito maior de se disseminar pelo corpo e de causar morte do que os estafilococos, mesmo que os estafilococos sejam muito mais destrutivos para os tecidos.

### Respostas dos Macrófagos e Neutrófilos durante a Inflamação

**O Macrófago Tecidual É a Primeira Linha de Defesa Contra a Infecção.** Alguns minutos após o início da inflamação, os macrófagos já estão presentes nos tecidos, sejam eles histiócitos nos tecidos subcutâneos, macrófagos alveolares nos pulmões, micróglia no cérebro, ou outros, iniciando imediatamente suas ações fagocíticas. Quando ativados pelos produtos da infecção e da inflamação, o primeiro efeito é o rápido aumento do tamanho de cada uma dessas células. A seguir, muitos dos macrófagos previamente sésseis se soltam de suas ligações e passam a ser móveis, formando a primeira linha de defesa contra as infecções durante a primeira hora. O número desses macrófagos mobilizados inicialmente não é grande, mas são todos salvadores da vida.

**A Invasão por Neutrófilos das Áreas Inflamadas É a Segunda Linha de Defesa.** Aproximadamente 1 hora após o início da inflamação, grande número de neutrófilos invade a área inflamada a partir do sangue. Isso é causado por citocinas inflamatórias (p. ex., TNF, IL-1) e outros produtos bioquímicos produzidos pelos tecidos inflamados que iniciam as reações a seguir:

1. Eles causam aumento da expressão de *moléculas de aderência, tais como seletinas e molécula de aderência intracelular-1 (ICAM-1),* na superfície de células endoteliais nos capilares e vênulas. Essas moléculas de aderência, reagindo com moléculas *integrinas* complementares nos neutrófilos, levam o neutrófilo a grudar nas paredes dos capilares e vênulas da área inflamada. Esse efeito se chama *marginação* e é mostrado na Figura 33-2 e, em mais detalhes, na Figura 33-6.
2. Eles também fazem com que as fixações intercelulares entre as células endoteliais dos capilares e o afrouxamento das vênulas pequenas se afrouxem, permitindo aberturas grandes o suficiente para que os neutrófilos rastejem por *diapedese* diretamente do sangue para os espaços teciduais.
3. Eles causam então a *quimiotaxia* dos neutrófilos para os tecidos lesados, como explicado anteriormente.

Assim, algumas horas após o início do dano tecidual, a área fica bem suprida de neutrófilos. Como os neutrófilos sanguíneos já são células maduras, já estão prontos para começar imediatamente suas funções de carniceiros para matar bactérias e remover tecido estranho.

**Aumento Agudo no Número de Neutrófilos no Sangue — "Neutrofilia".** Também, em questão de horas, após o início de inflamação aguda e grave, o número de neutrófilos no sangue algumas vezes aumenta por quatro a cinco vezes — do normal de 4.000 a 5.000 para 15.000 a 25.000 neutrófilos por microlitro. Esse fenômeno é chamado *neutrofilia,* que significa aumento do número de neutrófilos no sangue. A neutrofilia é causada pelos produtos da inflamação que caem na corrente sanguínea e são transportados para a medula óssea, onde atuam sobre os neutrófilos armazenados na medula para mobilizar essas células para o sangue circulante. Isso faz com que quantidade ainda maior de neutrófilos fique disponível para a área inflamada do tecido.

**A Segunda Invasão de Macrófagos no Tecido Inflamado É a Terceira Linha de Defesa.** Juntamente com a invasão dos neutrófilos, os monócitos do sangue chegam ao tecido inflamado e aumentam de volume, transformando-se em macrófagos. Entretanto, o número de monócitos no sangue circulante é baixo: além disso, a reserva armazenada de monócitos na medula óssea é muito menor que a de neutrófilos. Assim, o aumento do número de macrófagos no tecido inflamado é muito mais lento que o de neutrófilos, necessitando de vários dias para ser efetivo. Além disso, mesmo após a invasão do tecido inflamado, os monócitos ainda são células imaturas, requerendo 8 ou mais horas para aumentar de

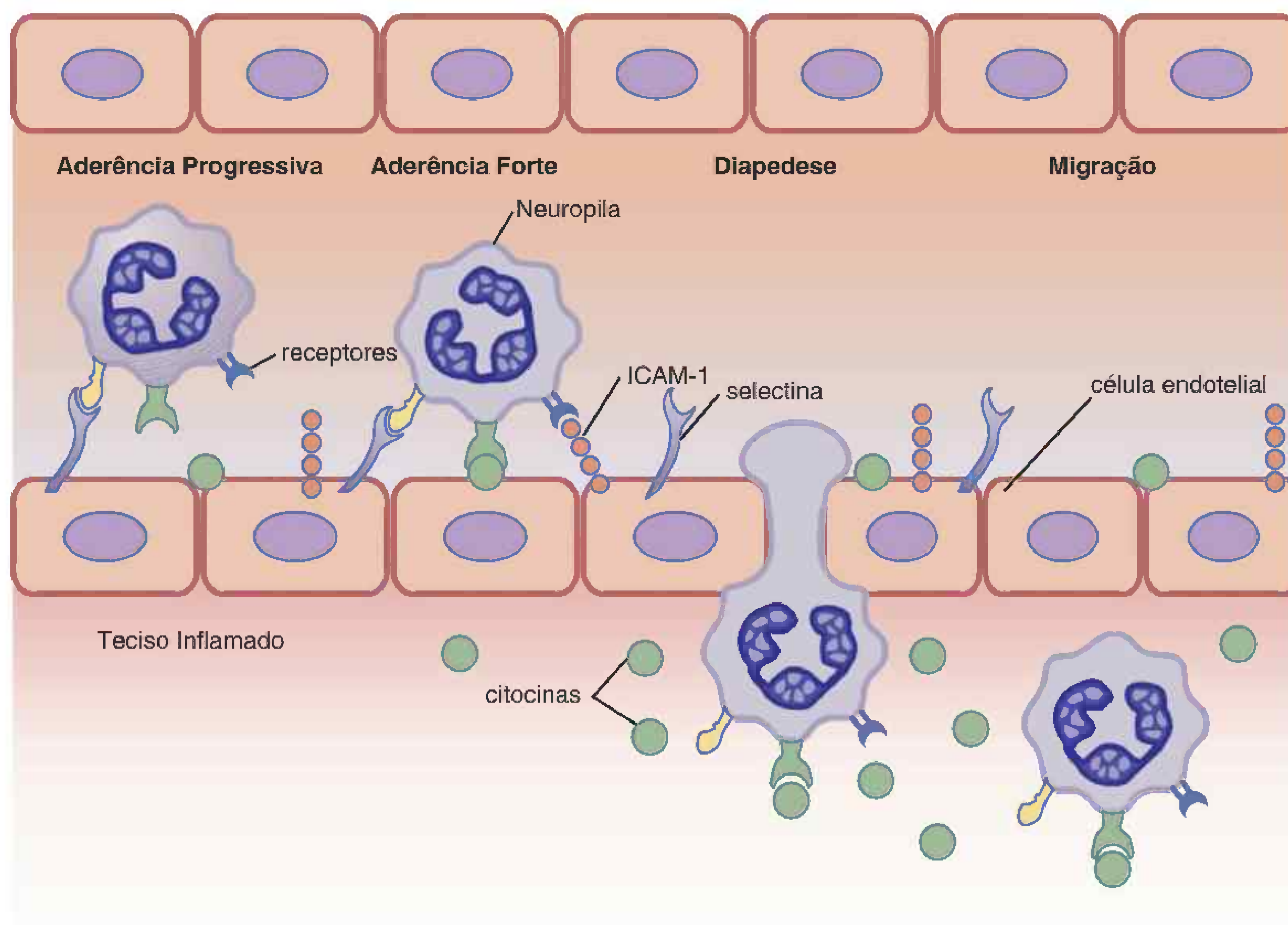



**Figura 33-6** Migração dos leucócitos do sangue para o tecido inflamado. Citocinas e outros produtos bioquímicos dos tecidos inflamados provocam o aumento da expressão de selectinas e de moléculas intracelulares de aderência 1 (ICAM-1) na superfície das células endoteliais. Essas moléculas de aderência se ligam a moléculas complementares/receptores, na neuropila, fazendo com que fiquem aderidas à parede dos capilares e das vênulas. O neutrófilo então migra através da parede vascular, por diapedese, para o local da lesão tecidual.

volume e desenvolver quantidades imensas de lisossomas; só após isso adquirem a capacidade completa dos *macrófagos teciduais* para a fagocitose. Além disso, após dias ou semanas, os macrófagos por fim conseguem dominar as células fagocíticas da área inflamada por meio da produção extremamente elevada de novos monócitos pela medula óssea, como descrito adiante.

Como destacado previamente, os macrófagos podem fagocitar quantidade maior de bactérias (cerca de cinco vezes mais), além de partículas maiores, incluindo os neutrófilos propriamente ditos e grande quantidade de tecido necrótico do que os neutrófilos. Além disso, os macrófagos têm papel importante no início do desenvolvimento dos anticorpos, como discutido no Capítulo 34.

**O Aumento da Produção de Granulócitos e de Monócitos pela Medula Óssea É a Quarta Linha de Defesa.** A quarta linha de defesa é a produção muito aumentada de granulócitos e de monócitos pela medula óssea. Esse aumento da produção resulta da estimulação das células progenitoras granulocíticas e monocíticas da medula. Entretanto, leva entre 3 e 4 dias para que os granulócitos e monócitos recém-formados atinjam o estágio de deixar a medula óssea. Se o estímulo do tecido inflamado for mantido, a medula óssea pode continuar a produzir essas células, em quantidades enormes, durante meses, ou mesmo anos, por vezes com intensidade 20 a 50 vezes a normal.

### Controle por *Feedback* das Respostas dos Macrófagos e Neutrófilos

Apesar de mais de duas dúzias de fatores estarem implicadas no controle da resposta dos macrófagos à inflamação, acredita-se que cinco deles desempenhem papéis dominantes. Esses fatores são mostrados na Figura 33-7 e consistem em (1) *fator de necrose tumoral* (TNF), (2) *interleucina-1* (IL-1), (3) *fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos* (GM-CSF), (4) *fator estimulante de colônias de granulócitos* (G-CSF) e (5) *fator estimulante de colônias de monócitos* (M-CSF). Esses fatores são formados pelas células de macrófagos ativados nos tecidos inflamados e, em menores quantidades, por outras células teciduais inflamadas.

O aumento da produção de granulócitos e monócitos pela medula óssea é devido, em grande parte, aos três fatores estimulantes de colônias, um dos quais, GM-CSF, estimula a produção de granulócitos e de monócitos; os outros dois, G-CSF e M-CSF, estimulam a produção de granulócitos e monócitos, respectivamente. Essa combinação de TNF, IL-1 e fatores estimulantes de colônias gera potente mecanismo de *feedback* que começa com a inflamação do tecido e prossegue para a formação de grande número de leucócitos defensivos que ajudam a remover a causa da inflamação.

### Formação de Pus

Quando os neutrófilos e macrófagos engolfam grande número de bactérias e de tecido necrótico, em essência, todos os neutrófilos e muitos se não a maioria dos macrófagos eventualmente morrem. Após vários dias, com frequência, uma cavidade é escavada nos tecidos inflamados. Essa cavidade contém porções variáveis de tecido necrótico, neutrófilos mortos, macrófagos mortos e líquido tecidual. Essa mistura é comumente denominada *pus*. Depois que a infecção foi suprimida, as células mortas e o tecido necrótico no pus gradualmente passam por autólise durante período de dias, e os produtos finais, com o passar do tempo, são absorvidos pelos tecidos circundantes e pela linfa até que a maior parte dos resíduos da lesão tecidual tenha sido eliminada.

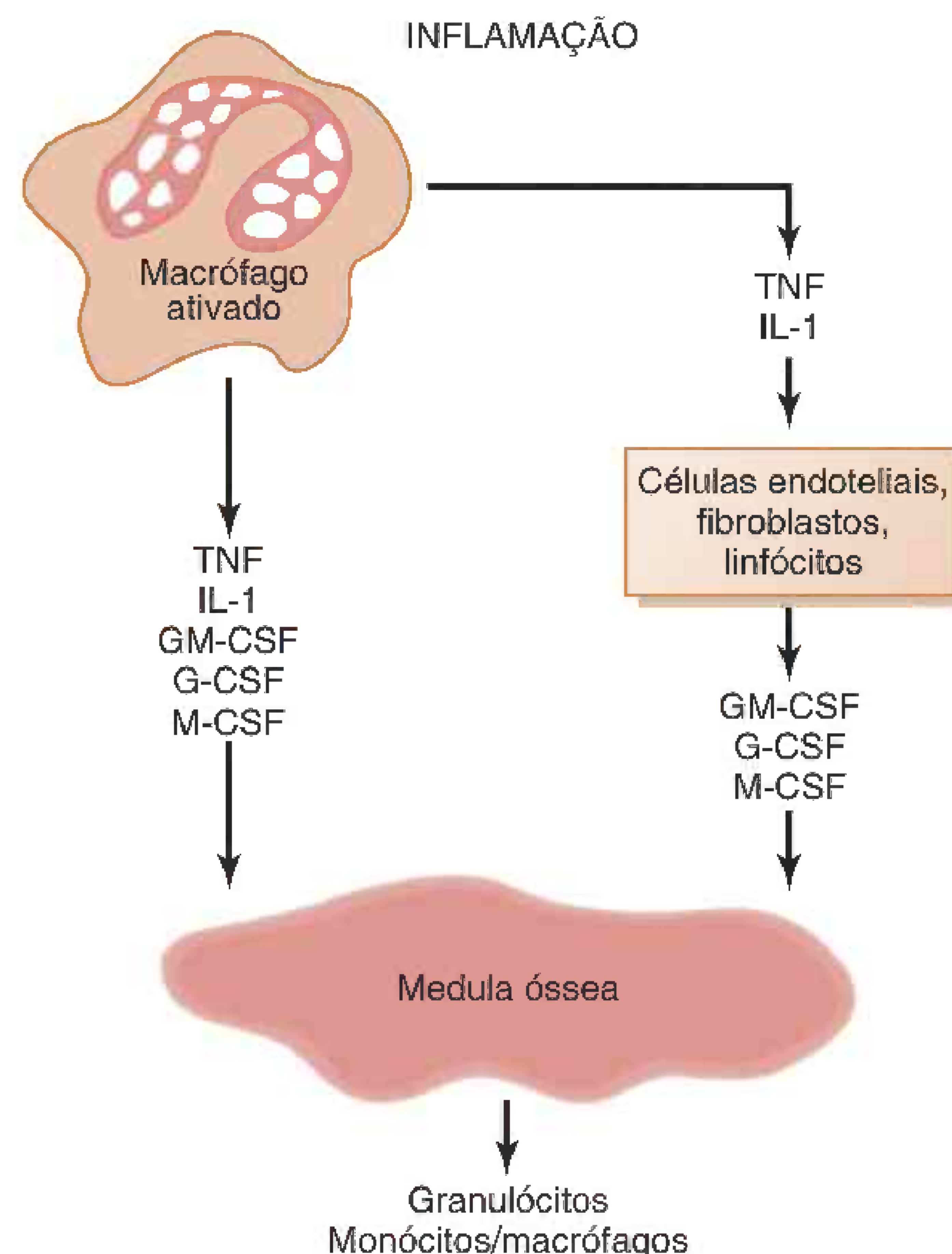



**Figura 33-7** Controle da produção de granulócitos e monócitos-macrófagos pela medula óssea, em resposta aos múltiplos fatores de crescimento liberados pelos macrófagos ativados em um tecido inflamado. G-CSF, fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos; GM-CSF, fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos-monócitos; IL-1, interleucina-1; M-CSF, fator estimulante de crescimento de colônias de monócitos; TNF, fator de necrose tumoral.

## Eosinófilos

Os eosinófilos normalmente constituem cerca de 2% de todos os leucócitos encontrados no sangue. Os eosinófilos são fagócitos fracos, apresentam quimiotaxia, mas, em comparação com os neutrófilos, eles não dão proteção significativa contra os tipos usuais de infecção.

Entretanto, os eosinófilos em geral são produzidos em grande escala em pessoas com infecções parasitárias e migram em grande número para os tecidos acometidos pelos parasitas. Apesar de a maioria dos parasitas ser

demasiadamente grande para ser fagocitada pelos eosinófilos ou qualquer outra célula fagocítica, os eosinófilos se prendem aos parasitas por meio de moléculas especiais de superfície e liberam substâncias que destroem muitos dos parasitas. Por exemplo, uma das infecções parasitárias mais disseminadas no mundo é a *esquistossomose*, infecção encontrada em aproximadamente um terço da população de alguns países em desenvolvimento na Ásia, África e América do Sul; seu parasita pode invadir qualquer parte do corpo. Os eosinófilos se prendem às formas juvenis do parasita e destroem muitas delas. Eles executam essa defesa por vários meios: (1) pela liberação de enzimas hidrolíticas de seus grânulos, que são lisossomas modificados; (2) provavelmente também pela liberação de formas altamente reativas de oxigênio que são especialmente letais para os parasitas; e (3) pela liberação pelos grânulos de polipeptídeo altamente larvicida, chamado *proteína básica principal*.

Em algumas áreas do mundo, outra doença parasitária que causa eosinofilia é a *triquinose*. Essa doença resulta da invasão dos músculos do corpo pelo parasita *Trichinella* ("verme suíno") após a ingestão de alimentos de origem suína infectados e mal cozidos.

Os eosinófilos têm também propensão especial de se concentrarem nos tecidos em que ocorrem reações alérgicas, como nos tecidos peribrônquicos dos pulmões em pessoas com asma, e na pele, após reações alérgicas cutâneas. Esse fenômeno é causado, em parte, pelo fato de muitos mastócitos e basófilos participarem das reações alérgicas, como discutido adiante. Os mastócitos e os basófilos liberam o *fator quimiotáxico de eosinófilos*, que faz com que os eosinófilos migrem para o tecido alérgico inflamado. Acredita-se que os eosinófilos participem da detoxificação de algumas substâncias que induzem a inflamação, liberadas pelos mastócitos e basófilos, e provavelmente também fagocitem e destruam complexos alérgeno-anticorpo, impedindo a disseminação excessiva do processo inflamatório local.

## Basófilos

Os basófilos no sangue circulante são semelhantes aos *mastócitos* situados imediatamente por fora de muitos capilares do corpo. Tanto os mastócitos quanto os basófilos liberam *heparina* no sangue, substância que pode impedir a coagulação sanguínea.

Os mastócitos e os basófilos liberam também *histamina*, bem como pequenas quantidades de *bradicinina* e *serotonina*. Na verdade, são principalmente os mastócitos nos tecidos inflamados que liberam essas substâncias durante a inflamação.

Os mastócitos e os basófilos têm um papel extremamente importante em alguns tipos de reações alérgicas, porque o tipo de anticorpo que causa as reações alérgicas, a imunoglobulina E (IgE), tem propensão especial para se prender aos mastócitos e basófilos. A seguir, quando o antígeno específico para o anticorpo IgE específico subsequentemente reage com o anticorpo, a fixação resultante do antígeno ao anticorpo promove a ruptura do mastócito ou do basófilo, liberando quantidade enorme de *histamina, bradicinina, serotonina, heparina, substância de reação lenta da anafilaxia* e diversas *enzimas lisossômicas*. Essas substâncias causam reações vasculares e teciduais locais responsáveis por várias, se não pela maioria, das manifestações alérgicas. Essas reações são discutidas em maiores detalhes no Capítulo 34.

## Leucopenia

A condição clínica conhecida como *leucopenia* ocorre ocasionalmente quando a medula óssea produz poucos leucócitos, deixando o corpo desprotegido contra muitas bactérias e outros agentes que possam vir a invadir os tecidos.

Normalmente, o corpo humano vive em simbiose com muitas bactérias, pois todas as membranas mucosas do corpo estão constantemente expostas à grande variedade de bactérias. A boca quase sempre contém diversos espiroquetas, pneumococos e estreptococos, e essas mesmas bactérias estão presentes em menor grau em todo o trato respiratório. O trato gastrointestinal distal é especialmente abundante em bacilos colônicos. Além disso, sempre se pode encontrar bactérias nas superfícies dos olhos, na uretra e na vagina. Qualquer diminuição do número de leucócitos permite imediatamente a invasão dos tecidos adjacentes por bactérias que já estavam presentes.

Dois dias após a interrupção da produção de leucócitos pela medula óssea, podem surgir úlceras na boca e no cólon ou a pessoa pode desenvolver alguma forma de infecção respiratória grave. As bactérias encontradas nas ulcerações invadem com rapidez os tecidos circundantes e o sangue. Sem tratamento a morte acontece, em geral, em menos de uma semana após o aparecimento de leucopenia aguda total.

A irradiação do corpo por raios X ou por raios gama, ou ainda a exposição a substâncias ou agentes químicos que contenham núcleos benzeno ou de antraceno podem causar aplasia da medula óssea. Na verdade, alguns fármacos comuns, como o cloranfenicol (um antibiótico), o tiouracil (utilizado no tratamento da tireotoxicose), e até mesmo hipnóticos barbitúricos em ocasiões bastante raras causam leucopenia, ativando dessa forma toda a sequência infecciosa dessa doença.

Após lesão moderada da medula óssea causada por irradiação, algumas células-tronco, mieloblastos e hemocitoblastos podem permanecer inalterados na medula e são capazes de regenerar a medula óssea, desde que haja tempo suficiente. Paciente tratado de modo apropriado com transfusões, antibióticos e outros fármacos para afastar a possibilidade de infecções desenvolve, em geral, nova medula óssea suficiente dentro do período de semanas a meses, permitindo que as concentrações das células sanguíneas retornem à normalidade.

## Leucemias

A produção descontrolada de leucócitos pode ser causada por mutação cancerígena de célula mielógena ou linfógena. Essa mutação causa *leucemia* que usualmente é caracterizada por número muito aumentado de leucócitos anormais no sangue circulante.

**Tipos de Leucemia.** As leucemias são divididas em dois tipos gerais: *leucemias linfocíticas* e *leucemias mielogênicas*. As leucemias linfocíticas são causadas pela produção cancerosa de células linfoides, começando, na maioria dos casos, em linfonodo ou em outro tecido linfocítico e se disseminando para outras áreas do corpo. O segundo tipo de leucemia, a leucemia mielogênica, se inicia pela produção cancerosa de células mielógenas jovens na medula óssea e se dissemina por todo o corpo, de modo que leucócitos são produzidos em vários tecidos extramedulares — especialmente nos linfonodos, no baço e no fígado.

Na leucemia mielogênica, o processo canceroso ocasionalmente produz células parcialmente diferenciadas, resultando no que pode ser chamado de *leucemia neutrofílica, leucemia eosinofílica, leucemia basofílica* ou *leucemia monocítica*. Entretanto, mais frequentemente, as células leucêmicas são bizarras e indiferenciadas, não sendo semelhantes a qualquer glóbulo branco normal. Geralmente, quanto mais indiferenciada a célula, mais *aguda* é a leucemia, na maioria das vezes levando à morte em alguns meses se não tratada. Com algumas das células mais diferenciadas, o processo pode ser *crônico*, algumas vezes com desenvolvimento lento de 10 a 20 anos. As células leucêmicas, especialmente as células muito indiferenciadas, em geral não são funcionais para fornecer proteção normal contra infecções.

### Efeitos da Leucemia sobre o Corpo

O primeiro efeito da leucemia é o crescimento metastático das células leucêmicas em áreas anormais do corpo. As células leucêmicas oriundas da medula óssea podem se reproduzir em ritmo tão acentuado que invadem o osso circundante, causando dor e eventualmente fazendo que esse osso seja mais propenso a fraturas.

Quase todas as leucemias eventualmente se disseminam para o baço, linfonodos, fígado e outras regiões vasculares, a despeito de a leucemia ter se originado na medula óssea ou nos linfonodos. Efeitos comuns da leucemia são: desenvolvimento de infecções, anemia grave e tendência a sangramentos causada pela trombocitopenia (ausência de plaquetas). Esses efeitos resultam, em sua maior parte, da substituição da medula óssea e das células linfoides normais por células leucêmicas não funcionais.

Por fim, um efeito importante da leucemia sobre o corpo é o uso excessivo de substratos metabólicos pelas células cancerosas em crescimento. Os tecidos leucêmicos reproduzem novas células tão rapidamente que demandas enormes são feitas sobre as reservas corporais por nutrientes, aminoácidos específicos e vitaminas. Consequentemente, a energia do paciente é muito depletada e a utilização excessiva de aminoácidos pelas células leucêmicas causa deterioração especialmente rápida das proteínas teciduais normais do corpo. Assim, enquanto os tecidos leucêmicos crescem, os outros tecidos ficam debilitados. Depois que essa desnutrição metabólica ocorre por algum tempo, ela é suficiente para causar a morte.

## Referências

Alexander JS, Granger DN: Lymphocyte trafficking mediated by vascular adhesion protein-1: implications for immune targeting and cardiovascular disease, *Circ Res* 86:1190, 2000.

Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors, *Science* 304:1014, 2004.

Bromley SK, Mempel TR, Luster AD: Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic, *Nat Immunol* 9:970, 2008.

Ferrajoli A, O'Brien SM: Treatment of chronic lymphocytic leukemia, *Semin Oncol* 31(Suppl 4):60, 2004.

Huynh KK, Kay JG, Stow JL, et al: Fusion, fission, and secretion during phagocytosis, *Physiology (Bethesda)* 22:366, 2007.

Johnson LA, Jackson DG: Cell traffic and the lymphatic endothelium, *Ann N Y Acad Sci* 1131:119, 2008.

Kinchen JM, Ravichandran KS: Phagosome maturation: going through the acid test, *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:781, 2008.

Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing, *Nat Rev Immunol* 3:822, 2003.

Kvietys PR, Sandig M: Neutrophil diapedesis: paracellular or transcellular? *News Physiol Sci* 16:15, 2001.

Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation, *Nature* 24:454, 428, 2008.

Ossovskaya VS, Bunnett NW: Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease, *Physiol Rev* 84:579, 2004.

Pui CH, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia, *N Engl J Med* 350:1535, 2004.

Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA: Macrophage diversity in renal injury and repair, *J Clin Invest* 118:3522, 2008.

Sigmundsdottir H, Butcher EC: Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking, *Nat Immunol* 9:981, 2008.

Smith KA, Griffin JD: Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology, *J Clin Invest* 118:3564, 2008.

Viola A, Luster AD: Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:171, 2008.

Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines, *Physiol Rev* 83:835, 2003.

Zullig S, Hengartner MO: Cell biology: tickling macrophages, a serious business, *Science* 304:1123, 2004.

# CAPÍTULO 34

# Resistência do Corpo à Infecção: II. Imunidade e Imunidade Inata a Alergia



O corpo humano tem a capacidade de resistir contra quase todos os tipos de microrganismos ou toxinas que tendam a lesar os tecidos e órgãos. Essa capacidade é chamada *imunidade*. Grande parte da imunidade é *imunidade adquirida* que não se desenvolve até que o organismo seja antes atacado por bactérias, vírus ou toxinas, necessitando com frequência de semanas a meses para que se desenvolva a imunidade contra o agente invasor. Parte adicional da imunidade resulta de processos gerais, em vez de processos direcionados para microrganismos patológicos específicos. É a chamada *imunidade inata*. Ela inclui os seguintes mecanismos:

1. Fagocitose de bactérias ou outros invasores pelos leucócitos e pelas células do sistema dos macrófagos teciduais, como descrito no Capítulo 33.
2. Destruição de microrganismos deglutidos pelas secreções ácidas do estômago e pelas enzimas digestivas.
3. Resistência da pele à invasão por microrganismos.
4. Presença de certos compostos químicos, no sangue, que se prendem a microrganismos ou toxinas estranhos, destruindo-os. Alguns desses compostos são (1) *lisozima*, polissacarídeo mucolítico que atrai bactérias e causa sua dissolução; (2) *polipeptídeos básicos*, que reagem e inativam certos tipos de bactérias gram-positivas; (3) o *complexo do complemento*, descrito adiante, um sistema de cerca de 20 proteínas que pode ser ativado por vários modos, para destruir as bactérias; e (4) *linfócitos natural killer*, que podem reconhecer e destruir células estranhas e mesmo algumas células infectadas.

Essa imunidade inata torna o corpo humano resistente a doenças, como algumas infecções virais paralíticas em animais, cólera suína, praga do gado e cinomose — doença virótica que mata grande porcentagem dos cães infectados. Inversamente, muitos animais inferiores são resistentes ou até mesmo imunes a muitas doenças humanas, como a poliomielite, caxumba, cólera humana, sarampo e sífilis, que são debilitantes ou até letais para os seres humanos.

## Imunidade Adquirida (Adaptativa)

Além da imunidade inata generalizada, o corpo humano tem a capacidade de desenvolver imunidade específica extremamente potente contra agentes invasores individuais como bactérias, vírus e toxinas letais e até mesmo tecidos estranhos de outros animais. Essa é a chamada *imunidade adquirida ou adaptativa*. A imunidade adquirida é causada por sistema imune especial formador de anticorpos e/ou linfócitos ativados que atacam e destroem organismos invasores específicos ou toxinas. Este capítulo discute esse mecanismo de imunidade adquirida e algumas de suas reações associadas — especialmente as alergias.

A imunidade adquirida dá, em geral, proteção extrema. Por exemplo, certas toxinas, como a toxina botulínica paralítica ou a toxina tetanizante do tétano, podem ser inativadas em doses superiores a 100.000 vezes a quantidade que seria letal sem imunidade. Esse é o motivo pelo qual o processo de tratamento, conhecido como *imunização*, é tão importante na proteção de seres humanos contra doenças e contra toxinas como será explicado no curso deste capítulo.

### Tipos Básicos de Imunidade Adquirida — Humoral e Mediada por Células

No corpo, ocorrem dois tipos básicos e aliados de imunidade adquirida. Em um deles, o corpo desenvolve anticorpos circulantes, que são moléculas de globulina no plasma sanguíneo, capazes de atacar o agente invasor. Esse tipo de imunidade é chamado de *imunidade humoral* ou *imunidade das células B* (porque os linfócitos B produzem os anticorpos). O segundo tipo de imunidade adquirida é dependente da formação de grande número de *linfócitos T ativados*, especialmente produzidos nos linfonodos para destruir o agente estranho. Esse tipo de imunidade é chamado de *imunidade mediada por células* ou *imunidade das células T* (porque os linfócitos ativados são linfócitos T). Veremos em breve que os anticorpos e os linfócitos ativados são formados nos tecidos

linfoides do corpo. Vamos discutir o início do processo imune pelos *antígenos*.

## Ambos os Tipos de Imunidade Adquirida São Desencadeados por Antígenos

Como a imunidade adquirida não se desenvolve antes da invasão por microrganismo ou toxina estranha, está claro que o organismo deve ter algum mecanismo de reconhecimento dessa invasão. Cada toxina ou cada tipo de microrganismo quase sempre contém um ou mais compostos químicos específicos que são diferentes de todos os outros compostos. Em geral, esses compostos são proteínas ou grandes polissacarídeos e são eles que desencadeiam a imunidade adquirida. Essas substâncias são chamadas *antígenos* (do inglês, *anti*body *gen*erations, geradores de anticorpos).

Para que a substância seja antigênica, ela deve em geral ter alto peso molecular, de 8.000 ou mais. Além disso, o processo de antigenicidade depende usualmente de grupos moleculares que recorrem de forma regular, chamados *epítopos*, na superfície das grandes moléculas. Esse fato explica, também, porque proteínas e grandes polissacarídeos são quase sempre antigênicos, já que apresentam essa característica estereoquímica.

## Os Linfócitos São Responsáveis pela Imunidade Adquirida

A imunidade adquirida é produto dos linfócitos do corpo. Em pessoas com ausência genética de linfócitos ou cujos linfócitos tenham sido destruídos pela radiação ou por produtos químicos, nenhuma imunidade adquirida pode se desenvolver. E poucos dias após nascer tal pessoa morre por infecção bacteriana fulminante, a menos que seja tratada com medidas heroicas. Assim, fica claro que os linfócitos são essenciais para a sobrevida do ser humano.

Os linfócitos ficam situados, em maior número, nos linfonodos, mas também se encontram em tecidos linfoides especiais como no baço, nas áreas submucosas do trato gastrointestinal, no timo e na medula óssea. O tecido linfoide se distribui vantajosamente pelo corpo para interceptar microrganismos invasores ou toxinas, antes que possam se disseminar.

Na maioria dos casos, o agente invasor primeiramente penetra nos líquidos teciduais e depois é transportado para linfonodos ou outros tecidos linfoides pelos vasos linfáticos. Por exemplo, o tecido linfoide das paredes gastrointestinais é exposto imediatamente aos antígenos que invadem o intestino. O tecido linfoide da garganta e da faringe (as tonsilas e as adenoides) está bem localizado para interceptar antígenos que entram pelo trato respiratório superior. O tecido linfoide nos linfonodos é exposto aos antígenos que invadem os tecidos periféricos do corpo. Finalmente, o tecido linfoide do baço, do timo e da medula óssea tem participação específica na interceptação dos agentes antigênicos que tenham conseguido chegar ao sangue circulante.

**Dois Tipos de Linfócitos Promovem a Imunidade "Mediada por Células" ou a Imunidade "Humoral" — os Linfócitos T e B.** Apesar de a maioria do tecido linfoide normal se assemelhar, quando estudado sob o microscópio, essas células se dividem distintivamente em duas grandes populações. Uma das populações, os linfócitos T, é a responsável pela formação de linfócitos ativados que proporcionam a imunidade "mediada por células", e a outra população, os linfócitos B, é a responsável pela formação de anticorpos que promovem a imunidade "humoral".

Os dois tipos de linfócitos são derivados, originalmente no embrião, de ***células-tronco hematopoiéticas pluripotentes*** que formam ***células progenitoras*** como um dos mais importantes descendentes, à medida que se diferenciam. Quase todos os linfócitos formados terminam, com o passar do tempo, no tecido linfoide, mas antes disso eles se diferenciam ainda mais ou são "pré-processados" dos seguintes modos.

As células progenitoras linfoides que se destinam a eventualmente formar linfócitos T ativados migram primeiramente para o timo, onde são pré-processadas, e por isso são chamadas de linfócitos "T", para designar o papel do timo. Elas são responsáveis pela imunidade mediada por células.

A outra população de linfócitos — os linfócitos B, destinados a formar anticorpos — é pré-processada no fígado, durante a parte média da gestação, e na medula óssea, no final da vida fetal e logo após o nascimento. Essa população celular foi inicialmente identificada em aves que têm um órgão de pré-processamento especial, chamado *bursa de Fabricius*. Por esse motivo, esses linfócitos são chamados linfócitos "B", para indicar o papel da bursa, sendo responsáveis pela imunidade humoral. A Figura 34-1 mostra os dois sistemas de linfócitos para a formação, respectivamente, dos linfócitos T ativados (1) e dos anticorpos (2).

## Pré-processamento dos Linfócitos T e B

Apesar de os linfócitos do corpo se originarem de *células-tronco comprometidas com linfócitos* do embrião, essas células-tronco propriamente ditas são incapazes de formar de modo direto linfócitos T ativados ou anticorpos. Antes disso, elas devem se diferenciar ainda mais nas áreas de processamento apropriadas como descrito a seguir.

**O Timo Processa os Linfócitos T.** Os linfócitos T, após sua origem na medula óssea, migram primeiramente para o timo. Aí eles se dividem rapidamente e ao mesmo tempo desenvolvem diversidade extrema para reagir contra diferentes antígenos específicos. Ou seja, um linfócito tímico desenvolve reatividade específica contra um antígeno. O linfócito seguinte desenvolve especificidade contra outro antígeno. Esse processo continua até que existam milhares de tipos diferentes de linfócitos tímicos com reatividades específicas contra muitos milhares de

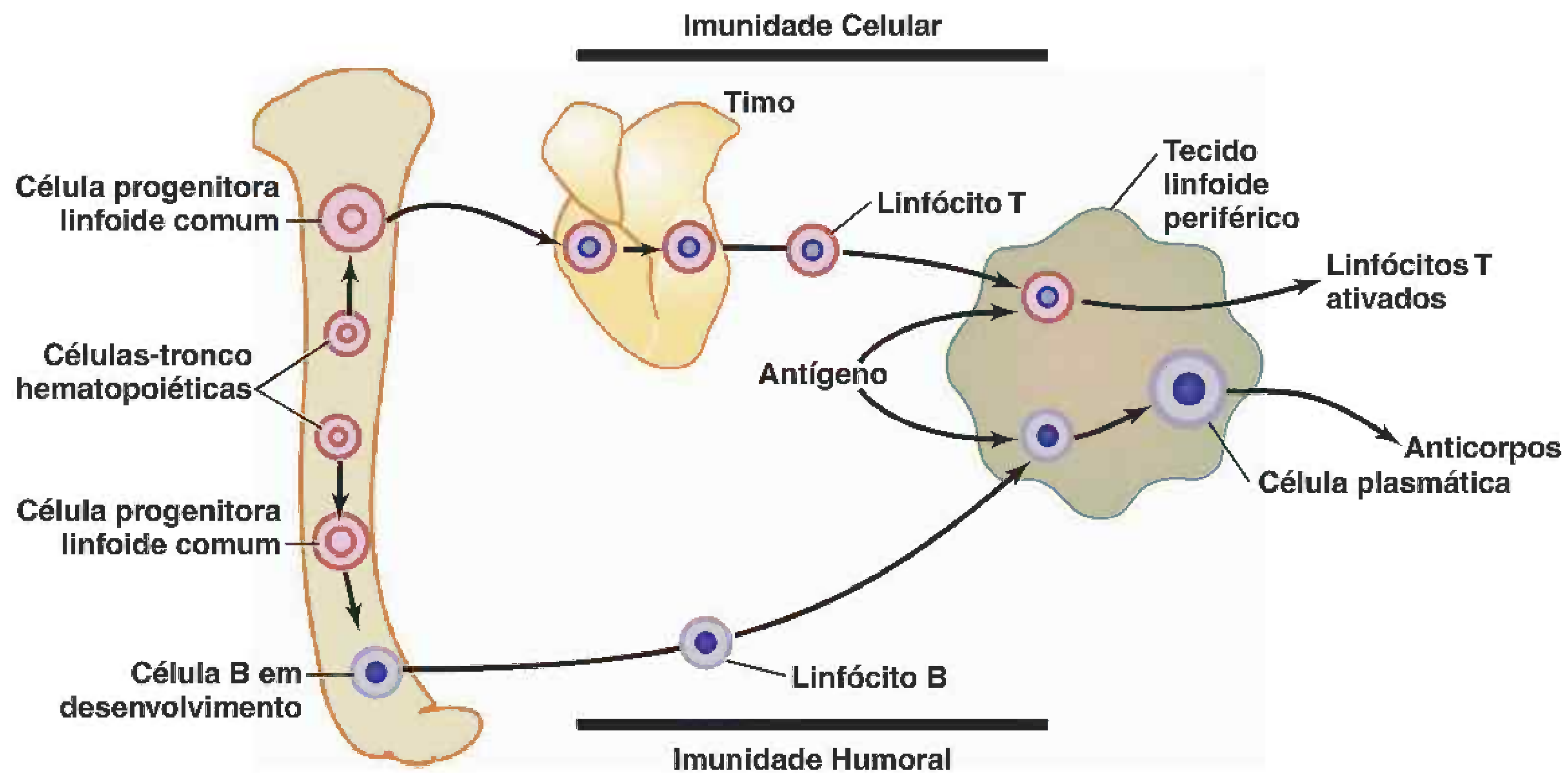



**Figura 34-1** Formação de anticorpos e linfócitos sensibilizados por um linfonodo em resposta aos antígenos. Esta figura também mostra a origem dos linfócitos tímicos (*T*) e bursais (*B*) que, respectivamente, são responsáveis pelos processos imunes mediados por células e humorais.

antígenos diferentes. Esses tipos diferentes de linfócitos T pré-processados em seguida deixam o timo e se disseminam, por meio do sangue, alojando-se nos tecidos linfoides localizados em todo o corpo.

O timo assegura também que qualquer linfócito T que deixe o timo não vai reagir contra as proteínas ou com outros antígenos presentes nos tecidos do próprio corpo da pessoa; caso contrário, os linfócitos T seriam letais para seu próprio organismo em questão de dias. O timo seleciona quais linfócitos T serão liberados, misturando-os inicialmente com quase todos os "autoantígenos" específicos dos tecidos corporais do indivíduo. Se um linfócito T reagir, ele é destruído e fagocitado, em vez de ser liberado. Isso acontece com até 90% das células. Assim, as células que são por fim liberadas são as que não reagem contra os próprios antígenos do corpo — elas só reagem contra antígenos externos, como os de bactéria, de toxina ou mesmo com tecido transplantado de outra pessoa.

A maior parte do pré-processamento dos linfócitos T no timo ocorre pouco antes do nascimento da criança e durante alguns meses após seu nascimento. Depois desse período, a remoção do timo diminui (mas não elimina) o sistema imune linfocítico T. Entretanto, a remoção do timo meses antes do nascimento pode impedir o desenvolvimento de toda a imunidade celular. Como esse tipo celular de imunidade é o principal responsável pela rejeição de órgãos transplantados, como o coração e o rim, pode ser feito transplante de órgão com muito menor probabilidade de rejeição se o timo for removido do animal, em período razoável de tempo, antes de seu nascimento.

**O Fígado e a Medula Óssea Pré-processam os Linfócitos B.** Muito menos se sabe sobre os detalhes do pré-processamento dos linfócitos B do que sobre o pré-processamento dos linfócitos T. No ser humano, sabe-se que os linfócitos B são pré-processados no fígado, durante a metade da vida fetal, e na medula óssea, ao final da vida fetal e após o nascimento.

Os linfócitos B são diferentes dos linfócitos T por dois motivos: primeiro, em vez de todas as células desenvolverem reatividade contra o antígeno, como ocorre nos linfócitos T, os linfócitos B secretam ativamente ***anticorpos*** que são os agentes reativos. Esses agentes são grandes moléculas proteicas, capazes de se combinar e destruir a substância antigênica, como discutido adiante em maiores detalhes e no Capítulo 33. Segundo, os linfócitos B apresentam diversidade ainda maior do que a dos linfócitos T, consequentemente formando muitos milhões de tipos de anticorpos dos linfócitos B, com diferentes reatividades específicas. Depois do processamento, os linfócitos B, como os linfócitos T, migram para o tecido linfoide de todo o corpo, onde se alojam próximo, mas com certo distanciamento, das áreas de linfócitos T.

## Linfócitos T e Anticorpos dos Linfócitos B Reagem de Modo Extremamente Específico Contra Antígenos Específicos — O Papel dos Clones de Linfócitos

Quando antígenos específicos entram em contato com linfócitos T e B no tecido linfoide, certos linfócitos T são ativados para formar células T ativadas, e certos linfócitos B são ativados para formar anticorpos. As células T ativadas e os anticorpos, por sua vez, reagem de forma muito específica contra os tipos particulares de antígenos que desencadearam seu desenvolvimento. O mecanismo dessa especificidade é o seguinte.

**Milhões de Tipos Específicos de Linfócitos São Armazenados no Tecido Linfoide.** Milhões de tipos diferentes de linfócitos B pré-formados e de linfócitos T

formados, capazes de formar tipos de anticorpos ou células T muito específicos, foram armazenados no tecido linfático, como explicado antes. Cada um desses linfócitos pré-formados é capaz de formar somente um tipo de anticorpo ou um tipo de célula T, com tipo único de especificidade. E somente o tipo específico de antígeno com que ele reage pode ativá-lo. Assim que o linfócito específico é ativado por seu antígeno ele se reproduz de forma muito ampla, formando números imensos de linfócitos duplicadores (Fig. 34-2). Se esse for linfócito B, sua progênie, eventualmente, secretará o tipo específico de anticorpo que a seguir vai circular pelo corpo. Se for linfócito T, sua progênie é formada por células T especificamente sensibilizadas que são liberadas na linfa e depois levadas para o sangue, circulando por todos os líquidos teciduais, retornando à linfa, algumas vezes percorrendo esse circuito durante meses ou anos.

Todos os diferentes linfócitos que são capazes de formar anticorpo ou célula T específicos são referidos como um *clone de linfócitos*. Ou seja, os linfócitos em cada clone são idênticos e derivados originariamente de um ou de alguns dos linfócitos iniciais de seu tipo específico.

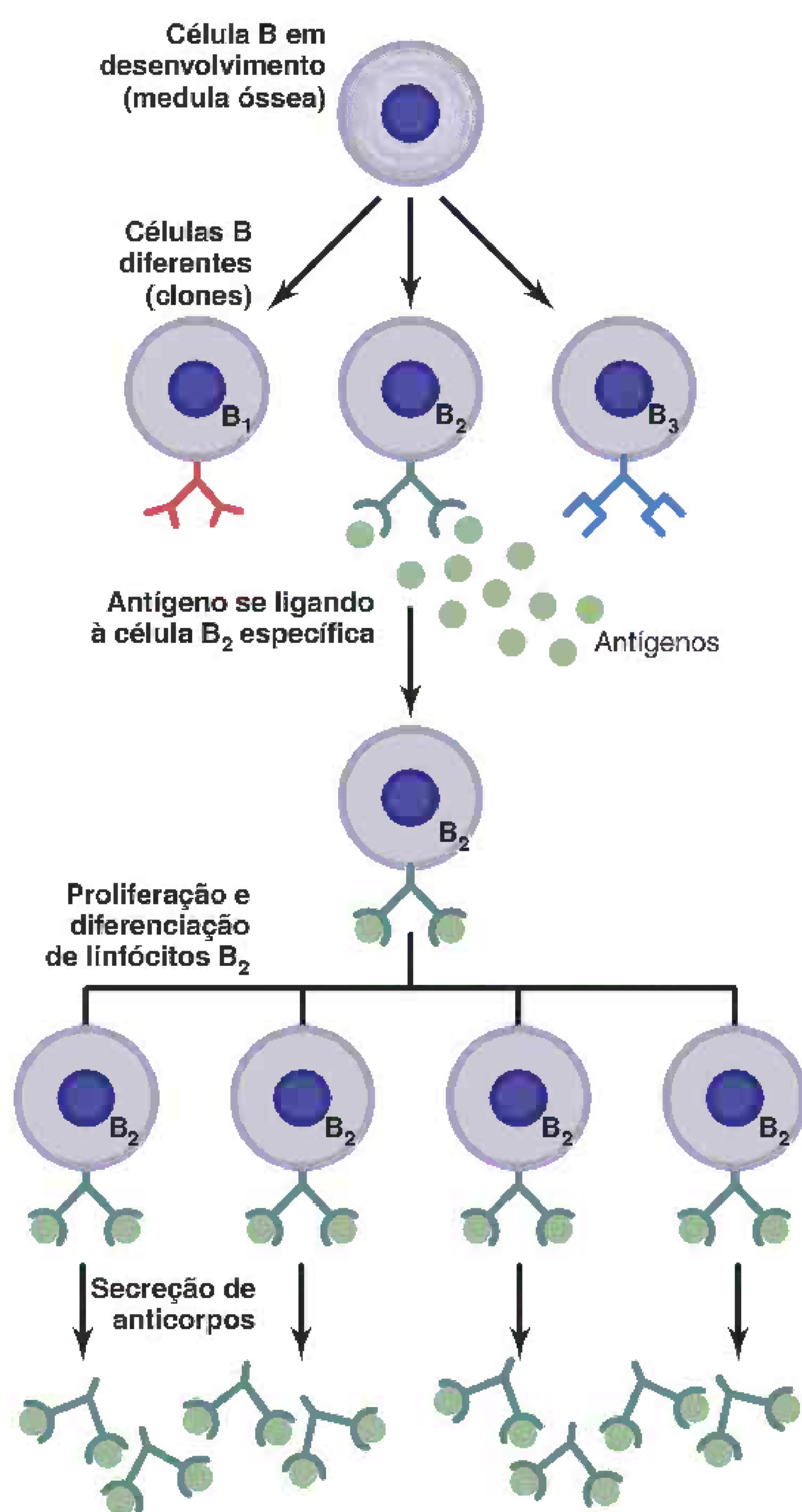



**Figura 34-2** O antígeno só ativa os linfócitos que tenham receptores na superfície das células que sejam complementares e reconheçam o antígeno específico. Há milhões de clones distintos de linfócitos (mostrados como *B1*, *B2* e *B3*). Quando o clone de linfócitos (neste exemplo, *B2*) é ativado por seu antígeno, ele se reproduz, formando grande número de linfócitos duplicados que em seguida secretam anticorpos.

## Origem dos Diversos Clones de Linfócitos

Somente centenas a alguns milhares de genes codificam os milhões de tipos diferentes de anticorpos e de linfócitos T. De início, era um mistério como seria possível que tão poucos genes codificassem os milhões de especificidades diferentes das moléculas de anticorpos ou das células T que poderiam ser produzidas pelo tecido linfoide, especialmente quando se considera que um só gene é em geral necessário para a formação de cada tipo diferente de proteína. Esse mistério já foi desvendado.

Para a formação de cada tipo de célula T ou B, o gene completo nunca está presente nas células-tronco originais de onde as células imunes funcionais se diferenciam. Ao contrário, só são identificados e "segmentos do gene" — na verdade, centenas de tais segmentos — mas não o gene completo. Durante o pré-processamento das respectivas células de linfócitos T e B esses segmentos do gene se misturam em combinações aleatórias, formando assim, por fim, os genes completos.

Como existem várias centenas de segmentos de genes, bem como milhões de diferentes combinações, nas quais esses segmentos podem ser dispostos nas células, podem-se compreender os milhões de células com tipos celulares diferentes que podem ocorrer. Para cada linfócito T ou B funcional que por fim é formado, a estrutura gênica só codifica apenas a especificidade antigênica. Essas células, quando maduras, se tornam células T e B extremamente específicas que se disseminam e povoam o tecido linfoide.

## Mecanismo para a Ativação do Clone de Linfócitos

Cada clone de linfócitos é responsável por somente tipo único de antígeno (ou por vários antígenos semelhantes, com quase as mesmas características estereoquímicas). O motivo para que isso ocorra é o seguinte: no caso dos linfócitos B, cada um deles tem, na superfície de sua membrana celular, aproximadamente 100.000 moléculas de anticorpos que devem reagir de forma específica com somente um tipo específico de antígeno. Portanto, quando o antígeno apropriado aparece, ele se liga imediatamente ao anticorpo na membrana celular; isto causa o processo de ativação que descreveremos em maiores detalhes adiante. No caso dos linfócitos T, moléculas similares aos anticorpos, chamadas *proteínas receptoras de superfície* (ou *marcadores de células T*), estão localizadas na superfície da membrana da célula T, e elas também são muito específicas para um antígeno ativador especificado. Assim, um antígeno só estimula as células que têm receptores complementares para o antígeno e já estão comprometidas a responder a ele.

**Papel dos Macrófagos no Processo de Ativação.** Além dos linfócitos nos tecidos linfoides, literalmente milhões de macrófagos também estão presentes nos mesmos

tecidos. Essas células revestem os sinusoides dos linfonodos, do baço e dos outros tecidos linfoides, ficando em aposição a muitos linfócitos dos linfonodos. A maioria dos microrganismos invasores é fagocitada primeiro, e parcialmente digerida pelos macrófagos, e os produtos antigênicos são liberados no citosol do macrófago. Os macrófagos a seguir passam esses antígenos pelo contato direto célula a célula para os linfócitos, causando ativação dos clones linfocíticos especificados. Os macrófagos, além disso, secretam substância ativadora especial que promove crescimento ainda maior e a reprodução de leucócitos específicos. Essa substância é chamada *interleucina-1*.

**Participação das Células T na Ativação dos Linfócitos B.** A maioria dos antígenos ativa, ao mesmo tempo, os linfócitos T e os linfócitos B. Algumas das células T que são formadas, chamadas *células auxiliares*, secretam substâncias específicas (coletivamente, chamadas de *linfocinas*) que ativam os linfócitos B específicos. Na verdade, sem o auxílio dessas células T auxiliares, a quantidade de anticorpos formada pelos linfócitos B seria usualmente pequena. Voltaremos a discutir essa relação cooperativa entre as células T auxiliares e as células B quando tivermos a oportunidade de descrever o sistema de imunidade das células T.

## Atributos Específicos do Sistema dos Linfócitos B — A Imunidade Humoral e os Anticorpos

**Formação dos Anticorpos pelos Plasmócitos.** Antes da exposição a antígeno específico, os clones dos linfócitos B permanecem inativos no tecido linfoide. Com a chegada de antígeno estranho, os macrófagos no tecido linfoide fagocitam o antígeno e o apresentam para os linfócitos B adjacentes. Além disso, o antígeno é apresentado às células T ao mesmo tempo, sendo formadas células T auxiliares ativadas. Essas células auxiliares contribuem também para a extrema ativação dos linfócitos B, como discutido em maior detalhe adiante.

Os linfócitos B específicos para o antígeno imediatamente se dilatam, tomando a aparência de *linfoblastos*. Alguns dos linfoblastos se diferenciam ainda mais para formar *plasmablastos*, que são precursores dos plasmócitos. Nos plasmablastos, o citoplasma se expande e o retículo endoplasmático rugoso prolifera. A seguir, os plasmablastos começam a se duplicar a cada 10 horas por cerca de nove divisões, gerando, em 4 dias, a população total de aproximadamente 500 células para cada plasmablasto original. A seguir, o plasmócito maduro passa a produzir anticorpos de gamaglobulina, em velocidade extremamente rápida — cerca de 2.000 moléculas por segundo, para cada plasmócito. Por sua vez, esses anticorpos são secretados para a linfa e levados para o sangue circulante. Esse processo continua durante dias ou semanas, até que ocorram exaustão e morte do plasmócito.

**Formação das Células de "Memória" — Diferença Entre as Respostas Primária e Secundária.** Alguns dos linfócitos formados pela ativação de clone de linfócitos B não se diferenciam em plasmócitos, mas formam na verdade número moderado de novos linfócitos B semelhantes aos do clone original. Em outras palavras, a população de células B que especificamente ativou o clone aumenta e os novos linfócitos B se juntam aos linfócitos originais do mesmo clone. Eles circulam por todo o corpo, para popular todo o tecido linfoide; entretanto, em termos imunológicos, eles permanecem inativados até que sejam novamente acionados por nova exposição ao mesmo antígeno. Esses linfócitos são referidos como *células de memória*. A exposição subsequente ao mesmo antígeno vai provocar resposta mais rápida e mais intensa de anticorpos, já que existem muito mais células de memória do que os linfócitos B originais do clone específico.

A Figura 34-3 mostra as diferenças entre a resposta primária para a formação de anticorpos, que ocorre na primeira exposição a antígeno específico, e a resposta secundária que ocorre após a segunda exposição ao mesmo antígeno. Observe o retardo de uma semana para o aparecimento da primeira resposta, sua baixa potência e sua curta duração. A resposta secundária, por sua vez, começa rapidamente após a exposição ao antígeno (geralmente, dentro de horas), é muito mais potente e forma anticorpos por muitos meses, em vez de por somente algumas semanas. A potência elevada e a duração da resposta secundária explicam porque a imunização é produzida usualmente pela injeção do antígeno em várias doses, a intervalos de semanas ou meses entre as injeções.

## Natureza dos Anticorpos

Os anticorpos são gamaglobulinas, chamadas *imunoglobulinas* (abreviadas como *Ig*), apresentando pesos moleculares entre 160.000 e 970.000. Eles, em geral, constituem cerca de 20% das proteínas do plasma.

Todas as imunoglobulinas são formadas por combinações de *cadeias de peptídeos leves* e *pesadas*. A maioria é a combinação de duas cadeias leves e duas pesadas, como mostrado na Figura 34-4. Entretanto, algumas das imunoglobulinas são combinações de até 10 cadeias pesa-

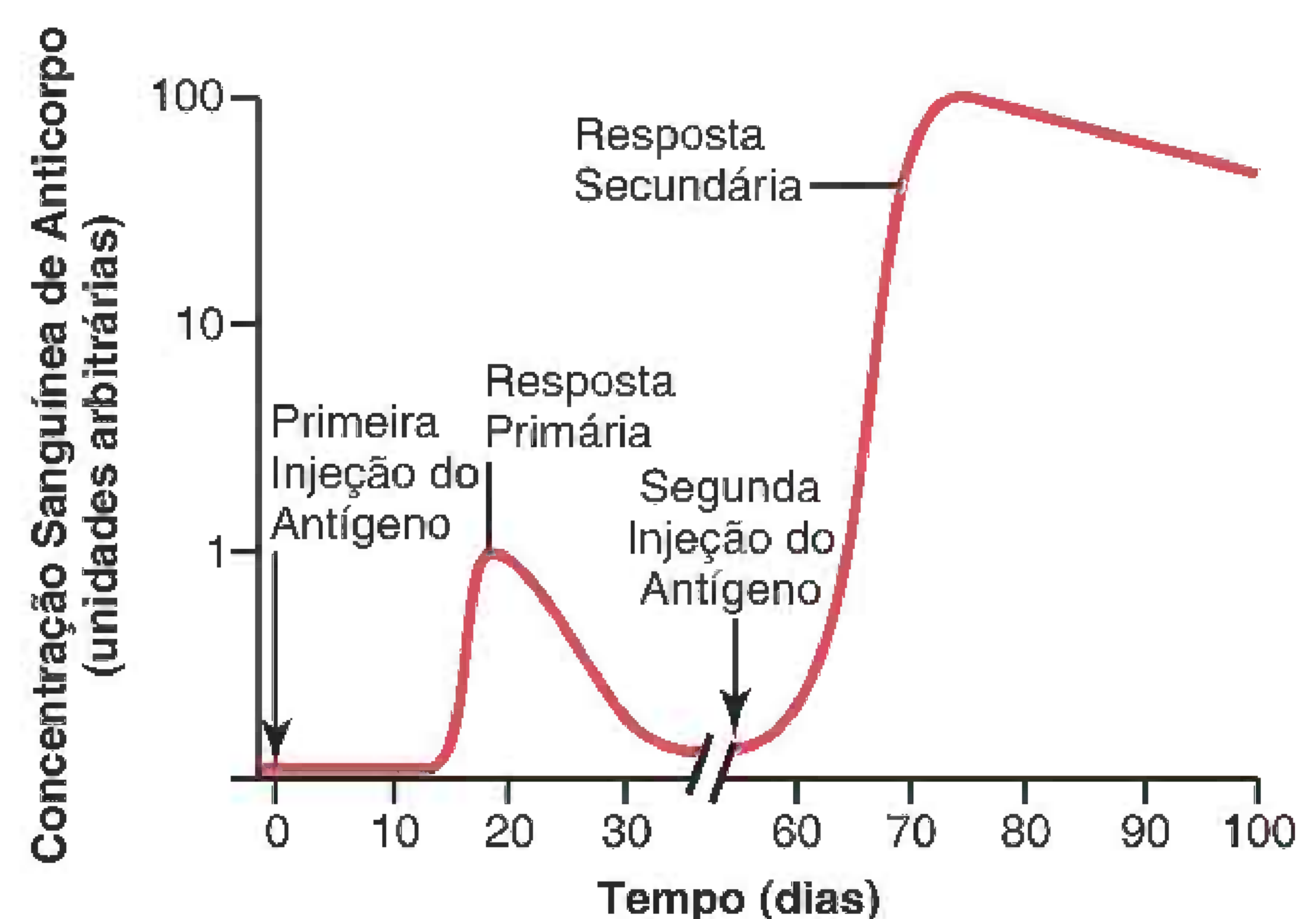



**Figura 34-3** Decurso temporal da resposta dos anticorpos no sangue circulante à injeção primária de antígeno e à injeção secundária alguns meses mais tarde.

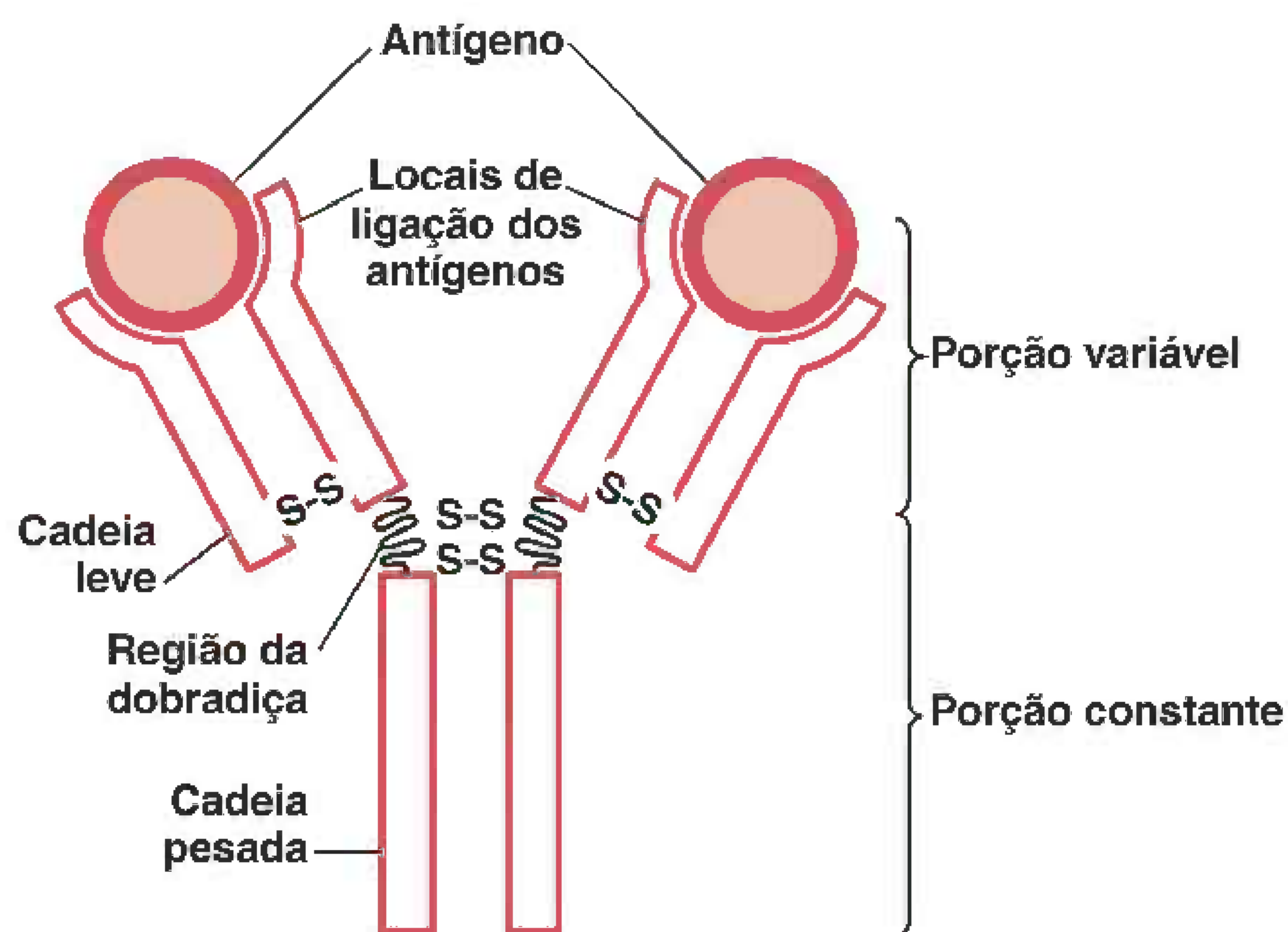



**Figura 34-4** Estrutura do anticorpo IgG típico, mostrando que é composto de duas cadeias de polipeptídeos pesados e duas cadeias de polipeptídeos leves. O antígeno se liga em dois locais diferentes nas porções variáveis das cadeias.

das e 10 cadeias leves, dando origem a imunoglobulinas de alto peso molecular. Além disso, em todas as imunoglobulinas, cada cadeia pesada está em paralelo com uma cadeia leve em uma de suas extremidades, formando um par pesado-leve, e sempre existe, pelo menos, de dois a 10 desses pares em cada molécula de imunoglobulina.

A Figura 34-4 mostra a área ovalada marcada como a extremidade designada de cada cadeia leve e pesada, a chamada *porção variável*; o restante da cada cadeia é designado como *porção constante*. A porção variável é diferente para cada especificidade do anticorpo, e é essa porção que se liga especificamente ao tipo particular de antígeno. A porção constante do anticorpo determina outras propriedades do anticorpo, estabelecendo fatores como a mobilidade do anticorpo pelos tecidos, a aderência do anticorpo a estruturas específicas nos tecidos, a fixação ao complexo do complemento, a facilidade com a qual os anticorpos passam através das membranas e outras propriedades biológicas do anticorpo. A combinação de ligações não covalentes e covalentes (pontes de dissulfeto) mantém unidas as cadeias leves e pesadas.

**Especificidade dos Anticorpos.** Cada anticorpo é específico para antígeno determinado; essa especificidade é causada por sua organização estrutural única dos aminoácidos nas porções variáveis das cadeias leve e pesada. A organização dos aminoácidos tem forma estérica diferente para cada especificidade antigênica, de modo que quando o antígeno entra em contato com ele vários grupos prostéticos do antígeno se ajustam à imagem especular dos anticorpos, permitindo ligação rápida e firme entre o anticorpo e o antígeno. Quando o anticorpo é muito específico, existem tantos locais de ligação que a conjugação antígeno-anticorpo é extremamente forte, sendo mantida por (1) ligação hidrofóbica, (2) ligação por hidrogênio, (3) atrações iônicas e (4) forças de van der Waals. Essa conjugação também obedece à lei termodinâmica da ação das massas.

$$K_a = \frac{\text{Concentração do antígeno-anticorpo ligado}}{\text{Concentração do anticorpo} \times \text{Concentração do antígeno}}$$

$K_a$ é designada como *constante de afinidade*, sendo medida da força da ligação entre o anticorpo e o antígeno.

Note, especialmente na Figura 34-4, que existem dois locais variáveis no anticorpo ilustrado para a fixação dos antígenos, tornando esse tipo de anticorpo bivalente. Pequena proporção dos anticorpos, consistindo em combinações de até 10 cadeias leves e 10 cadeias pesadas, tem cerca de 10 locais de ligação.

**Classes de Anticorpos.** Existem cinco classes gerais de anticorpos respectivamente designadas *IgM*, *IgG*, *IgA*, *IgD* e *IgE*. Ig é a abreviação de imunoglobulina e as cinco letras designam as classes respectivas.

Na limitada discussão deste capítulo, duas dessas classes de anticorpos têm importância particular: a IgG, anticorpo bivalente, formando aproximadamente 75% dos anticorpos da pessoa normal, e IgE, que é somente pequena porcentagem dos anticorpos mas que está especificamente envolvida nas alergias. A classe IgM também é interessante, pois grande parte dos anticorpos formados durante a resposta primária é desse tipo. Esses anticorpos têm 10 locais de ligação, o que os tornam extremamente efetivos na proteção do corpo contra invasores, mesmo que não existam muitos anticorpos IgM.

## Mecanismos de Ação dos Anticorpos

Os anticorpos atuam na proteção do corpo contra agentes invasores de duas formas: (1) pelo ataque direto ao invasor e (2) pela ativação do "sistema do complemento", dotado de diversos meios para destruir o invasor.

**Ação Direta dos Anticorpos sobre os Agentes Invasores.** A Figura 34-5 mostra anticorpos (ilustrados como as barras vermelhas em formato de Y) reagindo com os antígenos (ilustrados como os objetos coloridos). Devido à natureza bivalente dos anticorpos e aos múlti-

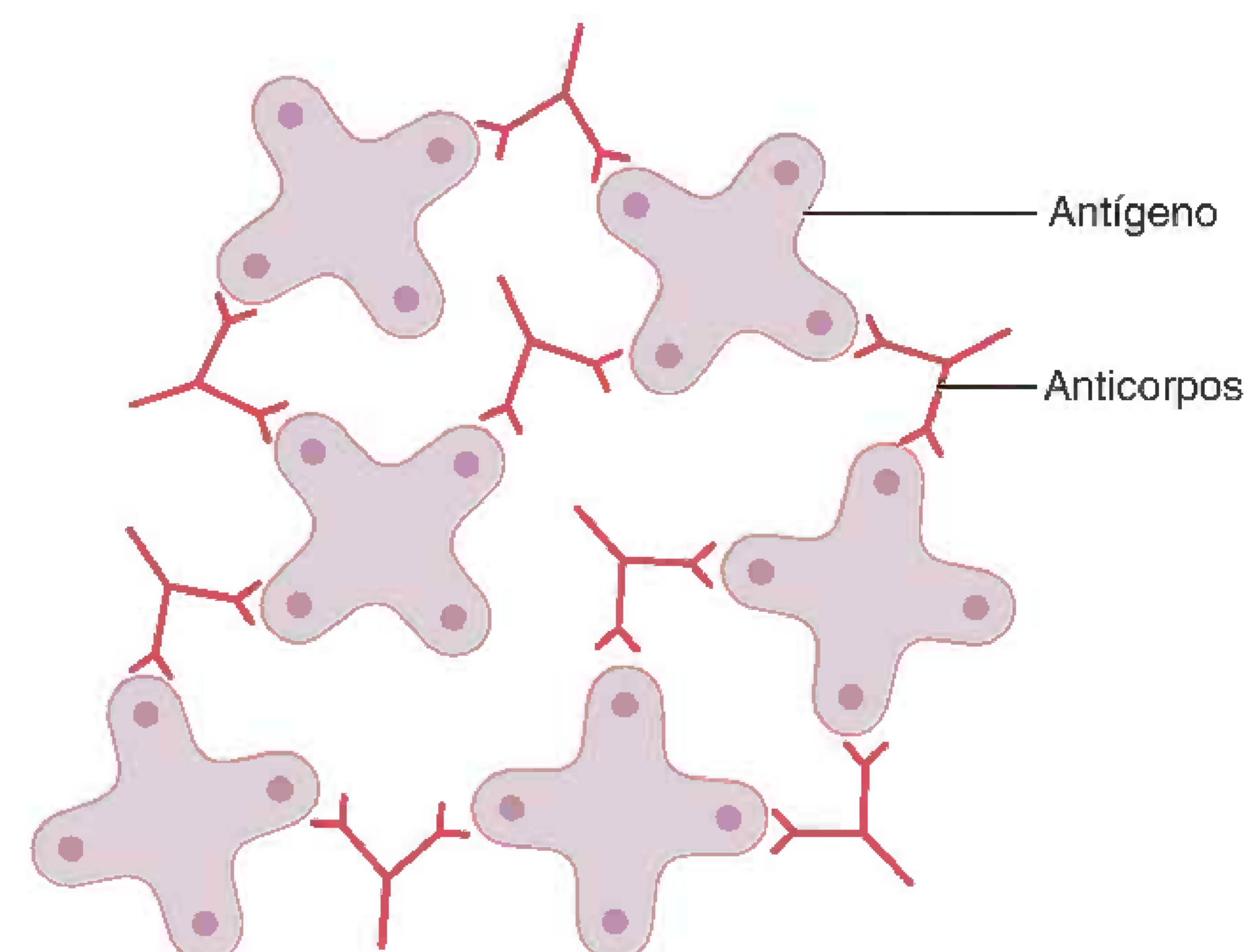



**Figura 34-5** Ligação das moléculas de antígenos entre si feita por anticorpos bivalentes.

plos locais antigênicos presentes na maioria dos agentes invasores, os anticorpos podem ativar o agente invasor de várias formas:

1. *Aglutinação*, na qual múltiplas partículas grandes, com antígenos em suas superfícies, como as bactérias ou hemácias, são unidas formando grumos.
2. *Precipitação*, na qual o complexo molecular do antígeno solúvel (como a toxina do tétano) e os anticorpos ficam tão grandes que se tornam insolúveis e precipitam.
3. *Neutralização*, na qual os anticorpos cobrem os locais tóxicos do agente antigênico.
4. *Lise*, na qual anticorpos potentes ocasionalmente são capazes de atacar de modo direto as membranas dos agentes celulares, causando sua ruptura.

Essas ações diretas dos anticorpos, atacando os invasores antigênicos, não são suficientemente fortes para ter papel primordial na proteção do corpo contra o invasor. A maior parte dessa proteção decorre dos efeitos amplificadores do sistema do complemento, descrito a seguir.

## Sistema do Complemento para a Ação de Anticorpos

"Complemento" é o nome coletivo que descreve o sistema de cerca de 20 proteínas, muitas das quais precursoras de enzimas. Os principais atores desse sistema são 11 proteínas designadas de C1 a C9, B e D, como mostrado na Figura 34-6. Todas essas proteínas estão normalmente presentes nas proteínas plasmáticas, além de entre as proteínas que vazam dos capilares para os espaços teciduais. As precursoras de enzimas nas condições normais estão inativas mas podem ser ativadas, principalmente pela chamada *via clássica*.

**Via Clássica.** A via clássica é desencadeada por uma reação antígeno-anticorpo. Ou seja, quando o anticorpo se liga a seu antígeno, um local reativo específico na porção "constante" do anticorpo fica descoberto ou "ativado", e essa porção por sua vez se liga diretamente à molécula C1 do sistema do complemento, iniciando uma "cascata" de reações sequenciais, como mostrado na Figura 34-6, começando pela ativação da própria proenzima C1. As enzimas C1 formadas ativam quantidades sucessivamente maiores de enzimas nos estágios finais do sistema, de modo que, a partir do pequeno início, ocorre a reação extremamente grande e "amplificada". Vários produtos finais são formados, como mostrado no lado direito da figura, e muitos desses produtos causam efeitos importantes que ajudam a impedir lesões dos tecidos corporais causadas por microrganismo ou toxina invasora. Entre esses efeitos importantes destacam-se:

1. *Opsonização e fagocitose.* Um dos produtos da cascata do complemento, C3b, ativa com forte intensidade a fagocitose, tanto pelos neutrófilos como pelos macrófagos, fazendo com que essas células engolfem as bactérias presas a complexos antígeno-anticorpos. Esse processo é chamado *opsonização*. Ele com frequência aumenta, por centenas de vezes, o número de bactérias que pode ser destruído.
2. *Lise.* Um dos produtos mais importantes da cascata do complemento é o complexo lítico, que é a combinação de múltiplos fatores do complemento, sendo rotulado como C5b6789. Esse complexo exerce efeito direto de ruptura das membranas celulares das bactérias ou de outros microrganismos invasores.
3. *Aglutinação.* Os produtos do complemento também alteram as superfícies dos microrganismos invasores, fazendo com que fiquem aderidos uns aos outros, promovendo assim sua aglutinação.

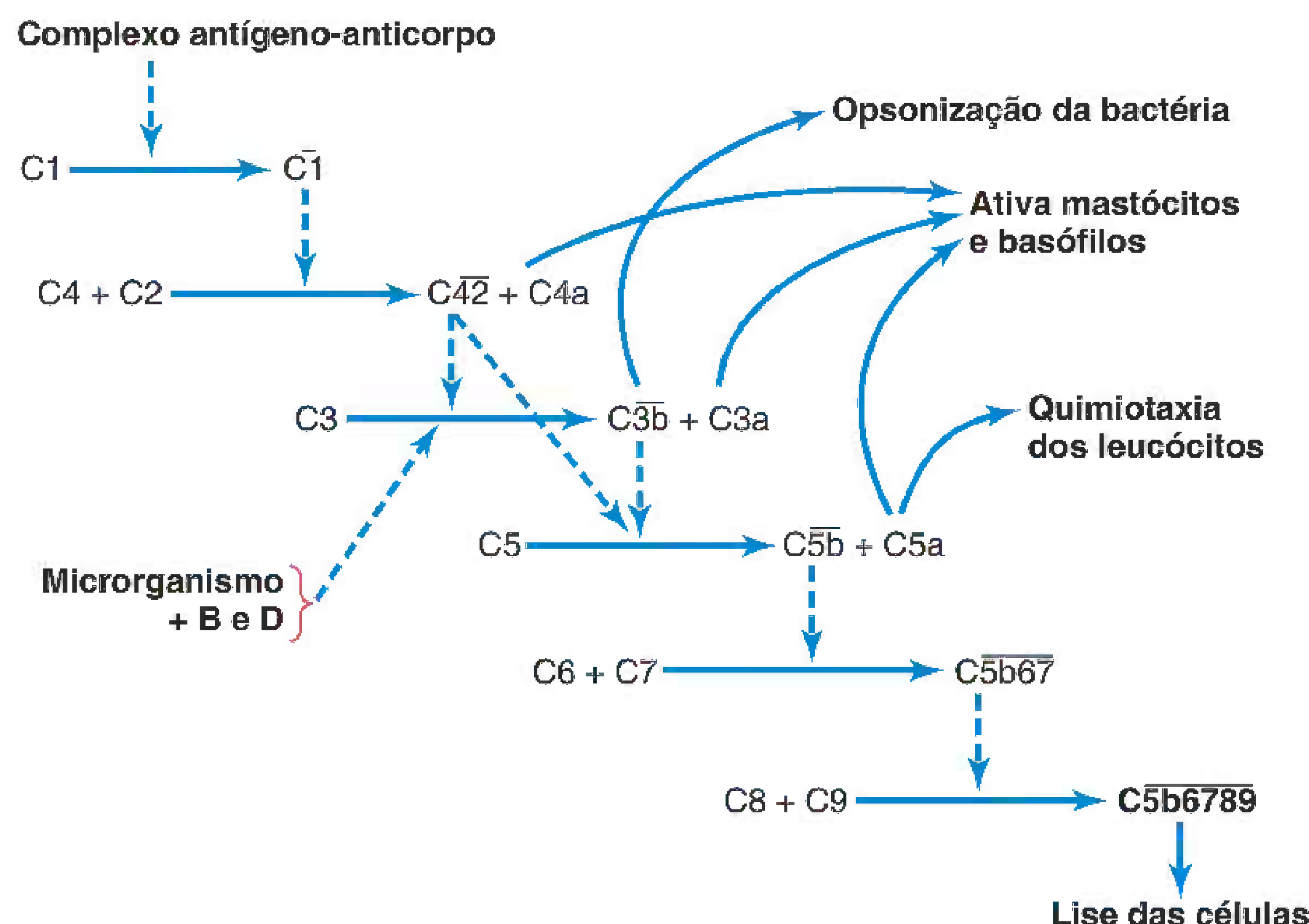



**Figura 34-6** Cascata de reações durante a ativação da via clássica do complemento. (Modificada de Alexander JW, Good RA: Fundamentals of Clinical Immunology. Philadelphia: WB Saunders, 1977.)

4. *Neutralização dos vírus.* As enzimas do complemento e outros produtos do complemento podem atacar as estruturas de alguns vírus, consequentemente tornando-os não virulentos.
5. *Quimiotaxia.* O fragmento C5a inicia a quimiotaxia dos neutrófilos e macrófagos, fazendo com que grande número desses fagócitos migre para a área tecidual adjacente ao agente antigênico.
6. *Ativação dos mastócitos e basófilos.* Os fragmentos C3a, C4a e C5a ativam os mastócitos e os basófilos, fazendo com que liberem histamina, heparina e várias outras substâncias nos líquidos locais. Essas substâncias por sua vez causam aumento do fluxo sanguíneo local, vazamento aumentado de líquido e proteínas plasmáticas para o tecido e outras reações teciduais locais que ajudam a inativar ou a imobilizar o agente antigênico. Os mesmos fatores têm participação importante na inflamação (discutida no Cap. 33), e na alergia, que discutiremos adiante.
7. *Efeitos inflamatórios.* Além dos efeitos inflamatórios causados pela ativação dos mastócitos e dos basófilos, outros produtos do complemento contribuem para a inflamação local. Esses produtos fazem com que (1) o fluxo sanguíneo já elevado aumente ainda mais, (2) o vazamento capilar de proteínas aumente ainda mais e (3) as proteínas do líquido intersticial coagulem nos espaços teciduais, impedindo assim o deslocamento do microrganismo invasor pelos tecidos.

## Atributos Especiais do Sistema dos Linfócitos T — Células T Ativadas e Imunidade Mediada por Células

**Liberação de Células T Ativadas pelo Tecido Linfoide e Formação de Células de Memória.** Com a exposição ao antígeno apropriado feita pelos macrófagos adjacentes, os linfócitos T do clone de linfócitos específicos proliferam e liberam grande número de células T ativadas de reação específica, de modo semelhante à liberação de anticorpos feita pelas células B ativadas. A principal diferença é que, em vez de liberar anticorpos, células T totalmente ativadas são formadas e liberadas na linfa. Essas células então passam para a circulação e são distribuídas por todo o corpo, passando através das paredes dos capilares para os tecidos, voltando para a linfa e para o sangue, circulando várias vezes pelo corpo, algumas vezes durante meses ou mesmo anos.

Além disso, *células de memória de linfócitos T* são formadas da mesma forma que as células de memória B são formadas no sistema de anticorpos. Ou seja, quando um clone de linfócitos T é ativado por antígeno, muitos dos linfócitos recém-formados são preservados no tecido linfoide para se transformarem em linfócitos T adicionais desse clone específico; de fato, essas células de memória se espalham pelo tecido linfoide de todo o corpo. Portanto, na exposição subsequente ao mesmo antígeno em qualquer local do corpo, a liberação de células T ativadas ocorre de modo muito mais rápido e potente do que durante a primeira exposição.

**Células Apresentadoras de Antígeno, Proteínas MHC e Receptores de Antígenos nos Linfócitos T.** As respostas das células T são extremamente específicas para antígenos, como as respostas dos anticorpos das células B, e são pelo menos tão importantes quanto os anticorpos na defesa contra infecções. De fato, as respostas imunes adquiridas, em geral, necessitam da assistência das células T para iniciar o processo, e as células T têm papel importante na eliminação dos patógenos invasores.

Apesar de os linfócitos B reconhecerem antígenos intactos, os linfócitos T só respondem aos antígenos quando eles se ligam a moléculas específicas, chamadas *proteínas MHC*, na superfície das *células apresentadoras de antígenos*, nos tecidos linfoides (Fig. 34-7). Os três principais tipos de células que apresentam antígenos são os *macrófagos*, os *linfócitos B* e as *células dendríticas*. As células dendríticas, as células apresentadoras de antígenos mais potentes, se localizam em todo o corpo e sua única função conhecida é a de apresentar os antígenos às células T. A interação das proteínas de aderência celular é crítica para permitir a ligação das células T às células apresentadoras de antígenos durante tempo suficiente para que elas se tornem ativadas.

As proteínas MHC são codificadas pelo grande grupo de genes chamado *complexo principal da histocompatibilidade (MHC)*. As proteínas MHC ligam fragmentos de peptídeos das proteínas dos antígenos, que são degradados dentro das células apresentadoras de antígenos e depois transportados para a superfície celular. Existem dois tipos de proteínas MHC: (1) *proteínas MHC I*, que apresentam antígenos para *células T citotóxicas* e (2) *proteínas MHC II*, que apresentam antígenos para *células T*

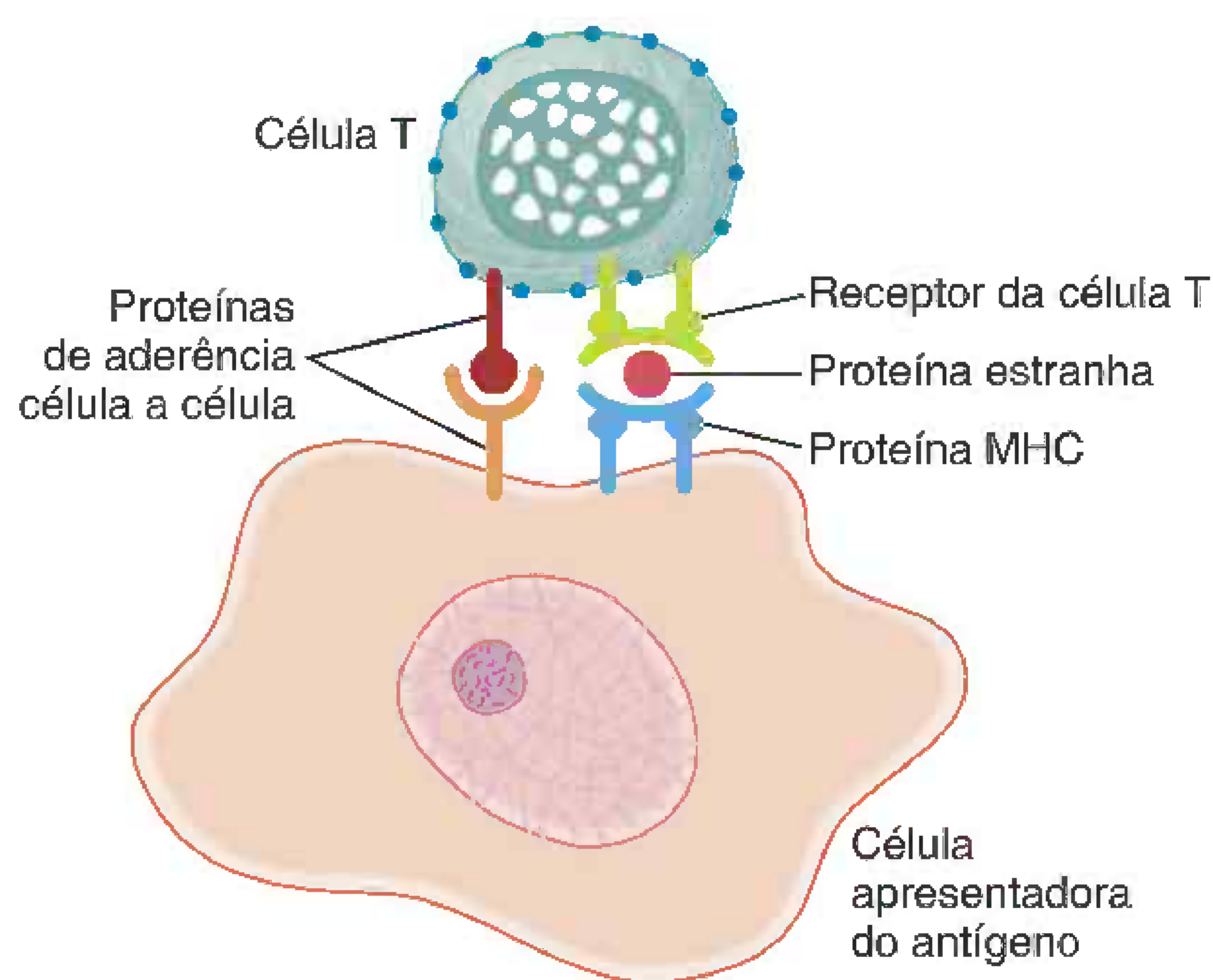



**Figura 34-7** A ativação das células T requer a interação dos receptores de células T com o antígeno (proteína estranha) que é transportado para a superfície da célula apresentadora de antígeno por proteína do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). As proteínas de aderência célula a célula permitem que a célula T se ligue à célula apresentadora de antígeno por tempo suficiente para ser ativada.

*auxiliares*. As funções específicas das células citotóxicas e das células T auxiliares são discutidas adiante.

Os antígenos na superfície das células apresentadoras de antígenos se ligam a moléculas receptoras na superfície das células T da mesma forma que se ligam aos anticorpos das proteínas plasmáticas. Essas moléculas receptoras são compostas por uma unidade variável semelhante à porção variável do anticorpo humoral, mas sua parte tronco está firmemente ligada à membrana celular de linfócito T. Existem cerca de 100.000 locais receptores na mesma célula T.

## Vários Tipos de Células T e Suas Diferentes Funções

Já está claro que existem vários tipos de células T. Elas são classificadas em três grandes grupos: (1) *células T auxiliares*, (2) *células T citotóxicas* e (3) *células T supressoras*. As funções de cada uma dessas células são distintas.

### Células T Auxiliares — Seu Papel na Regulação Geral da Imunidade

As células T auxiliares são de longe as células T mais numerosas, constituindo em geral mais de três quartos do total. Como seu nome implica, elas auxiliam as funções do sistema imune e o fazem de várias formas. De fato, elas atuam como as principais reguladoras de todas as funções imunes, como mostrado na Figura 34-8. Elas executam

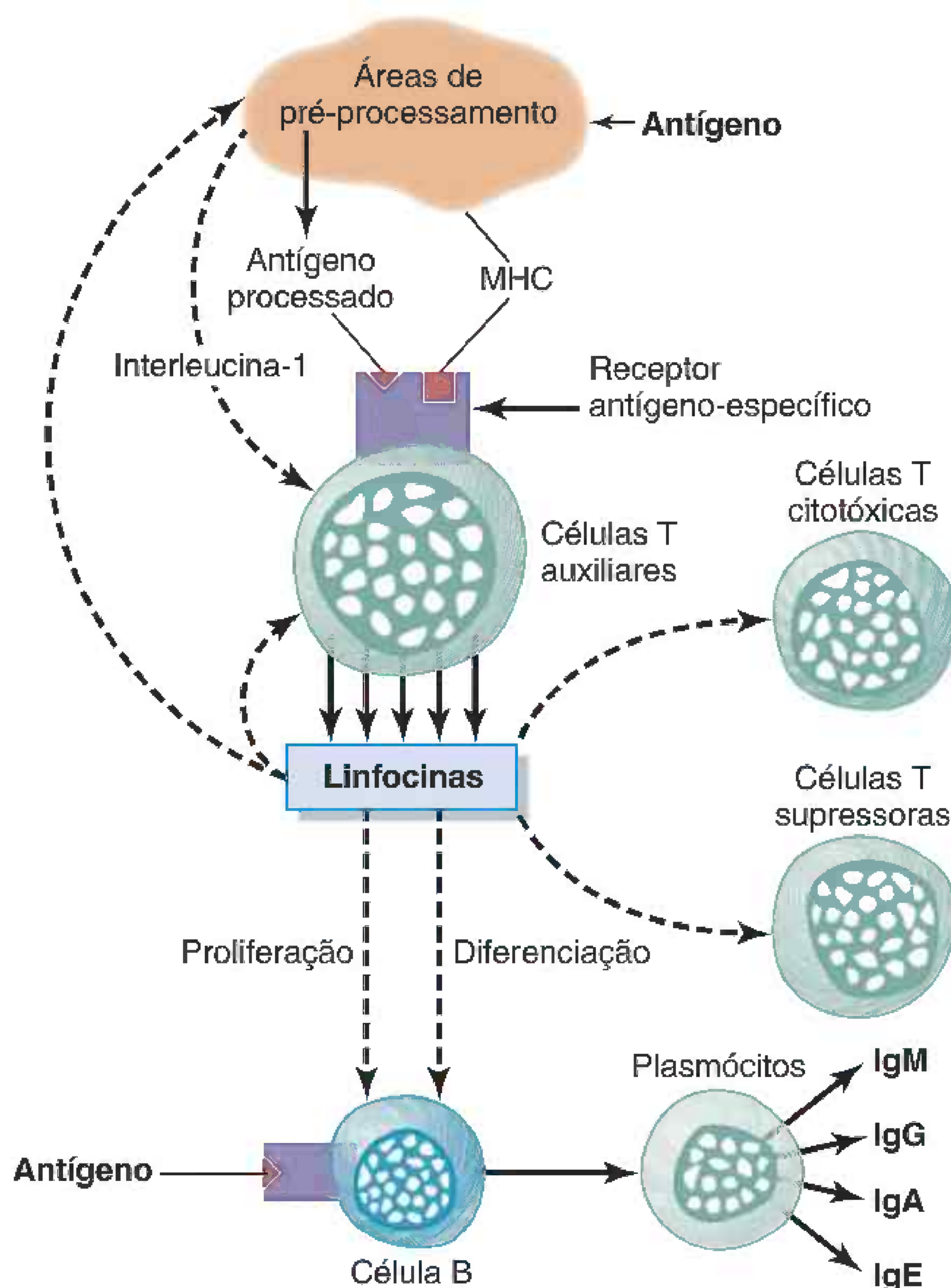



**Figura 34-8** Regulação do sistema imune enfatizando o papel central das células T auxiliares. MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

essa regulação por meio da formação de série de mediadores proteicos, chamados *linfocinas*, que atuam sobre outras células do sistema imune, bem como sobre as células da medula óssea. Entre as linfocinas mais importantes secretadas pelas células T auxiliares, têm-se:

Interleucina-2
Interleucina-3
Interleucina-4
Interleucina-5
Interleucina-6
Fator estimulante de colônias de monócitos-granulócitos
Interferon-γ

**Funções Reguladoras Específicas das Linfocinas.** Na ausência de linfocinas produzidas pelas células T auxiliares, o restante do sistema imune fica quase paralisado. De fato, são as células T auxiliares que são inativadas ou destruídas pelo *vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)*, que deixa o corpo quase totalmente desprotegido contra doenças infecciosas, e assim leva aos efeitos debilitantes e letais da AIDS. Algumas das funções reguladoras específicas são as seguintes.

**Estimulação do Crescimento e Proliferação das Células T Citotóxicas e Supressoras.** Na ausência de células T auxiliares, os clones para a produção de células T citotóxicas e supressoras são pouco ativados pela maioria dos antígenos. A linfocina interleucina-2 tem efeito estimulador, especialmente intenso, para o crescimento e a proliferação das células T citotóxicas e supressoras. Além disso, várias outras linfocinas têm efeitos menos potentes.

**Estimulação do Crescimento das Células B e Diferenciação para Formar Plasmócitos e Anticorpos.** As ações diretas do antígeno para causar o crescimento de células B, a proliferação, a formação de plasmócitos e a secreção de anticorpos também são pouco intensas sem o "auxílio" das células T auxiliares. Quase todas as interleucinas participam da resposta das células B, mas especialmente as interleucinas 4, 5 e 6. De fato, essas três interleucinas exercem efeitos tão potentes sobre as células B que são chamadas de fatores estimulantes das células B ou fatores de crescimento das células B.

**Ativação do Sistema de Macrófagos.** Os linfócitos também afetam os macrófagos. Primeiro, eles retardam ou interrompem a migração dos macrófagos depois de serem atraídos por quimiotaxia para a área de tecido inflamada, causando grande acúmulo de macrófagos. Segundo, eles ativam os macrófagos para produzir fagocitose mais eficiente, permitindo que eles ataquem e destruam número cada vez maior de bactérias invasoras ou de outros agentes destruidores de tecidos.

**Efeito de *Feedback* Estimulante sobre as Próprias Células Auxiliares.** Algumas linfocinas, especialmente a interleucina-2, exercem efeito de *feedback* positivo direto de estimular a ativação das próprias células T auxiliares. Esse *feedback* atua como amplificador, aumentando ainda mais a resposta das células auxiliares, bem como toda a resposta imune contra o antígeno invasor.

### As Células T Citotóxicas São Células *Killer*

A célula T citotóxica é célula de ataque direto, capaz de matar microrganismos e algumas vezes até mesmo as células do próprio corpo. Por esse motivo, elas são chamadas de *células killer*. As proteínas receptoras na superfície das células citotóxicas fazem com que elas se liguem fortemente aos organismos ou células que contenham o antígeno de ligação específico apropriado. A seguir, elas destroem a célula atacada pelo modo mostrado na Figura 34-9. Depois da ligação, a célula T citotóxica secreta proteínas produtoras de orifícios, chamadas *perforinas*, que literalmente perfuram orifícios redondos na membrana da célula atacada. A seguir, o líquido flui do espaço intersticial com muita rapidez para a célula. Além disso, as células T citotóxicas liberam substâncias citotóxicas diretamente nas células atacadas. Quase que de imediato essa célula atacada fica muito inchada, dissolvendo-se em pouco tempo.

Especialmente importante, as células *killer* citotóxicas podem se soltar das células vitimadas depois de perfurarem os orifícios e liberarem as substâncias citotóxicas, e seguir em frente, para destruir mais células. Na verdade, algumas dessas células persistem durante meses nos tecidos.

Algumas das células T citotóxicas são especialmente letais para as células dos tecidos que foram invadidas por vírus porque várias partículas virais ficam retidas nas membranas das células teciduais, atraindo as células T em resposta à antigenicidade virótica. As células citotóxicas também participam de modo importante da destruição de células cancerígenas, células cardíacas transplantadas e de outros tipos de células estranhas ao corpo da própria pessoa.

### Células T Supressoras

Pouco se sabe sobre as células T supressoras, mas elas são capazes de suprimir as funções tanto das células T citotóxicas quanto das células T auxiliares. Acredita-se que essas funções supressoras sirvam ao propósito de evitar que as células citotóxicas causem reações imunológicas excessivas que possam ser prejudiciais aos tecidos do corpo. Por esse motivo as células supressoras são classificadas, juntamente com as células T auxiliares, como *células T reguladoras*. É provável que o sistema das células T supressoras tenha papel importante na limitação da capacidade do sistema imune de atacar os tecidos da própria pessoa, a chamada *tolerância imune*, discutida na próxima seção.

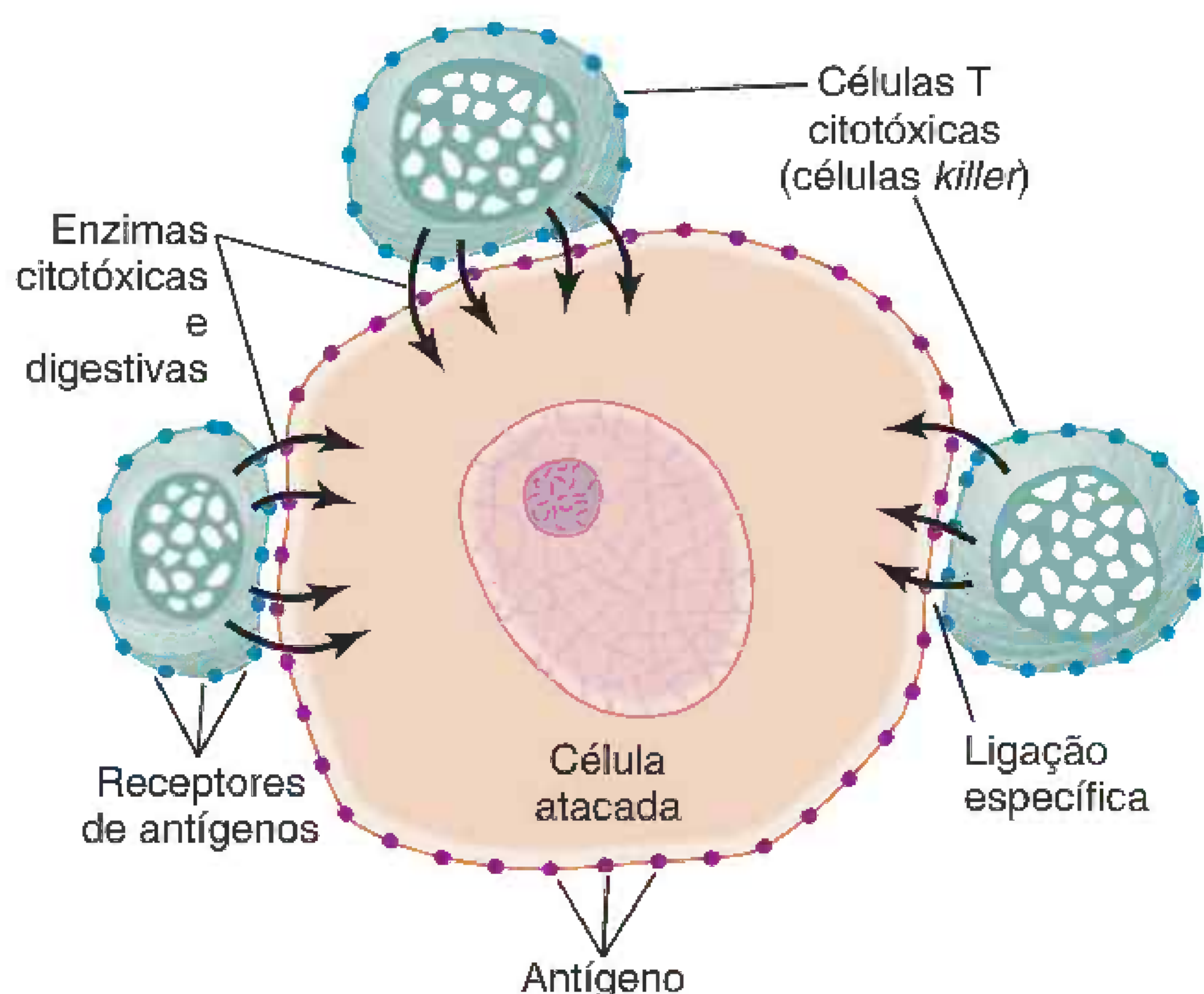



**Figura 34-9** Destruição direta de célula invasora pelos linfócitos sensibilizados (células T citotóxicas).

## Tolerância do Sistema de Imunidade Adquirida aos Tecidos da Própria Pessoa — O Papel do Pré-processamento no Timo e na Medula Óssea

Se a pessoa ficasse imune aos seus próprios tecidos, o processo da imunidade adquirida poderia destruir suas células. O mecanismo imune normalmente "reconhece" os tecidos da própria pessoa como sendo diferentes de bactérias e vírus, e o sistema imune dessa pessoa forma poucos anticorpos ou células T ativadas contra seus próprios antígenos.

**Grande Parte da Tolerância Resulta da Seleção de Clones durante o Pré-processamento.** Acredita-se que grande parte da tolerância se desenvolva durante o pré-processamento dos linfócitos T no timo, e dos linfócitos B na medula óssea. O motivo para essa crença se baseia no fato de que a injeção de antígeno potente em feto, enquanto os linfócitos estão sendo pré-processados nessas duas áreas, impede o desenvolvimento de clones de linfócitos no tecido linfoide que sejam específicos para o antígeno injetado. Experimentos mostraram que linfócitos imaturos específicos no timo quando expostos a antígeno potente tornam-se linfoblásticos, proliferam de forma considerável, e, depois, combinam-se com o antígeno estimulante — acredita-se que esse efeito possa fazer com que essas células sejam destruídas pelas células epiteliais do timo, antes que possam migrar e colonizar o tecido linfoide em todo o corpo.

Também se acredita que durante o pré-processamento dos linfócitos no timo e na medula óssea todos ou a maioria dos clones de linfócitos específicos para atacar as células da própria pessoa se autodestruam, devido à sua exposição continuada aos antígenos do corpo.

**Falha do Mecanismo de Tolerância Causa Doenças Autoimunes.** Algumas pessoas perdem a tolerância imune a seus próprios tecidos. Isso ocorre em grande parte quando a pessoa envelhece. Esse processo em geral ocorre após a destruição de parte dos tecidos do organismo, o que libera quantidades consideráveis de "autoantígenos" que circulam pelo corpo, presumivelmente causando imunidade adquirida na forma de células T ativadas ou de anticorpos.

Várias doenças específicas resultantes de autoimunidade incluem (1) *febre reumática*, na qual o corpo fica imunizado contra os tecidos nas articulações e no cora-

ção, especialmente as válvulas cardíacas, após a exposição a tipo específico de toxina estreptocócica com epítopo em sua estrutura molecular, semelhante à estrutura de alguns dos autoantígenos do próprio corpo da pessoa; (2) um tipo de *glomerulonefrite*, no qual a pessoa fica imunizada contra as membranas basais dos glomérulos; (3) *miastenia grave*, na qual se desenvolve imunidade contra as proteínas receptoras de acetilcolina da junção neuromuscular, causando paralisia; e (4) *lúpus eritematoso*, no qual a pessoa fica imunizada contra vários tecidos corporais diferentes ao mesmo tempo, doença que causa dano extenso e em geral morte rápida.

### Imunização pela Injeção de Antígenos

A imunização foi utilizada durante muitos anos para produzir imunidade adquirida contra doenças específicas. A pessoa pode ser imunizada pela injeção de microrganismos mortos que não sejam mais capazes de causar doença, mas que podem apresentar parte de seus antígenos químicos. Esse tipo de imunização é utilizado para a proteção contra a febre tifoide, coqueluche, difteria e muitos outros tipos de doenças bacterianas.

A imunidade pode ser obtida contra toxinas que tenham sido tratadas com substâncias químicas, de modo que sua natureza tóxica tenha sido destruída, muito embora seus antígenos permaneçam intactos. Esse procedimento é utilizado na imunização contra o tétano, botulismo e outras doenças tóxicas semelhantes.

Finalmente, a pessoa pode ser imunizada depois de ter sido infectada com microrganismos vivos que tenham sido "atenuados". Ou seja, esses microrganismos cresceram em meios de culturas especiais ou passaram por diversos animais até que tenham mudado o suficiente para não causar doença, mas ainda contêm os antígenos específicos necessários para a imunização. Esse procedimento é utilizado para a proteção contra poliomielite, febre amarela, sarampo, catapora e muitas outras doenças virais.

### Imunidade Passiva

Até este ponto, toda a imunidade adquirida que se discutiu foi do tipo *imunidade ativa*. Ou seja, o próprio corpo da pessoa desenvolve anticorpos ou células T ativadas em resposta à invasão de seu corpo por um antígeno estranho. Entretanto, pode ser produzida imunidade temporária em uma pessoa sem a injeção de qualquer antígeno. Isso é feito pela infusão de anticorpos, células T ativadas ou ambos, obtidos do sangue de outra pessoa ou de outro animal que tenha sido ativamente imunizado contra o antígeno.

Os anticorpos perduram no corpo do receptor por 2 a 3 semanas e durante esse tempo a pessoa fica protegida contra a doença invasora. As células T ativadas duram por algumas semanas se forem transfundidas de outra pessoa, mas durante apenas algumas horas ou dias se forem transfundidas de animal. Essa transfusão de anticorpos ou de linfócitos T para conferir imunidade é chamada de *imunidade passiva*.

## Alergia e Hipersensibilidade

Importante efeito colateral indesejável da imunidade é o desenvolvimento sob algumas condições de alergia ou de outros tipos de hipersensibilidade imune. Existem vários tipos de alergias e de outras hipersensibilidades, algumas das quais ocorrem somente em pessoas com tendência alérgica específica.

### Alergia Causada por Células T Ativadas: Alergia de Ação Retardada

A alergia de reação retardada é causada por células T ativadas e não por anticorpos. No caso da urtiga (*Toxicodendron*), a toxina desse arbusto por si mesma não causa muito dano aos tecidos. Entretanto, com nova exposição causa a formação de células T auxiliares e citotóxicas ativadas. A seguir, após nova exposição à toxina da urtiga em 1 dia ou mais as células T ativadas se difundem, em grande número, do sangue circulante para a pele em resposta à essa toxina. Ao mesmo tempo, essas células T desencadeiam tipo de reação imune mediada por células. Se lembrarmos de que esse tipo de imunidade pode levar à liberação de muitas substâncias tóxicas pelas células T ativadas, bem como à extensa invasão dos tecidos por macrófagos, juntamente com seus efeitos subsequentes, pode-se compreender que o resultado final de algumas alergias de ação retardada pode causar danos teciduais sérios. O dano usualmente ocorre na área tecidual onde o antígeno instigante está presente, como na pele, no caso da urtiga, ou nos pulmões, causando edema pulmonar ou crises asmáticas no caso de alguns antígenos transportados pelo ar.

### Alergias no Indivíduo "Alérgico" Que Tem Excesso de Anticorpos IgE

Algumas pessoas apresentam tendência "alérgica". Suas alergias são chamadas *alergias atópicas*, pois são causadas por resposta incomum do sistema imune. A tendência alérgica é passada geneticamente dos pais para os filhos, e se caracteriza pela presença de grande quantidade de anticorpos IgE no sangue. Esses anticorpos são chamados de *reaginas* ou *anticorpos sensibilizantes*, para distingui-los dos anticorpos IgG mais comuns. Quando um *alérgeno* (definido como um antígeno que reage especificamente a um tipo específico de anticorpo reagina IgE) entra no corpo, ocorre reação alérgeno-reagina, levando à subsequente reação alérgica.

Característica especial dos anticorpos IgE (as reaginas) é a forte propensão para o ataque de mastócitos e basófilos. Na verdade, um só mastócito ou basófilo pode se ligar a até meio milhão de moléculas de anticorpos IgE. A seguir, quando o antígeno (um alérgeno) com vários locais de ligação se liga a vários anticorpos IgE que já se ligaram a um mastócito ou basófilo, isso gera alteração imediata na membrana do mastócito ou do basófilo, talvez resultante de efeito físico das moléculas do anticorpo

para deformar a membrana celular. Em qualquer caso, muitos dos mastócitos e basófilos se rompem; outros liberam agentes especiais de imediato ou logo depois, incluindo *histamina, protease, substância de reação lenta da anafilaxia* (que é mistura de leucotrienos tóxicos), *substância quimiotática de eosinófilos, heparina* e *fatores ativadores de plaquetas.* Essas substâncias causam efeitos como a dilatação dos vasos sanguíneos locais; a atração de eosinófilos e neutrófilos para o local reativo; aumento da permeabilidade dos capilares com perda de líquido para os tecidos; e contração das células da musculatura lisa. Portanto, podem ocorrer diversas respostas teciduais diferentes, dependendo do tipo de tecido no qual a reação alérgeno-reagina ocorra. Entre os diferentes tipos de reações alérgicas causadas dessa forma, têm-se os seguintes.

**Anafilaxia.** Quando um alérgeno específico é injetado diretamente na circulação, o alérgeno pode reagir com os basófilos do sangue e com os mastócitos nos tecidos situados imediatamente fora dos pequenos vasos sanguíneos, se os basófilos e mastócitos foram sensibilizados pela fixação às reaginas IgE. Como resultado, reação alérgica disseminada ocorre por todo o sistema vascular e nos tecidos intimamente associados. Essa reação é chamada *anafilaxia.* A histamina é liberada na circulação e causa acentuada vasodilatação em todo o corpo, bem como maior permeabilidade dos capilares, resultando em perda acentuada de plasma pela circulação. A pessoa que ocasionalmente experimente essa reação morre de choque circulatório em alguns minutos, a menos que seja tratada com epinefrina para se contrapor os efeitos da histamina.

A mistura de leucotrienos, chamada *substância de reação lenta da anafilaxia*, também é liberada por basófilos e mastócitos ativados. Esses leucotrienos podem causar o espasmo da musculatura lisa dos bronquíolos, desencadeando ataque semelhante ao da asma, algumas vezes levando à morte por sufocação.

**Urticária.** A urticária resulta de antígeno que penetra em áreas específicas, causando reações anafilactoides. A histamina liberada localmente causa (1) vasodilatação, que inclui vermelhidão imediata e (2) aumento da permeabilidade local dos capilares, levando a áreas circunscritas de edema da pele em alguns minutos. Essas áreas de edema são comumente denominadas *urticária.* A administração de anti-histamínicos à pessoa antes da exposição impede a urticária.

**Febre do Feno.** Na febre do feno, a reação alérgeno-reagina ocorre no nariz. A histamina liberada em resposta à reação causa dilatação vascular intranasal local com aumento da pressão capilar, bem como aumento da permeabilidade capilar. Esses dois efeitos causam perda de líquido para as cavidades nasais e para os tecidos profundos do nariz; o revestimento nasal fica edemaciado e secretório. Novamente, o uso de fármacos anti-histamínicos pode evitar essa reação edematosa. Outros produtos da reação alérgeno-reagina ainda podem causar a irritação da mucosa nasal, desencadeando episódios de espirros.

**Asma.** A asma, em geral, ocorre em pessoa de tipo "alérgico". Nessa pessoa, a reação alérgeno-reagina ocorre nos bronquíolos dos pulmões. Aí acredita-se que produto importante liberado pelos mastócitos, a *substância de reação lenta da anafilaxia,* cause o espasmo da musculatura lisa do bronquíolo. Consequentemente, a pessoa tem dificuldade de respirar até que os produtos reativos da reação alérgica tenham sido removidos. A administração de anti-histamínicos tem menos efeito sobre o curso da asma, pois a histamina não parece desempenhar papel importante no desencadeamento da reação asmática.

## Referências


Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 5, New York, 2008, Garland Science.

Anderson GP: Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease, *Lancet* 372:1107, 2008.

Barton GM: A calculated response: control of inflammation by the innate immune system, *J Clin Invest* 118:413, 2008.

Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens, *Science* 304:242, 2004.

Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA: The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol* 9:57, 2009.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes, *N Engl J Med* 350:2068, 2004.

Fanta CH: Asthma, *N Engl J Med* 360:1002, 2009.

Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, et al: Dendritic cell immunotherapy: mapping the way, *Nat Med* 10:475, 2004.

Grossman Z, Min B, Meier-Schellersheim M, et al: Concomitant regulation of T-cell activation and homeostasis, *Nat Rev Immunol* 4:387, 2004.

Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences, *Nat Rev Immunol* 4:211, 2004.

Linton PJ, Dorshkind K: Age-related changes in lymphocyte development and function, *Nat Immunol* 5:133, 2004.

Mackay IR: Autoimmunity since the 1957 clonal selection theory: a little acorn to a large oak, *Immunol Cell Biol* 86:67, 2008.

Medzhitov R: Recognition of microorganisms and activation of the immune response, *Nature* 449:819, 2007.

Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al: Autophagy fights disease through cellular self-digestion, *Nature* 45:1069, 2008.

Petrie HT: Cell migration and the control of post-natal T-cell lymphopoiesis in the thymus, *Nat Rev Immunol* 3:859, 2003.

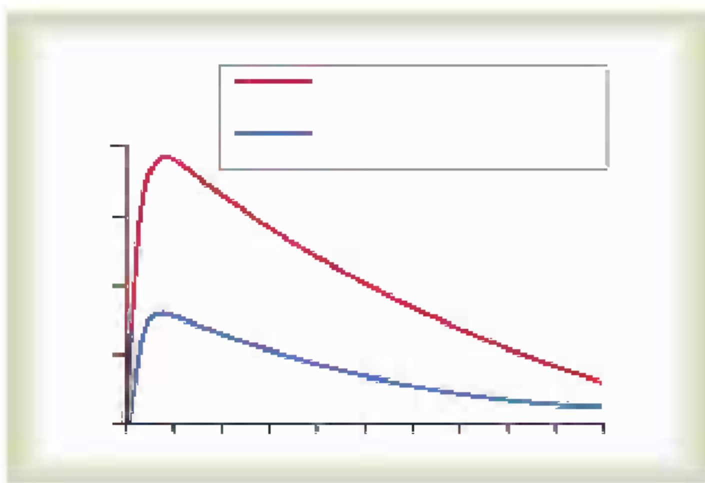
Rahman A, Isenberg DA: Systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 358:929, 2008.

Vivier E, Anfossi N: Inhibitory NK-cell receptors on T cells: witness of the past, actors of the future, *Nat Rev Immunol* 4:190, 2004.

Welner RS, Pelayo R, Kincade PW: Evolving views on the genealogy of B cells, *Nat Rev Immunol* 8:95, 2008.

CAPÍTULO 35

# Tipos Sanguíneos; Transfusão; Transplante de Tecidos e de Órgãos



## A Antigenicidade Causa Reações Imunes do Sangue

Quando foram tentadas transfusões sanguíneas entre as pessoas, ocorreu em geral aglutinação imediata ou retardada com hemólise das hemácias, resultando em reação típica de transfusão que com frequência levava à morte. Após pouco tempo, descobriu-se que o sangue de pessoas distintas tinha propriedades antigênicas e imunes distintas, de modo que os anticorpos no plasma de um tipo sanguíneo reagem com os antígenos nas superfícies das hemácias de outro tipo sanguíneo. Se forem tomadas precauções adequadas, pode ser determinado se os anticorpos e antígenos presentes nos sangues do doador e do receptor causarão reação de transfusão.

**Multiplicidade dos Antígenos nas Células Sanguíneas.** Pelo menos 30 antígenos de ocorrências comuns e centenas de outros antígenos raros, cada um deles podendo ocasionalmente causar reações antígeno-anticorpo, foram encontrados nas células do sangue humano, em especial nas superfícies das membranas celulares. A maioria dos antígenos é fraca, tendo assim importância principalmente para a herança dos genes e para o estabelecimento da paternidade.

Dois tipos particulares de antígenos têm probabilidade muito maior de causar reações nas transfusões sanguíneas. Eles são o sistema de antígenos *ABO* e o sistema *Rh*.

## Tipos Sanguíneos ABO

### Antígenos A e B — Aglutinogênios

Dois antígenos — tipo A e tipo B — ocorrem nas superfícies das hemácias em grande proporção dos seres humanos. São esses antígenos (também chamados *aglutinogênios* por causarem com frequência aglutinação das células sanguíneas) que causam a maioria das reações de transfusão. Devido ao modo de herança desses aglutinogênios, as pessoas podem não ter qualquer um desses antígenos em suas células, podem ter apenas um ou podem ter ambos os antígenos simultaneamente.

**Os Tipos Sanguíneos ABO.** Ao transfundir sangue de pessoa para outra, os sangues do doador e do receptor são normalmente classificados em quatro principais tipos ABO, como mostrado na Tabela 35-1, dependendo da presença ou da ausência dos dois aglutinogênios, os aglutinogênios A e B. Na ausência dos aglutinogênios A e B, o sangue é do *tipo O*. Quando somente o aglutinogênio do tipo A está presente, o sangue é do *tipo A*. Quando somente o aglutinogênio do tipo B está presente, o sangue é do *tipo B*. Na presença dos aglutinogênios A e B, o sangue é do *tipo AB*.

**Determinação Genética dos Aglutinogênios.** Dois genes, um em cada par dos cromossomos, determinam o tipo sanguíneo ABO. Esses genes podem ser de qualquer um dos três tipos, mas apenas de um tipo em cada um dos dois cromossomos: tipo O, tipo A ou tipo B. O gene do tipo O pode ser sem função ou quase sem função, de modo que não determina qualquer aglutinogênio do tipo O nas células. Inversamente, os genes dos tipos A e B determinam fortes aglutinogênios nas células.

As seis possíveis combinações dos genes, mostradas na Tabela 35-1, são OO, OA, OB, AA, BB e AB. Essas combinações gênicas são referidas como *genótipos*, e cada pessoa tem um dos seis genótipos.

Pode-se também notar na Tabela 35-1 que a pessoa com genótipo OO não produz aglutinogênios e portanto seu tipo sanguíneo é O. A pessoa com genótipo OA ou AA produz aglutinogênios do tipo A e portanto tem sangue do tipo A. Os genótipos OB e BB produzem sangue do tipo B, e o genótipo AB produz sangue do tipo AB.

**Frequências Relativas dos Diferentes Tipos Sanguíneos.** A prevalência dos diferentes tipos sanguíneos, estudada em um grupo de pessoas, foi aproximadamente a seguinte:

| | |
|---|---|
| O | 47% |
| A | 41% |
| B | 9% |
| AB | 3% |

**Tabela 35-1** Tipos Sanguíneos com Seus Genótipos e Seus Aglutinogênios e Aglutininas Constituintes

| Genótipos | Tipos Sanguíneos | Aglutinogênios | Aglutininas |
|---|---|---|---|
| OO | O | – | Anti-A e Anti-B |
| AO ou AA | A | A | Anti-B |
| OB ou BB | B | B | Anti-A |
| AB | AB | A e B | – |

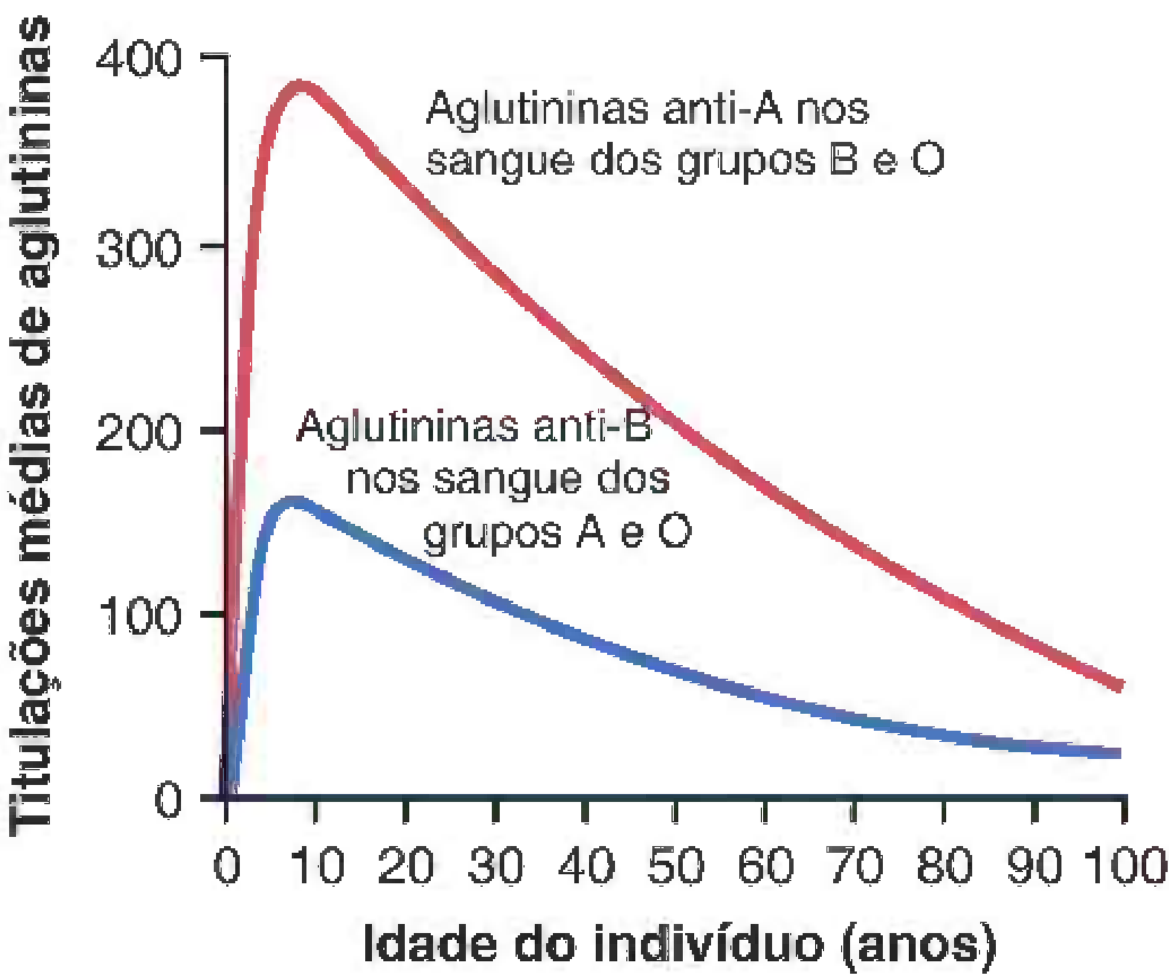



**Figura 35-1** Titulações médias das aglutininas anti-A e anti-B no plasma de pessoas com diferentes tipos sanguíneos.

É óbvio por essas porcentagens que os genes O e A ocorrem com maior frequência, enquanto o gene B é pouco frequente.

## Aglutininas

Quando o aglutinogênio do tipo A *não está presente* nas hemácias da pessoa, anticorpos designados como *aglutininas anti-A* se desenvolvem no plasma. Da mesma forma, quando o aglutinogênio do tipo B *não está presente* nas hemácias, anticorpos designados como *aglutininas anti-B* se desenvolvem no plasma.

Assim, novamente, de acordo com a Tabela 35-1, note que o sangue do tipo O apesar de não conter aglutinogênios contém *aglutininas anti-A* e *anti-B*; o tipo A contém aglutinogênios do tipo A e *aglutininas anti-B*; o sangue do tipo B contém aglutinogênio do tipo B e aglutininas anti-A. Por fim, o sangue AB contém aglutinogênios A e B, mas não contém aglutininas.

**Titulação das Aglutininas em Diferentes Idades.** Logo após o nascimento, a quantidade de aglutininas no plasma é quase zero. Após 2 a 8 meses de vida pós-natal, o lactente começa a produzir aglutininas — aglutininas anti-A, quando os aglutinogênios do tipo A não estão presentes nas suas células, e aglutininas anti-B, quando os aglutinogênios do tipo B não estão nas suas células. A Figura 35-1 demonstra a variação da titulação das aglutininas anti-A e anti-B em diferentes idades. A titulação máxima é atingida, em geral, por volta dos 8 a 10 anos de idade, declinando gradualmente com o passar dos anos.

**Origem das Aglutininas no Plasma.** As aglutininas são gamaglobulinas, assim como quase todos os anticorpos, sendo produzidas pelas mesmas células da medula óssea e dos órgãos linfáticos que produzem anticorpos para qualquer outro antígeno. Em sua maior parte são moléculas das imunoglobulinas IgM e IgG.

Mas por que essas aglutininas são produzidas em pessoas que não expressam os respectivos aglutinogênios em suas hemácias? A resposta é que pequenas quantidades de antígenos anti-A e anti-B entram no corpo por meio dos alimentos, das bactérias e de outras formas, e essas substâncias desencadeiam o desenvolvimento das aglutininas anti-A e anti-B.

Por exemplo, a infusão do antígeno do grupo A em pessoa receptora que tenha tipo sanguíneo não A causa resposta imune típica, com formação de maiores quantidades de aglutininas anti-A. Além disso, o neonato tem pouca ou nenhuma aglutinina, demonstrando que a formação das aglutininas ocorre quase inteiramente após o nascimento.

## Processo da Aglutinação nas Reações de Transfusão

Quando sangues não compatíveis são misturados de modo que aglutininas anti-A ou anti-B são misturadas com hemácias com aglutinogênios A ou B, respectivamente, as hemácias se aglutinam como resultado da fixação das próprias aglutininas às hemácias. Como as aglutininas têm dois locais de ligação (tipo IgG) ou 10 locais de ligação (tipo IgM), a mesma aglutinina pode se fixar a duas ou mais hemácias ao mesmo tempo, fazendo com que as hemácias se prendam umas às outras por meio das aglutininas. Esse processo forma grumos celulares que constituem o processo de "aglutinação". Esses grumos ocluem os vasos mais delgados em todo o sistema circulatório. Durante período de horas ou dias, a distorção física das células e/ou o ataque pelos leucócitos fagocíticos destroem as membranas das células aglutinadas, liberando hemoglobina no plasma, processo referido como "*hemólise*" das hemácias.

**Hemólise Aguda Ocorre em Algumas Reações de Transfusão.** Algumas vezes, quando os sangues do receptor e do doador não são compatíveis ocorre hemólise imediata das hemácias do sangue circulante. Nesse caso, os anticorpos causam a lise das hemácias pela ativação do sistema do complemento, que libera enzimas proteolíticas (o *complexo lítico*) e rompe as membranas celulares, como descrito no Capítulo 34. A hemólise intravascular *imediata* é muito menos comum que a aglutinação seguida por hemólise *tardia*, pois tem de haver não somente alto título de anticorpos para que a lise ocorra, mas também parece ser requerido tipo diferente de anticorpo, principalmente os anticorpos IgM; esses anticorpos são chamados de *hemolisinas*.

### Tipagem Sanguínea

Antes de se fazer uma transfusão, é necessário determinar os tipos sanguíneos do receptor e do doador, para que os sangues possam ser apropriadamente compatíveis. Esse processo é chamado *tipagem sanguínea* ou *compatibilidade sanguínea*, podendo ser realizado da seguinte maneira: as hemácias são separadas do plasma e diluídas com solução salina. Parte dessa solução é então misturada com aglutinina anti-A e outra parte com aglutinina anti-B. Após alguns minutos, as misturas são observadas ao microscópio. Se as hemácias formaram grumos — ou seja, "aglutinaram" — sabe-se que ocorreu reação antígeno-anticorpo.

A Tabela 35-2 lista a presença (+) ou a ausência (–) de aglutinação dos quatro tipos de hemácias. As hemácias do tipo O não têm aglutinogênios e portanto não reagem com as aglutininas anti-A ou anti-B. O sangue do tipo A tem aglutinogênios A e portanto aglutina com as aglutininas anti-A. O sangue do tipo B tem aglutinogênios B e aglutina com as aglutininas anti-B. O tipo sanguíneo AB tem aglutinogênios A e B e aglutina com ambos os tipos de aglutininas.

## Tipos Sanguíneos Rh

Juntamente com o sistema sanguíneo ABO, o sistema Rh também é importante para as transfusões sanguíneas. A principal diferença entre o sistema ABO e o sistema Rh é a seguinte: no sistema ABO, as aglutininas plasmáticas responsáveis pelas reações de transfusão se desenvolvem espontaneamente, enquanto no sistema Rh quase nunca ocorrem aglutininas espontâneas. Em vez disso, primeiramente a pessoa precisa ser maciçamente exposta a antígeno Rh, tal como por transfusão de sangue contendo o antígeno Rh antes que o desenvolvimento suficiente de aglutininas cause reação de transfusão significativa.

**Antígenos Rh — Pessoas "Rh-positivas" e "Rh-negativas".** Existem seis tipos comuns de antígenos Rh, cada um deles sendo chamado de *fator Rh*. Esses tipos são designados C, D, E, c, d e e. A pessoa que tem o antígeno C não tem o antígeno c, mas a pessoa que não tem o antígeno C sempre tem o antígeno c. O mesmo é verdadeiro para os antígenos D-d e E-e. Além disso, devido ao modo de herança desses fatores cada pessoa tem três pares de antígenos.

O antígeno do tipo D é muito prevalente na população, sendo consideravelmente mais antigênico do que os outros antígenos Rh. Qualquer pessoa com esse tipo de antígeno é considerada *Rh-positiva*, enquanto a pessoa que não tenha o antígeno D é considerada *Rh-negativa*. Entretanto, deve ser observado que, mesmo em pessoas Rh-negativas, outros antígenos Rh ainda podem causar reações de transfusão, apesar de essas reações em geral serem mais brandas.

Aproximadamente 85% da população branca é Rh-positiva e 15%, Rh-negativa. Nos negros norte-americanos, a porcentagem de Rh-positivos é de aproximadamente 95%, enquanto em negros africanos, é de cerca de 100%.

**Tabela 35-2** Tipagem Sanguínea Demonstrando Aglutinação de Células de Diferentes Tipos Sanguíneos com Aglutininas Anti-A ou Anti-B no Soro

| Tipos de Hemácias | Soro | |
|---|---|---|
| | Anti-A | Anti-B |
| O | – | – |
| A | + | – |
| B | – | + |
| AB | + | + |

### Resposta Imune Rh

**Formação das Aglutininas Anti-Rh.** Quando hemácias contendo fator Rh são injetadas em uma pessoa cujo sangue não contém o fator Rh — ou seja, em pessoa Rh-negativa — aglutininas anti-Rh se desenvolvem lentamente, atingindo sua concentração máxima após período de 2 a 4 meses. Essa resposta imune ocorre em maior grau em algumas pessoas do que em outras. Com exposições múltiplas ao fator Rh, a pessoa Rh-negativa finalmente pode ficar muito "sensibilizada" contra o fator Rh.

**Características das Reações de Transfusão Rh.** Se a pessoa Rh-negativa nunca foi exposta a sangue Rh-positivo, a transfusão de sangue Rh-positivo nessa pessoa provavelmente não causará reação imediata. Entretanto, anticorpos anti-Rh podem se desenvolver em quantidade suficiente, durante as próximas 2 a 4 semanas, para causar a aglutinação das células transfundidas que ainda estão circulando no sangue. Essas células são hemolisadas pelo sistema de macrófagos dos tecidos. Assim, ocorre reação de transfusão *retardada*, apesar de ser em geral leve. Em transfusão subsequente de sangue Rh-positivo na mesma pessoa que agora está imunizada contra o fator Rh, a reação de transfusão se dá de forma amplificada e pode ser imediata e tão grave quanto a reação de transfusão causada por incompatibilidade entre tipos sanguíneos A e B.

### Eritroblastose Fetal ("Doença Hemolítica do Recém-nascido")

A eritroblastose fetal é doença do feto e do recém-nascido, caracterizada pela aglutinação e fagocitose das hemácias do feto. Na maioria dos casos de eritroblastose fetal, a mãe é Rh-negativa e o pai, Rh-positivo. O recém-nascido herda o antígeno Rh-positivo do pai e a mãe desenvolve aglutininas anti-Rh pela exposição ao antígeno Rh do feto. Por sua vez, as aglutininas da mãe se difundem através da placenta para o feto, causando a aglutinação das hemácias.

**Incidência da Doença.** Mãe Rh-negativa, gestante do primeiro filho Rh-positivo, geralmente não desenvolve

aglutininas anti-Rh suficientes para causar dano. Entretanto, cerca de 3% dos segundos filhos Rh-positivos exibem sinais de eritroblastose fetal; cerca de 10% dos terceiros filhos exibem a doença; e a incidência aumenta progressivamente com as gestações subsequentes.

**Efeito dos Anticorpos da Mãe sobre o Feto.** Depois que anticorpos anti-Rh se formam na mãe, eles se difundem lentamente através da membrana placentária para o sangue do feto. No feto, causam aglutinação do sangue fetal. As hemácias aglutinadas em seguida se hemolisam, liberando hemoglobina no sangue. Os macrófagos do feto convertem essa hemoglobina em bilirrubina, fazendo com que a pele do neonato fique amarela (ictérica). Os anticorpos podem também atacar e destruir outras células do corpo.

**Quadro Clínico da Eritroblastose.** O recém-nascido ictérico e eritroblastótico em geral é anêmico ao nascer, e as aglutininas anti-Rh da mãe usualmente circulam pelo sangue do neonato durante 1 a 2 meses após o nascimento, destruindo cada vez mais hemácias.

Os tecidos hematopoéticos do recém-nascido tentam repor as hemácias hemolisadas. O fígado e o baço se dilatam e produzem hemácias do mesmo modo como faziam durante o meio da gestação. Devido à produção muito acelerada de hemácias, muitas formas precoces de hemácias, incluindo diversas *formas blásticas nucleadas*, passam da medula óssea para o sistema circulatório do neonato, e devido à presença dessas hemácias blásticas nucleadas, a doença é chamada *eritroblastose fetal*.

Apesar de a grave anemia da eritroblastose fetal em geral levar à morte, muitas crianças que sobrevivem a essa anemia apresentam retardo mental permanente ou lesões das áreas motoras do cérebro devido à precipitação da bilirrubina nas células neuronais, causando a destruição de muitas delas, a condição chamada *kernicterus*.

**Tratamento do Neonato Eritroblastótico.** O tratamento da eritroblastose fetal é a substituição do sangue do neonato por sangue Rh-negativo. Cerca de 400 mililitros de sangue Rh-negativo são transfundidos durante período de 1,5 hora ou mais, enquanto o próprio sangue Rh-positivo do neonato é removido. Esse procedimento pode ser repetido várias vezes durante as primeiras semanas de vida, principalmente para manter baixos níveis de bilirrubina prevenindo contra o *kernicterus*. Com o passar do tempo, as células Rh-negativas transfundidas são substituídas pelas células Rh-positivas próprias do neonato, processo que necessita de 6 ou mais semanas, tempo mais que suficiente para que as aglutininas anti-Rh da mãe sejam destruídas.

**Prevenção da Eritroblastose Fetal.** O antígeno D do sistema de grupo sanguíneo Rh é o culpado primário pela imunização da mãe Rh-negativa contra um feto Rh-positivo. Na década de 1970, ocorreu dramática redução da incidência de eritroblastose fetal, alcançada por meio do desenvolvimento da *imunoglobulina Rh globina*, um *anticorpo anti-D* que é administrado à gestante após 28 a 30 semanas de gestação. O anticorpo anti-D é também administrado às gestantes Rh-negativas que têm o primeiro filho Rh-positivo, para impedir a sensibilização das mães contra o antígeno D. Essa precaução diminui enormemente o risco de desenvolvimento de grande quantidade de anticorpos D durante a segunda gestação.

O mecanismo pelo qual a imunoglobulina Rh globina previne contra a sensibilização do antígeno D não é completamente compreendido, mas um dos efeitos do anticorpo anti-D é o de inibir a produção de anticorpos pelos linfócitos B induzida pelo antígeno na gestante. O anticorpo anti-D administrado também se fixa aos locais antigênicos das hemácias Rh-positivas fetais que podem cruzar a placenta e entrar na circulação da gestante, interferindo com a resposta imune ao antígeno D.

## Reações de Transfusão Resultantes de Tipos Sanguíneos não Compatíveis

Se o sangue do doador com determinado tipo sanguíneo é transfundido para o receptor com outro tipo sanguíneo, é provável que ocorra reação de transfusão, na qual as hemácias do *sangue do doador* são aglutinadas. É raro que o sangue transfundido cause aglutinação das *células do receptor* pelo seguinte motivo: a porção plasmática do sangue do doador é diluída por todo o plasma do receptor, diminuindo consequentemente a titulação das aglutininas transfundidas até um nível muito baixo para causar aglutinação. De forma inversa, a pequena quantidade de sangue infundido não dilui significativamente as aglutininas no plasma do receptor. Portanto, as aglutininas do receptor ainda podem aglutinar as células não compatíveis do doador.

Como explicado antes, todas as reações de transfusão causam por fim hemólise imediata, resultante das hemolisinas, ou hemólise tardia, resultante da fagocitose das células aglutinadas. A hemoglobina liberada pelas hemácias é convertida pelos fagócitos em bilirrubina, sendo excretada na bile pelo fígado, como discutido no Capítulo 70. A concentração de bilirrubina nos líquidos corporais se eleva o suficiente para causar *icterícia* — ou seja, os tecidos internos e a pele da pessoa são *coloridos pelo pigmento amarelo da bile*. Mas, se a função hepática estiver normal, o pigmento biliar será excretado pelos intestinos, por meio da bile hepática, de modo que a icterícia geralmente não aparece no adulto, a não ser que mais de 400 mililitros de sangue sejam hemolisados em menos de 1 dia.

**Insuficiência Renal Aguda após Reações de Transfusão.** Um dos efeitos mais letais das reações de transfusão é a *insuficiência renal*, que pode se iniciar após alguns minutos ou horas e continuar até que a pessoa morra por insuficiência renal.

A insuficiência renal parece resultar de três causas: primeira, a reação antígeno-anticorpo da reação de transfusão libera substâncias tóxicas do sangue hemolisado, causando vasoconstrição renal muito intensa. Segunda, a perda de hemácias circulantes pelo receptor, juntamente com a produção de substâncias tóxicas das células hemolisadas e das reações imunes, em geral causa choque

circulatório. A pressão arterial cai lentamente, com diminuição do fluxo renal e do débito urinário. Terceira, se a quantidade total de hemoglobina livre liberada no sangue circulante for maior que a quantidade que pode se ligar à "*haptoglobina*" (proteína plasmática que liga pequenas quantidades de hemoglobina), grande parte do excesso vazará através das membranas glomerulares para os túbulos renais. Se essa quantidade ainda for pequena, ela poderá ser reabsorvida para o sangue pelo epitélio tubular sem causar danos; contudo, se for grande, somente pequena porcentagem será reabsorvida. Além disso, a água continua a ser reabsorvida causando elevação da concentração de hemoglobina tubular, que pode chegar a nível que leva à precipitação da hemoglobina e bloquear muitos dos túbulos renais. Assim, a vasoconstrição renal, o choque circulatório e o bloqueio dos túbulos renais, em conjunto, causam insuficiência renal aguda. Se essa falência for completa e não for revertida, o paciente morre em um período de 7 a 12 dias, como discutido no Capítulo 31, a menos que seja tratado pelo uso de rim artificial.

## Transplante de Tecidos e Órgãos

A maioria dos diferentes antígenos das hemácias que causam reações de transfusão também está muito presente em outras células do corpo, e cada tecido corporal tem seus próprios complementos de antígenos. Consequentemente, células estranhas transplantadas de qualquer local para o corpo de um receptor podem causar reações imunes. Em outras palavras, a maioria dos receptores é capaz de resistir à invasão de células estranhas, da mesma forma como é capaz de resistir à invasão de bactérias ou de hemácias estranhas.

**Autoenxertos, Isoenxertos, Aloenxertos e Xenoenxertos.** O transplante de tecido ou órgão de parte do animal para outra parte do mesmo animal é chamado *autoenxerto*; o transplante entre gêmeos idênticos é chamado de *isoenxerto*; de ser humano para outro ou de qualquer animal para outro animal da mesma espécie é *aloenxerto*; e o transplante de animal inferior para ser humano ou de animal de uma espécie para animal de outra espécie é chamado de *xenoenxerto*.

**Transplante de Tecidos Celulares.** No caso dos *autoenxertos* e dos *isoenxertos*, as células do transplante contêm, virtualmente, os mesmos tipos de antígenos dos tecidos do receptor e, na maioria das vezes, irão sobreviver normal e indefinidamente se for fornecido suprimento sanguíneo adequado.

No outro extremo, no caso dos *xenoenxertos*, as reações imunes quase sempre ocorrem, causando morte celular do enxerto entre 1 dia e 5 semanas após o transplante, a menos que alguma terapia específica seja utilizada para impedir as reações imunes.

Alguns dos diferentes tecidos celulares e órgãos que foram transplantados como aloenxertos tanto experimentais como para propósitos terapêuticos de pessoa para outra são pele, rins, coração, fígado, tecido glandular, medula óssea e pulmões. Com a "compatibilidade" apropriada dos tecidos entre as pessoas, muitos aloenxertos renais foram bem-sucedidos durante períodos de pelo menos 5 a 15 anos, e aloenxertos hepáticos e cardíacos já duram por 1 a 15 anos.

### Tentativas de Superar as Reações Imunes no Tecido Transplantado

Devido à extrema importância em potencial do transplante de certos tecidos e órgãos, estão sendo feitas tentativas sérias para a prevenção das reações antígeno-anticorpos associadas aos transplantes. Os seguintes procedimentos específicos tiveram algum grau de sucesso clínico ou experimental.

### Tipagem Tecidual — O Complexo de Antígenos HLA

Os antígenos mais importantes no desencadeamento da rejeição de enxertos formam o complexo chamado *antígenos HLA*. Seis desses antígenos estão presentes nas membranas celulares dos tecidos de cada pessoa, mas existem cerca de 150 antígenos HLA diferentes. Portanto, isso representa mais de um trilhão de combinações possíveis. Como consequência, é virtualmente impossível que duas pessoas, exceto no caso de gêmeos idênticos, tenham os mesmos seis antígenos HLA. O desenvolvimento de imunidade significativa contra um desses antígenos pode causar rejeição do enxerto.

Os antígenos HLA ocorrem nos leucócitos, bem como nas células teciduais. Portanto, a tipagem do tecido para esses antígenos é feita nas membranas dos linfócitos que foram separados do sangue da pessoa. Os linfócitos são misturados com o antissoro e complemento apropriados; após a incubação, as células são testadas para relação lesão da membrana, em geral por meio de teste da intensidade de captação transmembrana de corante especial pelas células linfocíticas.

Alguns dos antígenos HLA não são severamente antigênicos, motivo pelo qual a combinação precisa entre o doador e o receptor nem sempre é essencial para permitir a aceitação do enxerto. Portanto, pela obtenção da melhor combinação possível entre o receptor e o doador, o procedimento do transplante se tornou muito menos perigoso. O melhor sucesso foi obtido com as combinações de tecidos entre parentes e entre pais e filhos. A combinação entre gêmeos idênticos é exata, de modo que os transplantes entre gêmeos idênticos quase nunca são rejeitados devido às reações imunes.

### Prevenção da Rejeição do Enxerto por meio da Supressão do Sistema Imune

Se o sistema imune for completamente suprimido, não deve ocorrer rejeição do enxerto. De fato, em pessoa com depressão acentuada do sistema imune, os enxertos podem ser bem-sucedidos, sem uso de terapia significativa para impedir a rejeição. Mas, na pessoa normal,

mesmo com a melhor classificação possível do tipo de tecido, os aloenxertos raramente resistem à rejeição por mais de alguns dias ou semanas sem o uso de terapia específica para a supressão do sistema imune. Além disso, como as células T formam o principal componente do sistema imune para a eliminação das células enxertadas, sua supressão é muito mais importante do que a supressão dos anticorpos do plasma. Alguns dos agentes terapêuticos utilizados para esses propósitos são:

1. *Hormônios glicocorticoides isolados do córtex das glândulas adrenais (ou fármacos com atividade semelhante à dos glicocorticoides)*, que suprimem o crescimento de todo o tecido linfoide e, portanto, diminuem a formação de anticorpos e de células T.
2. *Vários fármacos com efeito tóxico sobre o sistema linfoide* e que, portanto, bloqueiam a formação de anticorpos e das células T, especialmente a azatioprina.
3. *Ciclosporina*, que exerce efeito inibitório específico sobre a formação das células T auxiliares e, portanto, é especialmente eficaz no bloqueio da reação de rejeição da célula T. Esse fármaco mostrou ser o mais valioso de todos por não deprimir outros componentes do sistema imune.

O uso desses agentes com frequência deixa a pessoa desprotegida contra doenças infecciosas; assim, algumas vezes, infecções bacterianas e viróticas evoluem sem o menor controle. Além disso, a incidência de câncer é maior nas pessoas imunossuprimidas, presumivelmente porque o sistema imune é importante na destruição das células cancerosas iniciais antes que comecem a proliferar.

O transplante de tecidos vivos em seres humanos tem tido sucesso importante, principalmente devido ao desenvolvimento de fármacos que suprimem a resposta do sistema imunológico. Com a introdução de melhores agentes imunossupressores, o transplante bem-sucedido de órgãos se tornou muito mais comum. A abordagem atual para a terapia imunossupressora tenta equilibrar as incidências aceitáveis de rejeição, com moderação dos efeitos adversos dos fármacos imunossupressores.

## Referências

Avent ND, Reid ME: The Rh blood group system: a review, *Blood* 95:375, 2000.

An X, Mohandas N: Disorders of red cell membrane, *Br J Haematol* 141:367, 2008.

Bowman J: Thirty-five years of Rh prophylaxis, *Transfusion* 43:1661, 2003.

Burton NM, Anstee DJ: Structure, function and significance of Rh proteins in red cells, *Curr Opin Hematol* 15:625, 2008.

Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M: Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides, *Nat Rev Immunol* 7:52, 2007.

Horn KD: The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine, *Blood Rev* 13:36, 1999.

Hunt SA, Haddad F: The changing face of heart transplantation, *J Am Coll Cardiol* 52:587, 2008.

Miller J, Mathew JM, Esquenazi V: Toward tolerance to human organ transplants: a few additional corollaries and questions, *Transplantation* 77:940, 2004.

Olsson ML, Clausen H: Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply, *Br J Haematol* 140:3, 2008.

Shimizu K, Mitchell RN: The role of chemokines in transplant graft arterial disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1937, 2008.

Spahn DR, Pasch T: Physiological properties of blood substitutes, *News Physiol Sci* 16:38, 2001.

Stroncek DF, Rebulla P: Platelet transfusions, *Lancet* 370:427, 2007.

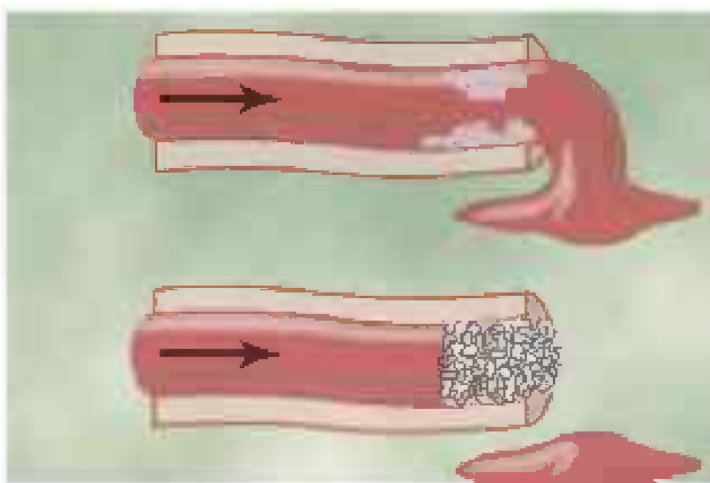
Sumpter TL, Wilkes DS: Role of autoimmunity in organ allograft rejection: a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286:L1129, 2004.

Westhoff CM: The structure and function of the Rh antigen complex, *Semin Hematol* 44:42, 2007.

Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML: Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles, *Curr Opin Hematol* 15:618, 2008.

CAPÍTULO 36

# Hemostasia e Coagulação Sanguínea



## Eventos na Hemostasia

O termo *hemostasia* significa prevenção de perda sanguínea. Sempre que um vaso é seccionado ou rompido, é provocada hemostasia por meio de diversos mecanismos: (1) constrição vascular, (2) formação de tampão de plaquetas, (3) formação de coágulo sanguíneo, como resultado da coagulação do sangue e (4) eventual crescimento de tecido fibroso no coágulo para o fechamento permanente no orifício do vaso.

## Constrição Vascular

Imediatamente após corte ou ruptura do vaso sanguíneo, o trauma da própria parede vascular faz com que a musculatura lisa dessa parede se contraia; esse mecanismo reduz de forma instantânea o fluxo de sangue pelo vaso lesado. A contração resulta de (1) espasmo miogênico local, (2) fatores autacoides locais dos tecidos traumatizados e das plaquetas e (3) reflexos nervosos. Os reflexos nervosos são desencadeados por impulsos nervosos dolorosos ou por outros impulsos sensoriais, originados no vaso traumatizado ou nos tecidos vizinhos. Entretanto, grau maior de vasoconstrição provavelmente resulta da *contração miogênica* local dos vasos sanguíneos, iniciada pela lesão direta da parede vascular. Além disso, para os vasos menores, as plaquetas são responsáveis por grande parte da vasoconstrição pela liberação da substância vasoconstritora *tromboxano* $A_2$.

Quanto maior for a gravidade do trauma ao vaso, maior será o grau do espasmo vascular. O espasmo pode durar vários minutos ou mesmo horas, tempo no qual ocorrem os processos de formação dos tampões plaquetários e de coagulação do sangue.

### Formação do Tampão Plaquetário

Se o corte no vaso sanguíneo for muito pequeno — na verdade, diversas rupturas vasculares muito pequenas se desenvolvem em todo o corpo a cada dia — ele é, com frequência, selado pelo *tampão plaquetário,* em vez de por coágulo sanguíneo. Para compreender esse mecanismo, é importante que primeiro se entenda a natureza das próprias plaquetas.

### Características Físicas e Químicas das Plaquetas

As plaquetas (também chamadas *trombócitos*) são diminutos discos de 1 a 4 micrômetros de diâmetro. Elas são formadas na medula óssea a partir dos *megacariócitos*, células extremamente grandes das séries hematopoiéticas na medula; os megacariócitos se fragmentam nas diminutas plaquetas na medula óssea ou, de modo especial, no momento em que se espremem pelos capilares. A concentração normal de plaquetas no sangue fica entre 150.000 e 300.000 por microlitro.

As plaquetas têm muitas características funcionais de células completas, apesar de não terem núcleos e nem poderem se reproduzir. No citoplasma das plaquetas, existem fatores ativos como (1) *moléculas de actina* e *miosina* que são proteínas contráteis semelhantes às encontradas nas células musculares, além de outra proteína contrátil, a *trombostenina*, que pode causar contração das plaquetas; (2) resíduos do *retículo endoplasmático* e do *complexo de Golgi* que sintetizam várias enzimas e especialmente armazenam grande quantidade de íons cálcio; (3) mitocôndrias e sistemas enzimáticos capazes de formar *trifosfato de adenosina* (ATP) e *difosfato de adenosina* (ADP); (4) sistemas enzimáticos que sintetizam *prostaglandinas*, ou por hormônios locais que causam várias reações vasculares e outras reações teciduais locais; (5) a proteína importante chamada *fator estabilizador de fibrina*, discutido adiante, em relação à coagulação sanguínea; e (6) o *fator de crescimento* que faz com que as células do endotélio vascular, células da musculatura lisa vascular e fibroblastos se multipliquem e cresçam, produzindo crescimento celular que eventualmente ajuda a reparar as paredes vasculares lesadas.

A membrana celular das plaquetas também é importante. Em sua superfície, existe camada de *glicoproteínas* que impede a aderência ao endotélio normal, enquanto favorece a aderência às áreas *lesionadas* da parede vas-

cular especialmente às células endoteliais e, ainda mais, a qualquer colágeno exposto na profundidade da parede do vaso. Além disso, a membrana plaquetária contém grande quantidade de *fosfolipídios* que ativam múltiplos estágios do processo de coagulação do sangue, como discutido adiante.

Assim, a plaqueta é estrutura ativa. Ela tem meia-vida no sangue de 8 a 12 dias, de modo que seus processos funcionais têm duração de várias semanas. Então, as plaquetas são retiradas da circulação principalmente por meio dos macrófagos. Mais da metade das plaquetas é removida pelos macrófagos no baço, enquanto o sangue passa pelas trabéculas que formam malha bastante fina.

## Mecanismo do Tampão Plaquetário

O reparo plaquetário das aberturas vasculares dependem de várias funções importantes da própria plaqueta. Quando as plaquetas entram em contato com superfície vascular lesada, especialmente com as fibras de colágeno da parede vascular, alteram suas características de forma drástica. Começam a se dilatar; assumem formas irregulares, com inúmeros pseudópodos que se projetam de suas superfícies; suas proteínas contráteis se contraem intensamente, provocando a liberação de grânulos que contêm vários fatores ativos; esses fatores ficam pegajosos e aderem ao colágeno dos tecidos e à proteína, chamada *fator de von Willebrand* que vaza do plasma para o tecido traumatizado; elas secretam grande quantidade de ADP; e suas enzimas formam o *tromboxano* $A_2$. O ADP e o tromboxano por sua vez atuam nas plaquetas vizinhas, ativando-as; a superfície grudenta dessas plaquetas recém-ativadas faz com que sejam aderidas às plaquetas originalmente ativadas.

Portanto, no local de qualquer abertura da parede de vaso sanguíneo, a parede vascular lesionada ativa número sucessivamente maior de plaquetas que atraem cada vez mais plaquetas, formando assim o *tampão plaquetário*. Inicialmente, esse tampão fica solto, mas é usualmente bem-sucedido ao bloquear a perda de sangue se a abertura vascular for pequena. A seguir, durante o processo subsequente de coagulação do sangue, são formados *filamentos de fibrina*. Esses filamentos se prendem de forma muito firme às plaquetas, construindo tampão compacto.

**Importância do Mecanismo Plaquetário para o Fechamento dos Orifícios Vasculares.** O mecanismo de formação dos tampões plaquetários é extremamente importante para o fechamento de rupturas diminutas nos vasos sanguíneos muito pequenos que ocorrem várias centenas de vezes ao dia. Na verdade, vários pequenos orifícios, ocorrendo nas próprias células endoteliais, são com frequência fechados por plaquetas que se fundem com as células endoteliais para formar membrana endotelial adicional. Pessoa com poucas plaquetas desenvolve a cada dia literalmente centenas de pequenas áreas hemorrágicas sob a pele e em todos os tecidos internos, mas esse fenômeno não ocorre na pessoa normal.

## Coagulação Sanguínea no Vaso Lesado

O terceiro mecanismo para a hemostasia é a formação do coágulo sanguíneo. O coágulo começa a se desenvolver, entre 15 e 20 segundos, se o trauma à parede vascular for grave, e entre 1 e 2 minutos, se o trauma for pequeno. Substâncias ativadoras produzidas pela parede vascular traumatizada, pelas plaquetas e pelas proteínas sanguíneas que se aderem à parede vascular traumatizada iniciam o processo de coagulação. Os eventos físicos desse processo são mostrados na Figura 36-1, e a Tabela 36-1 enumera os fatores de coagulação mais importantes.

Dentro de 3 a 6 minutos, após a ruptura do vaso, se a abertura não for muito grande, toda a abertura ou a extremidade aberta do vaso é ocupada pelo coágulo. Após período de 20 minutos a 1 hora, o coágulo se retrai; essa retração fecha ainda mais o vaso. As plaquetas têm também papel importante nessa retração do coágulo, como discutido adiante.

## Organização Fibrosa ou Dissolução do Coágulo Sanguíneo

Assim que o coágulo se forma ele pode seguir um entre dois cursos: (1) pode ser invadido por *fibroblastos*, subsequentemente, formando tecido conjuntivo por todo o coágulo ou (2) pode se dissolver. O curso usual para o coágulo formado em pequeno orifício do vaso é a invasão por fibroblastos, começando algumas horas após a formação do coágulo (que é promovida, pelo menos em parte, pelo *fator de crescimento* liberado pelas plaquetas). Essa invasão continua até a completa organização do coágulo, em tecido fibroso, no período de aproximadamente 1 a 2 semanas.

De modo inverso, quando quantidade excessiva de sangue vazou para os tecidos e os coágulos teciduais ocorreram onde não eram necessários, substâncias especiais no interior do próprio coágulo são usualmente ativadas.

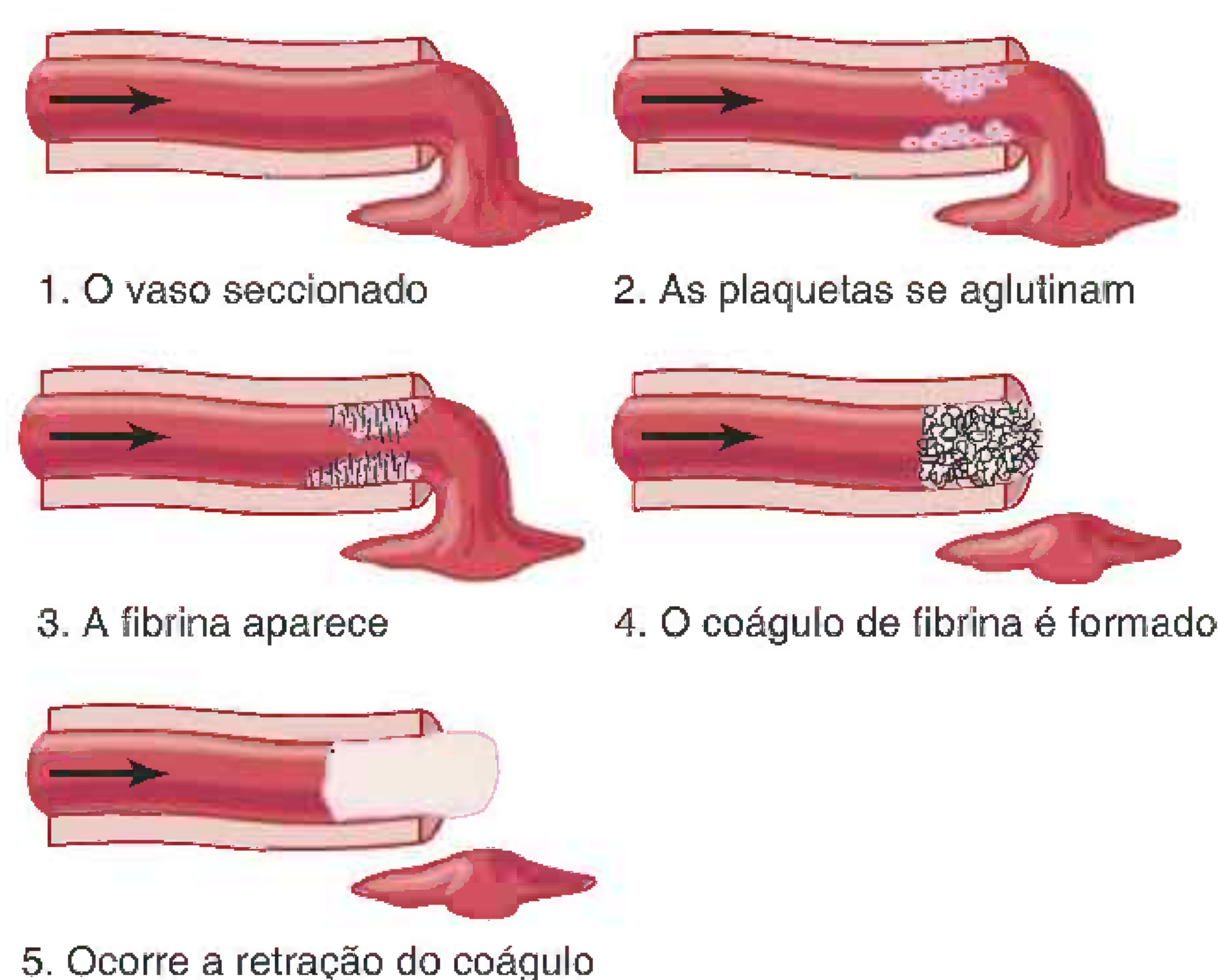



**Figura 36-1** Processo de coagulação em um vaso sanguíneo traumatizado. (Modificada de Seegers WH: Hemostatic Agents, 1948. Cortesia de Charles C Thomas, Editor, Ltd., Springfield, IL.)

Essas substâncias atuam como enzimas para a dissolução do coágulo, como discutido adiante neste capítulo.

## Mecanismo da Coagulação Sanguínea

**Teoria Básica.** Mais de 50 substâncias importantes que causam ou afetam a coagulação do sangue foram encontradas no sangue e nos tecidos — algumas que promovem a coagulação, chamadas *pró-coagulantes,* e outras que inibem a coagulação, chamadas *anticoagulantes.* A coagulação ou a não coagulação do sangue depende do balanço entre esses dois grupos de substâncias. Na corrente sanguínea normalmente predominam os anticoagulantes, de modo que o sangue não coagula enquanto está circulando pelos vasos sanguíneos. Quando o vaso é rompido, pró-coagulantes da área da lesão tecidual são "ativados" e predominam sobre os anticoagulantes, com o consequente desenvolvimento de coágulo.

**Mecanismo Geral.** A coagulação ocorre em três etapas essenciais: (1) em resposta à ruptura do vaso ou a problemas relacionados ao próprio sangue, ocorre no sangue complexa cascata de reações químicas, com participação de mais de uma dúzia de fatores de coagulação sanguínea. O resultado efetivo é a formação do complexo de substâncias ativadas, chamado *ativador da protrombina.* (2) O ativador da protrombina catalisa a conversão da *protrombina* em *trombina.* (3) A trombina atua como uma enzima, convertendo o *fibrinogênio* em *fibras de fibrina,* formando emaranhado de plaquetas, células sanguíneas e plasma para formar o coágulo.

Discutiremos inicialmente o mecanismo pelo qual o coágulo sanguíneo se forma, começando com a conversão da protrombina em trombina; a seguir voltaremos para os estágios desencadeadores do processo de coagulação, pelo qual é formado o ativador da protrombina.

**Tabela 36-1** Fatores da Coagulação no Sangue e Seus Sinônimos

| Fator da Coagulação | Sinônimos |
|---|---|
| Fibrinogênio | Fator I |
| Protrombina | Fator II |
| Fator tecidual | Fator III; tromboplastina tecidual |
| Cálcio | Fator IV |
| Fator V | Pró-acelerina; fator lábil; globulina Ac (Ac-G) |
| Fator VII | Acelerador da conversão sérica da protrombina (ACSP); pró-convertina; fator estável |
| Fator VIII | Fator anti-hemofílico (FAH); globulina anti-hemofílica (GAH); fator anti-hemofílico A |
| Fator IX | Componente da tromboplastina plasmática (CTP); fator Christmas; fator anti-hemofílico B |
| Fator X | Fator Stuart; fator Stuart-Prower |
| Fator XI | Antecedente da tromboplastina plasmática (ATP); fator anti-hemofílico C |
| Fator XII | Fator Hageman |
| Fator XIII | Fator estabilizador da fibrina |
| Pré-calicreína | Fator Fletcher |
| Cininogênio de alto peso molecular | Fator de Fitzgerald, cininogênio de APM (alto peso molecular) |
| Plaquetas | |

### Conversão de Protrombina em Trombina

Primeiro, o ativador da protrombina é formado como resultado da ruptura de vaso sanguíneo ou da liberação de substâncias especiais no sangue. Segundo, o ativador da protrombina, em presença de quantidade suficiente de $Ca^{++}$ iônico, causa a conversão da protrombina em trombina (Fig. 36-2). Terceiro, a trombina causa a polimerização das moléculas de fibrinogênio em fibras de fibrina, dentro de 10 a 15 segundos. Assim, o fator limitador da coagulação sanguínea é usualmente a formação do ativador da protrombina e não as reações subsequentes além desse ponto, pois essas etapas terminais normalmente ocorrem com muita rapidez para formar o coágulo.

As plaquetas têm também papel importante na conversão da protrombina em trombina, pois grande parte da protrombina se fixa inicialmente aos receptores de protrombina, nas plaquetas já ligadas ao tecido lesado.

**Protrombina e Trombina.** A protrombina é proteína plasmática, uma alfa 2-globulina, com peso molecular de 68.700, presente no plasma normal na concentração de cerca de 15 mg/dL. Ela é proteína instável que pode se dividir facilmente em compostos menores, um dos quais

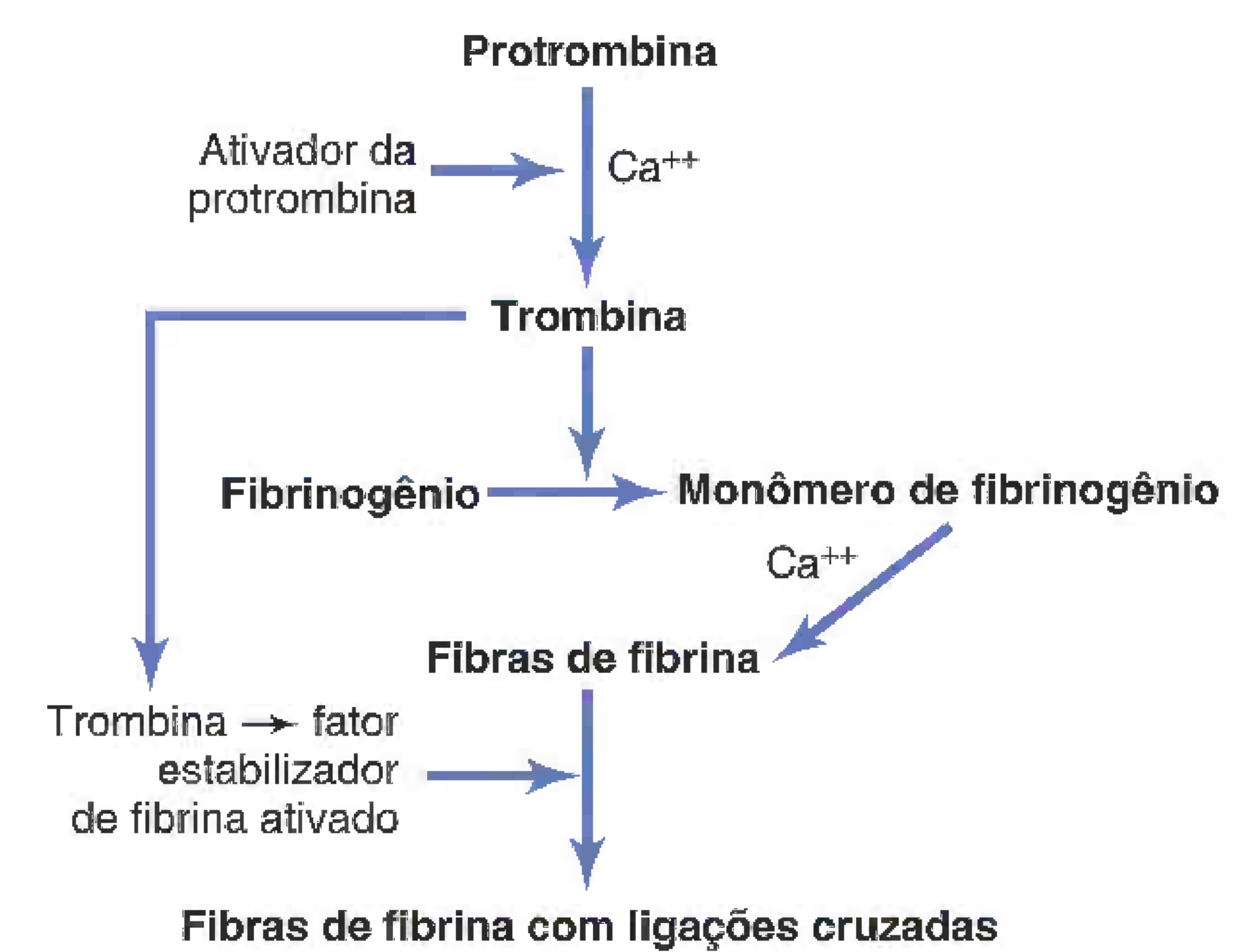



**Figura 36-2** Esquema para a conversão da protrombina em trombina e polimerização do fibrinogênio para formar as fibras de fibrina.

sendo a *trombina*, com peso molecular de 33.700, quase a metade do peso da protrombina.

A protrombina é continuamente formada no fígado, e é utilizada de forma também contínua em todo o corpo para a coagulação sanguínea. Se o fígado deixa de produzir a protrombina, dentro de 1 dia a concentração plasmática de protrombina cai a ponto de não ser suficiente para produzir a coagulação normal do sangue.

A *vitamina K* é requerida pelo fígado para a ativação normal da protrombina, bem como para a formação de alguns outros fatores de coagulação. Desse modo, a falta de vitamina K e a presença de doença hepática que impeça a formação normal de protrombina podem diminuir o nível de protrombina a valores tão baixos que resultam em aumento da tendência a sangramento.

## Conversão do Fibrinogênio em Fibrina — Formação do Coágulo

**Fibrinogênio.** O fibrinogênio é proteína de alto peso molecular (PM = 340.000) que ocorre no plasma na concentração de 100 a 700 mg/dL. O fibrinogênio é formado no fígado, e doença hepática pode diminuir a concentração do fibrinogênio circulante, bem como a concentração de protrombina, antes destacada.

Devido a sua grande dimensão molecular, pouca quantidade de fibrinogênio normalmente sai dos vasos sanguíneos para os líquidos intersticiais e, como o fibrinogênio é um dos fatores essenciais do processo de coagulação, os líquidos intersticiais não coagulam. Além disso, quando a permeabilidade dos capilares está patologicamente elevada, o fibrinogênio vaza em quantidade suficiente para os líquidos teciduais permitindo a coagulação desses líquidos, da mesma forma como o plasma e o sangue total podem coagular.

**Ação da Trombina sobre o Fibrinogênio para Formar Fibrina.** A trombina é *enzima* proteica com fracas capacidades proteolíticas. Ela atua sobre o fibrinogênio, removendo quatro peptídeos de baixo peso molecular de cada molécula de fibrinogênio, formando molécula de *monômero de fibrina*, com capacidade automática de se polimerizar com outros monômeros de fibrina para formar fibras de fibrina. Portanto, muitas moléculas de monômero de fibras se polimerizam em questão de segundos, em *longas fibras de fibrina* que constituem o *retículo* do coágulo sanguíneo.

Nos estágios iniciais da polimerização, os monômeros de fibrina são mantidos unidos por fraca ligação de hidrogênio não covalente, e as fibras recém-formadas não têm ligações cruzadas entre si; por conseguinte, o coágulo resultante é fraco e pode se romper com facilidade. Mas dentro dos próximos segundos ocorre outro processo que fortalece enormemente o retículo de fibrina. Esse processo envolve a substância chamada *fator estabilizador de fibrina*, presente em pequena quantidade nas globulinas normais do plasma, mas que é liberada também pelas plaquetas retidas no coágulo. Antes de o fator estabilizador de fibrina ter efeito sobre as fibras de fibrina, ele deve ser ativado. A mesma trombina que causa a formação de fibrina também ativa o fator estabilizador da fibrina. A seguir, essa substância ativada atua como enzima para criar *ligações covalentes* entre número crescente de monômeros de fibrina, bem como ligações cruzadas entre as fibras adjacentes de fibrina, aumentando muito a força tridimensional da malha de fibrina.

**Coágulo Sanguíneo.** O coágulo é composto por malha de fibras de fibrinas que cursam em todas as direções e que retêm células sanguíneas, plaquetas e plasma. As fibras de fibrina também aderem às superfícies lesadas dos vasos sanguíneos; desse modo, o coágulo sanguíneo fica aderido a qualquer abertura vascular, impedindo a continuação da perda de sangue.

**Retração do Coágulo — Soro.** Alguns minutos após a formação do coágulo, ele começa a se contrair e usualmente expele grande parte do líquido do coágulo dentro de 20 a 60 minutos. O líquido eliminado é chamado *soro* porque todo o fibrinogênio e a maioria dos outros fatores de coagulação foram removidos; dessa forma, o soro difere do plasma. O soro não pode coagular por não conter esses fatores.

As plaquetas são necessárias para a retração do coágulo. Assim, falha na retração do coágulo indica que o número de plaquetas no sangue circulante deve estar baixo. Micrografias eletrônicas das plaquetas nos coágulos sanguíneos demonstram que elas se prendem às fibras de fibrinas de tal modo que, na verdade, elas ligam fibras diferentes. Ainda mais, as plaquetas retidas no coágulo continuam a liberar substâncias pró-coagulantes, sendo uma das mais importantes o *fator estabilizador da fibrina* que cria mais ligações cruzadas entre as fibras de fibrina adjacentes. Além disso, as próprias plaquetas contribuem diretamente para a contração do coágulo pela ativação da trombostenina da actina e da miosina plaquetárias, que são proteínas contráteis causadoras de forte contração das espículas plaquetárias presas à fibrina. Esse efeito também auxilia a compressão da malha de fibrina até volume menor. A contração é ativada e acelerada pela trombina e pelos íons cálcio, liberados dos reservatórios de cálcio nas mitocôndrias, no retículo endoplasmático, e no complexo de Golgi das plaquetas.

Com a retração do coágulo, as bordas da abertura do vaso sanguíneo são tracionadas, contribuindo ainda mais para a hemostasia.

## *Feedback* Positivo de Formação do Coágulo

Assim que o coágulo sanguíneo começa a se formar, ele normalmente se estende, em questão de minutos, para o sangue ao seu redor. Ou seja, o coágulo por si só desencadeia círculo vicioso (*feedback* positivo) para promover mais coagulação. Uma das causas mais importantes desse *feedback* positivo é o fato da ação proteolítica da trom-

bina permitir que ela atue sobre vários dos outros fatores da coagulação além do fibrinogênio. Por exemplo, a trombina tem efeito proteolítico direto sobre a própria protrombina, tendendo a convertê-la em mais trombina, e isso atua sobre alguns dos fatores da coagulação responsáveis pela formação do ativador da protrombina. (Esses efeitos, discutidos nos parágrafos a seguir, incluem a aceleração das ações dos Fatores VIII, IX, X, XI e XII e a agregação plaquetária.) Assim que quantidade crítica de trombina é formada, o *feedback* positivo se desenvolve, causando coagulação sanguínea ainda maior e maior formação de trombina; consequentemente, o coágulo sanguíneo continua a crescer até que o vazamento de sangue seja interrompido.

## Desencadeamento da Coagulação: Formação do Ativador da Protrombina

Agora que discutimos o processo de coagulação propriamente dito, devemos nos concentrar nos mecanismos mais complexos que iniciam a coagulação. Esses mecanismos são desencadeados por (1) trauma da parede vascular e dos tecidos adjacentes, (2) trauma ao sangue ou (3) contato do sangue com as células endoteliais lesionadas ou com colágeno e outros elementos teciduais por fora do vaso sanguíneo. Cada um desses casos leva à formação do *ativador da protrombina*, que por sua vez provoca a conversão da protrombina em trombina e todas as etapas subsequentes da coagulação.

Considera-se, em geral, que o ativador da protrombina seja formado por duas vias, mas na realidade essas duas vias interagem constantemente entre si: (1) pela *via extrínseca* que começa com o trauma da parede vascular e dos tecidos vizinhos e (2) pela *via intrínseca* que começa no próprio sangue.

Tanto na via extrínseca como na via intrínseca, série de diferentes proteínas plasmáticas, chamadas *fatores da coagulação sanguínea*, tem papel primordial. Em sua maioria, esses fatores são *formas inativas* de enzimas proteolíticas. Quando convertidas a suas formas ativas, suas ações enzimáticas causam as sucessivas reações em cascata do processo da coagulação.

Grande parte dos fatores da coagulação, enumerados na Tabela 36-1, é designada por algarismos romanos. Para indicar a forma ativada do fator, uma letra minúscula "a" é acrescentada ao algarismo romano, como o Fator VIIIa, para indicar o estado ativado do Fator VIII.

## Via Extrínseca para o Desencadeamento da Coagulação

A via extrínseca para o desencadeamento da formação do ativador da protrombina começa com o trauma da parede vascular ou com o trauma dos tecidos extravasculares que entram em contato com o sangue. Isso leva às seguintes etapas, mostradas na Figura 36-3:

1. *Liberação do fator tecidual.* O tecido traumatizado libera complexo de diversos fatores, chamado *fator tecidual* ou *tromboplastina tecidual*. Esse fator é composto, de modo especial, por *fosfolipídios* das membranas dos tecidos mais *complexo lipoproteico* que atua principalmente como *enzima proteolítica*.

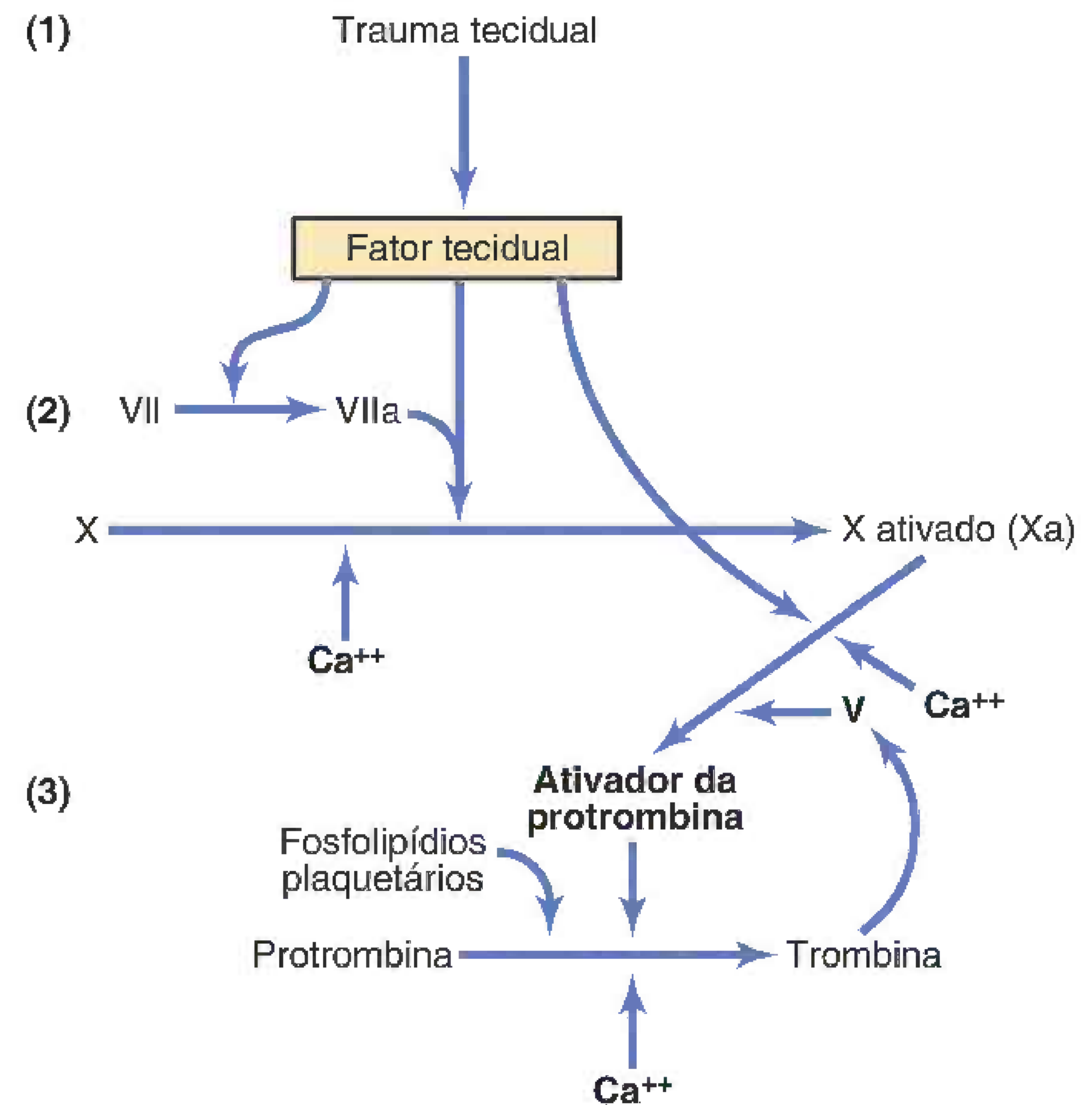



**Figura 36-3** Via extrínseca para o desencadeamento da coagulação sanguínea.

2. *Ativação do Fator X — papel do Fator VII e do fator tecidual.* O complexo lipoproteico do fator tecidual se combina com o Fator VII da coagulação sanguínea e, em presença de íons cálcio, atua enzimaticamente sobre o Fator X para formar o *Fator X ativado* (Xa).
3. *Efeito do Fator X ativado (Xa) para formar o ativador da protrombina — o papel do Fator V.* O Fator X ativado se combina imediatamente com os fosfolipídios teciduais que fazem parte dos fatores teciduais, ou com fosfolipídios adicionais, liberados pelas plaquetas, além de com o Fator V, para formar o complexo chamado *ativador da protrombina*. Em alguns segundos, em presença de íons cálcio ($Ca^{++}$), essa combinação cliva a protrombina para formar a trombina, e o processo de coagulação prossegue do modo já explicado. De início, o Fator V no complexo ativador da protrombina está inativo, mas assim que o processo de coagulação se inicia e a trombina começa a se formar a ação proteolítica da trombina ativa o Fator V, que, por sua vez, passa a ser potente acelerador adicional da ativação da protrombina. Consequentemente, no complexo ativador da protrombina final, o Fator X ativado é a verdadeira protease causadora da clivagem da protrombina para a formação da trombina: o Fator V ativado acelera enormemente essa atividade de protease, e os fosfolipídios das plaquetas atuam como veículo que acelera ainda mais o processo. Note especialmente que o efeito de *feedback positivo* da trombina, atuando sobre o Fator V, acelera todo o processo depois de seu desencadeamento.

## Via Intrínseca para o Desencadeamento da Coagulação

O segundo mecanismo para o desencadeamento da formação do ativador da protrombina e, portanto, para o início da coagulação, *começa com o trauma ao próprio sangue ou a exposição do sangue ao colágeno* da parede vascular traumatizada. A seguir, o processo continua por série de reações em cascata, mostrado na Figura 36-4.

1. *O trauma sanguíneo causa (1) ativação do Fator XII e (2) liberação dos fosfolipídios das plaquetas.* O trauma ao sangue ou a exposição do sangue ao colágeno da parede vascular altera dois importantes fatores da coagulação do sangue: o Fator XII e as plaquetas. Quando o Fator XII é afetado, tal como ao entrar em contato com o colágeno ou com superfície molhável, como o vidro, ele assume nova configuração molecular que o converte na enzima proteolítica chamada "Fator XII ativado". Simultaneamente, o trauma sanguíneo também lesa as plaquetas, devido à sua aderência ao colágeno ou à superfície molhável (ou por outros tipos de lesão), causando a liberação de fosfolipídios plaquetários que contêm a lipoproteína chamada *fator plaquetário 3* que também tem participação nas reações de coagulação subsequentes.
2. *Ativação do Fator XI.* O Fator XII ativado atua enzimaticamente sobre o Fator XI ativando-o também, sendo essa a segunda etapa da via intrínseca. Essa reação também necessita do *cininogênio de alto peso molecular — APM — (high-molecular-weight* [*HMW*]) e é acelerada pela pré-calicreína.
3. *Ativação do Fator IX pelo Fator XI ativado.* O Fator XI ativado então atua enzimaticamente sobre o Fator IX para provocar sua ativação.
4. *Ativação do Fator X — o papel do Fator VIII.* O Fator IX, atuando em conjunto com o Fator VIII ativado e com os fosfolipídios plaquetários e com o fator 3 das plaquetas traumatizadas, ativa o Fator X. É claro que na falta do Fator VIII ou das plaquetas essa etapa é deficiente. O Fator VIII é o fator ausente na pessoa com *hemofilia* clássica, motivo pelo qual ele é chamado de *fator anti-hemofílico*. As plaquetas constituem o fator ausente da coagulação na doença hemorrágica chamada *trombocitopenia*.
5. *Ação do Fator X ativado na formação do ativador da protrombina — o papel do Fator V.* Essa etapa, na via intrínseca, é a mesma etapa final da via extrínseca. Ou seja, o Fator X ativado se combina com o Fator V e com as plaquetas ou com fosfolipídios teciduais para

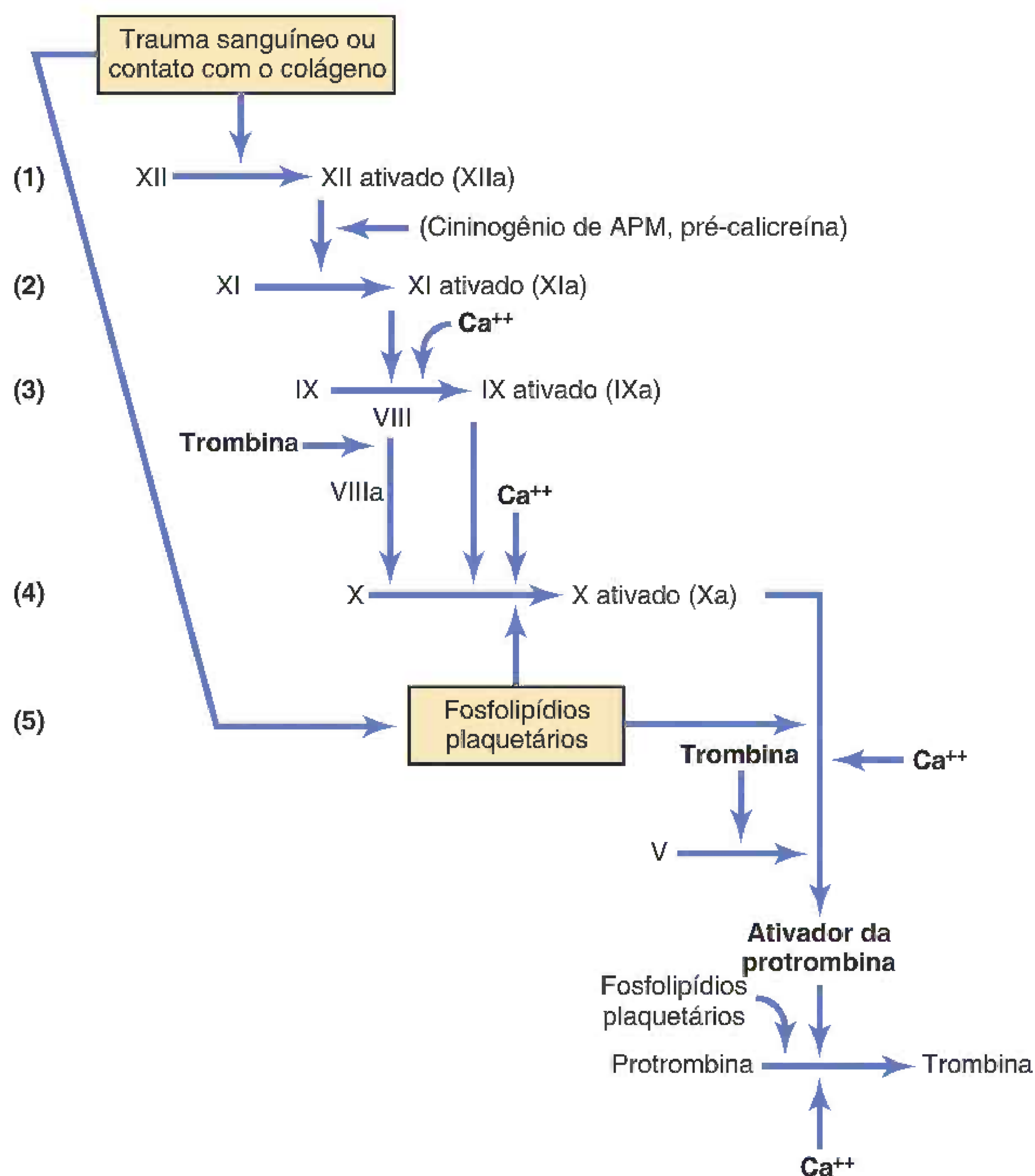



**Figura 36-4** Via intrínseca para o desencadeamento da coagulação sanguínea.

formar o complexo *ativador da protrombina*. O ativador da protrombina por sua vez desencadeia, em questão de segundos, a clivagem da protrombina para formar trombina, iniciando a etapa final do processo da coagulação descrito antes.

### Função dos Íons Cálcio nas Vias Intrínseca e Extrínseca

Exceto pelas duas primeiras etapas da via intrínseca, os íons cálcio são necessários para a promoção ou para a aceleração de todas as reações da coagulação sanguínea. Por consequência, na ausência de íons cálcio, a coagulação sanguínea não ocorre por qualquer das vias.

No corpo vivo, a concentração de íons cálcio raramente cai até níveis significativos que afetem a cinética da coagulação sanguínea. Mas quando o sangue é removido da pessoa, pode-se evitar sua coagulação pela redução dos níveis de íon cálcio, até valores abaixo do limiar para a coagulação pela desionização do cálcio, fazendo-o reagir com substâncias, como o *íon citrato*, ou pela precipitação do cálcio com o uso de substâncias, como o *íon oxalato*.

### Interação entre as Vias Extrínseca e Intrínseca — Resumo do Desencadeamento da Coagulação Sanguínea

Está claro pelos esquemas dos sistemas intrínseco e extrínseco, que, após a ruptura do vaso sanguíneo, a coagulação ocorre de forma simultânea pelas duas vias ao mesmo tempo. O fator tecidual desencadeia a via extrínseca, enquanto o contato do Fator XII e das plaquetas com o colágeno na parede vascular desencadeia a via intrínseca.

Diferença especialmente importante entre as vias extrínseca e intrínseca é que a *via extrínseca* pode ser explosiva; uma vez iniciada, sua velocidade até a formação do coágulo final só é limitada pela quantidade de fator tecidual liberado pelos tecidos traumatizados e pelas quantidades dos Fatores X, VII e V no sangue. Com trauma tecidual grave, a coagulação pode ocorrer em 15 segundos. A via intrínseca prossegue muito mais lentamente, em geral necessitando de 1 a 6 minutos para causar a coagulação.

## Prevenção da Coagulação Sanguínea no Sistema Vascular Normal — Anticoagulantes Intravasculares

**Fatores da Superfície Endotelial.** Provavelmente, os fatores mais importantes para a prevenção da coagulação no sistema vascular normal são: (1) a *uniformidade* (*smoothness*) da superfície das células endoteliais, impedindo a ativação por contato do sistema intrínseco da coagulação; (2) a camada do *glicocálice* do endotélio (glicocálice é mucopolissacarídeo adsorvido às superfícies das células endoteliais), que repele os fatores da coagulação e as plaquetas, impedindo assim a ativação da coagulação; e (3) a proteína ligada à membrana endotelial, *trombomodulina* que liga a trombina. A ligação da trombina com a trombomodulina não apenas lentifica o processo de coagulação pela remoção da trombina mas também o complexo trombomodulina-trombina ativa a proteína plasmática, a *proteína C*, que atua como anticoagulante ao *inativar* os Fatores V e VIII ativados.

Quando a parede endotelial é lesada, sua uniformidade e sua camada de glicocálice-trombomodulina são perdidas, ativando o Fator XII e as plaquetas, iniciando assim a via intrínseca da coagulação. Se o Fator XII e as plaquetas entram em contato com o colágeno subendotelial, a ativação é ainda mais intensa.

**Ação Antitrombina da Fibrina e da Antitrombina III.** Entre os mais importantes *anticoagulantes* presentes no sangue, encontram-se os que removem as trombinas do organismo. Os mais potentes desses agentes de remoção são (1) as *fibras de fibrina*, formadas durante o processo de coagulação, e (2) a alfa-globulina, chamada *antitrombina III* ou *cofator antitrombina-heparina*.

Enquanto o coágulo está sendo formado, aproximadamente 85% a 90% da trombina formada pela protrombina ficam adsorvidos às fibras de fibrina que estão se desenvolvendo. Isso ajuda a impedir a disseminação da trombina para o restante do sangue e, portanto, previne o crescimento excessivo do coágulo.

A trombina, que não é adsorvida nas fibras de fibrina, logo se combina com a antitrombina III que bloqueia ainda mais o efeito da trombina sobre o fibrinogênio, além de também inativar a própria trombina durante os próximos 12 a 20 minutos.

**Heparina.** A heparina é outro potente anticoagulante, mas sua concentração no sangue normalmente é baixa, de modo que somente em condições fisiológicas especiais a heparina exerce efeitos anticoagulantes significativos. Entretanto, a heparina é muito utilizada como agente farmacológico na prática médica em concentrações muito mais elevadas para a prevenção da coagulação intravascular.

A heparina é polissacarídeo conjugado com forte carga negativa. Por si própria, tem pouca ou nenhuma propriedade anticoagulante, mas quando se combina com a antitrombina III a eficácia da antitrombina para a remoção de trombina aumenta por 100 a 1.000 vezes e, dessa forma, ela atua como anticoagulante. Assim, em presença de heparina em excesso, a remoção da trombina livre do sangue circulante pela antitrombina III é quase instantânea.

O complexo heparina-antitrombina III remove vários outros fatores ativados da coagulação além da trombina, aumentando ainda mais a eficácia da anticoagulação. Os outros fatores incluem os Fatores XII, XI, X e IX ativados.

A heparina é produzida por várias células diferentes do corpo, mas quantidades particularmente grandes são formadas pelos *mastócitos* basofílicos localizados no tecido conjuntivo pericapilar de todo o corpo. Essas células secretam continuamente pequena quantidade de

heparina que se difunde para o sistema circulatório. Os *basófilos* do sangue que são funcionalmente quase idênticos aos mastócitos liberam pequena quantidade de heparina no plasma.

Os mastócitos são abundantes nos tecidos que circundam os capilares dos pulmões, e, em menor grau, os capilares do fígado. É fácil compreender por que grandes quantidades de heparina são necessárias nessas áreas, pois os capilares dos pulmões e do fígado recebem muitos coágulos embólicos formados lentamente no sangue venoso; a formação de quantidade suficiente de heparina impede o crescimento mais acentuado desses coágulos.

## Lise dos Coágulos Sanguíneos — Plasmina

As proteínas do plasma contêm uma euglobulina, chamada *plasminogênio* (ou *pró-fibrinolisina*) que quando ativada se transforma na substância chamada *plasmina* (ou *fibrinolisina*). A plasmina é enzima proteolítica semelhante à tripsina, a enzima digestiva proteolítica mais importante da secreção pancreática. A plasmina digere as fibras de fibrina e algumas outras proteínas coagulantes, como o fibrinogênio, o Fator V, o Fator VIII, a protrombina e o Fator XII. Assim, sempre que a plasmina é formada, ela pode causar a lise do coágulo, pela destruição de muitos dos fatores da coagulação, podendo algumas vezes causar a hipocoagulabilidade do sangue.

**Ativação do Plasminogênio para Formar a Plasmina: Lise dos Coágulos.** Quando o coágulo é formado, grande quantidade de plasminogênio fica retida no coágulo junto com outras proteínas do plasma. O plasminogênio não vai se transformar em plasmina ou causar lise do coágulo até que seja ativado. Os tecidos lesados e o endotélio vascular liberam lentamente ativador potente, chamado *ativador do plasminogênio tecidual* (AP-t) que, alguns dias mais tarde depois que o coágulo interrompeu o sangramento, eventualmente converte o plasminogênio em plasmina, que, por sua vez, remove os restos inúteis do coágulo sanguíneo. De fato, muitos pequenos vasos sanguíneos, nos quais o fluxo sanguíneo fica bloqueado por coágulos, são reabertos por esse mecanismo. Consequentemente, função especialmente importante do sistema da plasmina é a de remover diminutos coágulos de milhões de diminutos vasos periféricos que possivelmente ficariam ocluídos em locais onde não existiria outra possibilidade de desobstrução.

# Condições Que Causam Sangramento Excessivo em Humanos

O sangramento excessivo pode resultar da deficiência de qualquer um dos fatores da coagulação do sangue. Três tipos particulares de tendência ao sangramento, estudados exaustivamente, são discutidos neste capítulo: sangramento causado (1) pela deficiência de vitamina K, (2) a hemofilia e (3) a trombocitopenia (deficiência de plaquetas).

## Diminuição dos Níveis de Protrombina, Fator VII, Fator IX e Fator X Causada pela Deficiência de Vitamina K

Com poucas exceções, quase todos os fatores da coagulação do sangue são formados no fígado. Portanto, doenças do fígado, como *hepatite, cirrose* e *atrofia amarela aguda*, podem algumas vezes deprimir o sistema de coagulação de forma tão intensa que o paciente desenvolve grave tendência ao sangramento.

Outra causa para a reduzida formação dos fatores de coagulação pelo fígado é a deficiência de vitamina K. Essa vitamina é fator essencial para a carboxilase hepática que adiciona um grupo carboxila a radicais de ácido glutâmico a cinco dos fatores importantes da coagulação: *protrombina, Fator VII, Fator IX, Fator X* e *proteína C*. Ao adicionar o grupamento carboxila a radicais de ácido glutâmico nos fatores da coagulação imaturos, a vitamina K é oxidada, ficando inativa. Outra enzima, a *redutase epóxica da vitamina K-complexo 1 (VKOR c1)*, reduz a vitamina K de volta à sua forma ativa.

Na ausência de vitamina K ativa, a insuficiência subsequente destes fatores de coagulação no sangue pode levar a tendências hemorrágicas graves.

A vitamina K é continuamente sintetizada no trato intestinal por bactérias, de modo que a deficiência de vitamina K só raramente ocorre na pessoa normal como o resultado da falta de vitamina K na dieta (exceto em neonatos, antes que sua flora intestinal se estabeleça). Entretanto, em presença de doença gastrointestinal, a deficiência de vitamina K ocorre em geral como resultado da disabsorção de gorduras pelo trato gastrointestinal. O motivo é que a vitamina K é lipossolúvel e comumente é absorvida para o sangue, junto com outros lipídios.

Uma das causas mais prevalentes da deficiência de vitamina K é a falha do fígado de secretar bile no trato gastrointestinal (o que ocorre como resultado da obstrução dos ductos biliares, ou como o resultado de doença hepática). A ausência de bile impede a digestão e a absorção adequadas de gorduras e, portanto, também deprime a absorção de vitamina K. Assim, a doença hepática causa diminuição da produção de protrombina e de outros fatores da coagulação, tanto pela disabsorção da vitamina K, quanto pela doença das células hepáticas. Por esse motivo, a vitamina K é injetada em todos os pacientes cirúrgicos com doença hepática ou com ductos biliares obstruídos, antes do procedimento cirúrgico. Ordinariamente, a vitamina K é administrada ao paciente com deficiência, entre 4 e 8 horas antes da cirurgia, e, se as células parenquimatosas do fígado apresentarem pelo menos a metade de sua função, quantidades suficientes de fatores da coagulação serão produzidas para a prevenção de sangramento excessivo durante a cirurgia.

## Hemofilia

A hemofilia é doença hemorrágica que ocorre quase exclusivamente em homens. Em 85% dos casos, ela é causada por *anormalidade ou deficiência do Fator VIII*; esse

tipo de hemofilia é chamado de *hemofilia A* ou *hemofilia clássica*. Aproximadamente, um em cada 10.000 homens, nos Estados Unidos, é portador de hemofilia clássica. Em outros 15% dos pacientes com hemofilia, a tendência ao sangramento é causada por deficiência do Fator IX. Esses dois fatores são geneticamente transmitidos por meio do cromossomo feminino. Portanto, quase nunca se encontra mulher com hemofilia porque pelo menos um de seus dois cromossomos X apresenta os genes apropriados. Se um de seus cromossomos X for deficiente, ela será *carreadora de hemofilia*, transmitindo a doença para a metade de seus descendentes do sexo masculino, e o estado de carreadora, para a metade de seus descendentes do sexo feminino.

O traço hemorrágico na hemofilia pode ter graus variados de gravidade, dependendo do caráter da deficiência genética. Em geral, não ocorre sangramento, exceto após trauma, mas em alguns pacientes o grau de trauma necessário para causar sangramento prolongado e grave, pode ser tão leve que o trauma só raramente é notado pelo paciente. Por exemplo, o sangramento pode durar dias após a extração de um dente.

O Fator VIII tem dois componentes ativos, o componente grande, com peso molecular de milhões, e o componente menor, com peso molecular de aproximadamente 230.000. O componente menor é o mais importante para a via intrínseca, para a coagulação, e a deficiência dessa parte do Fator VIII é a causa da hemofilia clássica. Outra doença hemorrágica com características pouco diferentes chamada doença de von Willebrand resulta da ausência do componente maior.

Quando a pessoa com hemofilia clássica experiencia sangramento prolongado e grave, a única terapia verdadeiramente eficaz é a injeção de Fator VIII purificado. O custo do Fator VIII é alto e sua disponibilidade é limitada por só poder ser obtido do sangue humano e apenas em quantidades extremamente pequenas. Todavia, a produção e o uso crescentes do Fator VIII recombinante farão com que esse tratamento fique disponível e para maior número de pacientes com hemofilia clássica.

### Trombocitopenia

Trombocitopenia significa a presença de concentrações muito baixas de plaquetas no sangue circulante. Pessoas com trombocitopenia apresentam tendência hemorrágica, como os hemofílicos, exceto pelo fato de que o sangramento ocorre em geral em muitas vênulas diminutas ou em capilares em vez de ocorrer nos grandes vasos, como na hemofilia. Como resultado, ocorrem várias pequenas hemorragias puntiformes em todos os tecidos do corpo. A pele dessa pessoa apresenta várias manchas arroxeadas, dando à doença o nome de *púrpura trombocitopênica*. Como dito acima, as plaquetas são especialmente importantes para o reparo de diminutas rupturas nos capilares e em outros vasos pequenos.

Ordinariamente, o sangramento não vai ocorrer antes que a concentração de plaquetas caia abaixo de 50.000/μL, em vez dos níveis normais de 150.000 a 300.000. Níveis abaixo de 10.000/μL frequentemente são fatais.

Mesmo sem a realização de exames específicos para a determinação da concentração plasmática de plaquetas, algumas vezes pode-se suspeitar da existência de trombocitopenia se o sangue da pessoa não se retrai porque, como destacado acima, a retração do coágulo normalmente depende da liberação de vários fatores da coagulação pelo grande número de plaquetas retidas na rede de fibrina do coágulo.

A maioria das pessoas com trombocitopenia tem a doença conhecida como *trombocitopenia idiopática* que significa trombocitopenia de causa desconhecida. Na maioria dessas pessoas, descobriu-se que por motivos desconhecidos são formados anticorpos específicos que reagem com as plaquetas, destruindo-as. Interrupção dos sangramentos, durante 1 a 4 dias, pode ser produzida no paciente com trombocitopenia por *transfusões de sangue total fresco* que contenham grande número de plaquetas. Além disso, a *esplenectomia* é com frequência útil levando, algumas vezes, à cura quase completa, pois o baço remove grandes quantidades de plaquetas do sangue.

## Condições Tromboembólicas no Ser Humano

**Trombos e Êmbolos.** Um coágulo anormal que se desenvolva no vaso sanguíneo é chamado *trombo*. Após o desenvolvimento do trombo, o fluxo contínuo do sangue que passa pelo coágulo provavelmente vai soltá-lo e causar seu escoamento pelo sangue; esses coágulos que circulam livremente são conhecidos como *êmbolos*. Além disso, os êmbolos, originados em grandes artérias ou no lado esquerdo do coração, podem circular para a periferia e ocluir artérias ou arteríolas no cérebro, nos rins e em outros locais. Os êmbolos originados no sistema venoso ou no lado direito do coração geralmente fluem para os pulmões e causam embolia arterial pulmonar.

**Causa das Condições Tromboembólicas.** As causas das condições tromboembólicas no ser humano geralmente são duas: (1) qualquer *superfície endotelial áspera de um vaso* — como a causada pela arteriosclerose, infecção ou trauma — provavelmente desencadeará o processo de coagulação. (2) O sangue, em geral, coagula *quando flui muito lentamente* pelos vasos sanguíneos, onde pequenas quantidades de trombina e outros pró-coagulantes sempre estão sendo formados.

**Uso do AP-t no Tratamento dos Coágulos Intravasculares.** Já é possível a fabricação do AP-t (ativador do plasminogênio tecidual) pela engenharia genética. Quando liberado diretamente em área trombosada por cateter é eficiente na ativação do plasminogênio em plasmina que, por sua vez, pode dissolver alguns coágulos intravasculares. Por exemplo, se for utilizado durante a primeira hora ou após oclusão trombótica de uma artéria coronária, o coração é com frequência poupado de dano mais sério.

### Trombose Venosa Femoral e Embolia Pulmonar Maciça

Como a coagulação quase sempre ocorre quando o fluxo sanguíneo é bloqueado durante muitas horas em qualquer vaso do corpo, a imobilidade do paciente confinado ao leito, somada à prática de apoiar os joelhos sobre almofadas, com frequência causa coagulação intravascular devida à estase sanguínea em uma ou mais veias da perna. A seguir, o coágulo cresce, principalmente, na direção do sangue que se move lentamente, algumas vezes crescendo por todo o comprimento da veia da perna e podendo chegar até a veia ilíaca comum e veia cava inferior. Então, na proporção de 1 para 10, grande parte do coágulo se solta da parede do vaso e circula livremente com o sangue venoso, pelo lado direito do coração e das artérias pulmonares, causando bloqueio maciço dessas artérias, a conhecida *embolia pulmonar maciça*. Se o coágulo for suficientemente grande para ocluir as duas artérias pulmonares ao mesmo tempo, a morte é imediata. Na oclusão de apenas uma das artérias, a morte pode não ocorrer, ou a embolia pode levar à morte em questão de horas ou dias devido ao maior crescimento do coágulo dentro dos vasos pulmonares. Novamente a terapia com AP-t pode salvar a vida.

### Coagulação Intravascular Disseminada

Ocasionalmente, o mecanismo de coagulação é ativado em áreas disseminadas da circulação, dando origem à condição chamada *coagulação intravascular disseminada*. Esse processo com frequência resulta da presença de grande quantidade de tecido traumatizado ou necrótico no corpo, liberando grande quantidade de fator tecidual no sangue. Frequentemente, os coágulos são pequenos mas numerosos, e obstruem grande parte dos pequenos vasos periféricos. Isso ocorre especialmente em pacientes com septicemia disseminada, nos quais as bactérias circulantes ou as toxinas bacterianas — especialmente, as *endotoxinas* — ativam os mecanismos da coagulação. A obstrução dos vasos periféricos diminui de modo acentuado a oferta de oxigênio e outros nutrientes para os tecidos — situação que desencadeia ou exacerba o choque circulatório. Essa é a razão principal pela qual o *choque septicêmico* é letal, em mais de 85% dos pacientes.

Efeito peculiar da coagulação intravascular disseminada é que o paciente nessa situação começa a sangrar. Esse sangramento é explicado pela remoção de vários dos fatores da coagulação causada pela coagulação disseminada, fazendo com que poucos pró-coagulantes permaneçam na circulação, sendo insuficientes para a hemostasia normal do sangue circulante.

## Anticoagulantes para Uso Clínico

Em algumas condições tromboembólicas, é desejável retardo no processo de coagulação. Vários anticoagulantes foram desenvolvidos para esse propósito. Os mais utilizados na clínica são a *heparina* e os *cumarínicos*.

### Heparina como Anticoagulante Intravenoso

A heparina comercial é extraída de vários tecidos animais diferentes e preparada em forma quase pura. A injeção de quantidades relativamente pequenas, de aproximadamente 0,5 a 1 mg/kg do peso corporal, faz com que o tempo de coagulação sanguínea aumente do valor normal de 6 minutos para 30 ou mais minutos. Além disso, essa variação do tempo de coagulação ocorre instantaneamente impedindo de imediato ou diminuindo a continuidade do desenvolvimento da condição tromboembólica.

A ação da heparina dura cerca de 1,5 a 4 horas. A heparina injetada é destruída pela enzima no sangue, conhecida como *heparinase*.

### Cumarínicos como Anticoagulantes

Quando um cumarínico como o *varfarin* é dado ao paciente, a quantidade de protrombina e dos Fatores VII, IX, e X, todos formados no fígado, começa a diminuir. O varfarin produz esse efeito ao inibir a enzima *redutase epóxica K-complexo 1 (VKOR c1)*. Como discutido antes, essa enzima converte a forma oxidase da vitamina K à sua forma reduzida que é ativa. Ao inibir a VKOR c1, o varfarin reduz a disponibilidade da forma ativa da vitamina K nos tecidos. Quando isso ocorre, os fatores da coagulação deixam de ser carboxilados, ficando biologicamente inativos. Durante os dias seguintes, os fatores da coagulação ativos nos reservatórios corporais são degradados e substituídos por fatores inativos. Embora os fatores da coagulação continuem a ser produzidos, eles têm atividade coagulante muito reduzida.

Após a administração de dose efetiva de varfarin, a atividade anticoagulante do sangue diminui para cerca de 50% da normal após 12 horas, e para cerca de 20% da normal após 24 horas. Em outras palavras, o processo de coagulação não é bloqueado imediatamente, mas deve esperar pela degradação da protrombina ativa e dos outros fatores da coagulação afetados que já estão presentes no plasma. A coagulação normal retorna em geral entre 1 e 3 dias após a suspensão da terapia com cumarínicos.

### Prevenção da Coagulação Sanguínea Fora do Corpo

Embora o sangue removido do corpo e colocado em tubo de ensaio de vidro coagule, normalmente dentro de cerca de 6 minutos o sangue coletado em *bolsas siliconizadas* não coagula antes de 1 hora ou mais. O motivo para essa diferença de tempo é que a preparação das superfícies das bolsas com silicone impede a ativação pelo contato das plaquetas e do Fator XII, os dois principais fatores que desencadeiam o mecanismo intrínseco da coagulação. Inversamente, os recipientes de vidro não tratado permitem a ativação por contato das plaquetas e do Fator XII com o rápido desenvolvimento de coágulos.

A *heparina* pode ser utilizada para a prevenção da coagulação do sangue fora do corpo, da mesma forma como é utilizada no corpo. A heparina é especialmente útil em procedimentos cirúrgicos, nos quais o sangue deve passar

por máquina coração-pulmão ou por rim artificial, circulando de volta para a pessoa.

Diversas substâncias que *diminuem a concentração dos íons cálcio* no sangue também podem ser utilizadas para a prevenção da coagulação do sangue *fora* do corpo. Por exemplo, composto solúvel de *oxalato*, misturado em pequenas quantidades com amostra de sangue, causa precipitação de oxalato de cálcio do plasma, diminuindo a concentração do íon cálcio até o ponto que leve ao bloqueio da coagulação.

Qualquer substância que desioniza o cálcio sanguíneo impedirá a coagulação. O *íon citrato* com carga negativa é especialmente valioso para esse propósito quando misturado ao sangue na forma de *citrato de sódio, de amônia* ou *de citrato de potássio*. O íon citrato se combina com o cálcio no sangue gerando composto de cálcio não ionizado, e a falta de cálcio *iônico* impede a coagulação. Os anticoagulantes citratados apresentam vantagem importante sobre os anticoagulantes oxalatados, pois o oxalato é tóxico ao organismo, enquanto quantidades moderadas de citrato podem ser injetadas por via intravenosa. Após a injeção, o íon citrato é removido do sangue em minutos pelo fígado, sendo polimerizado na glicose ou metabolizado diretamente para a produção de energia. Consequentemente, 500 mililitros de sangue que ficaram incoaguláveis pela presença de citrato podem ordinariamente ser transfundidos para o receptor, em alguns minutos, sem grandes consequências. Mas em presença de doença hepática ou se grandes quantidades de sangue ou plasma com citrato forem administradas, muito rapidamente (em frações de minuto) o íon citrato pode não ser removido com a velocidade necessária, e o citrato pode nessas condições deprimir muito o nível de íons cálcio no sangue, o que pode levar à tetania e à morte por convulsões.

## Testes de Coagulação Sanguínea

### Tempo de Sangramento

Quando instrumento pontiagudo é utilizado para perfurar a ponta do dedo ou o lóbulo da orelha, o sangramento em geral dura entre 1 e 6 minutos. O tempo depende, em grande parte da profundidade da incisão e do grau de hiperemia no dedo ou no lóbulo da orelha no momento do teste. A ausência de qualquer um dos fatores da coagulação pode prolongar o tempo de sangramento, mas esse tempo está de forma especial prolongado na ausência de plaquetas.

### Tempo de Coagulação

Muitos métodos foram criados para a determinação dos tempos de coagulação do sangue. O mais utilizado é feito pela coleta de sangue em tubo de ensaio de vidro quimicamente limpo, e sacudindo-se a ponta do tubo para frente e para trás a cada 30 segundos até que o sangue tenha coagulado. Por esse método, o tempo normal de coagulação é de 6 a 10 minutos. Procedimentos que utilizam vários tubos de ensaio também foram criados para a determinação mais precisa do tempo de coagulação.

Infelizmente o tempo de coagulação varia muito, dependendo do método utilizado para sua medida, de modo que esse teste não é mais utilizado em muitos serviços. Em vez dele é feita a dosagem dos próprios fatores da coagulação por sofisticados procedimentos químicos.

### Tempo de Protrombina e Proporção Normalizada Internacional

O tempo de protrombina dá uma indicação da concentração de protrombina no sangue. A Figura 36-5 mostra a relação da concentração de protrombina com o tempo de protrombina. O método para a determinação do tempo de protrombina é o seguinte.

O sangue removido do paciente é imediatamente oxalatado, de modo que a protrombina não possa se transformar em trombina. A seguir, grandes quantidades de íons cálcio e de fator tecidual são rapidamente misturadas ao sangue oxalatado. O excesso de íons cálcio anula o efeito do oxalato, e o fator tecidual ativa a reação protrombina-trombina por meio da via extrínseca da coagulação. O tempo necessário para a coagulação é conhecido como *tempo de protrombina*. A *duração desse tempo* é determinada principalmente pela concentração de protrombina. O tempo de protrombina normal é de cerca de 12 segundos. Em cada laboratório, curva padrão, relacionando a concentração de protrombina com o tempo de protrombina, como a mostrada na Figura 36-5, é traçada para o método utilizado, de modo que a protrombina no sangue possa ser quantificada.

Os valores obtidos para o tempo de protrombina podem variar muito, mesmo em uma mesma pessoa, se ocorrerem diferenças na atividade do fator tecidual e no sistema analítico usado para realizar essa medida. O fator

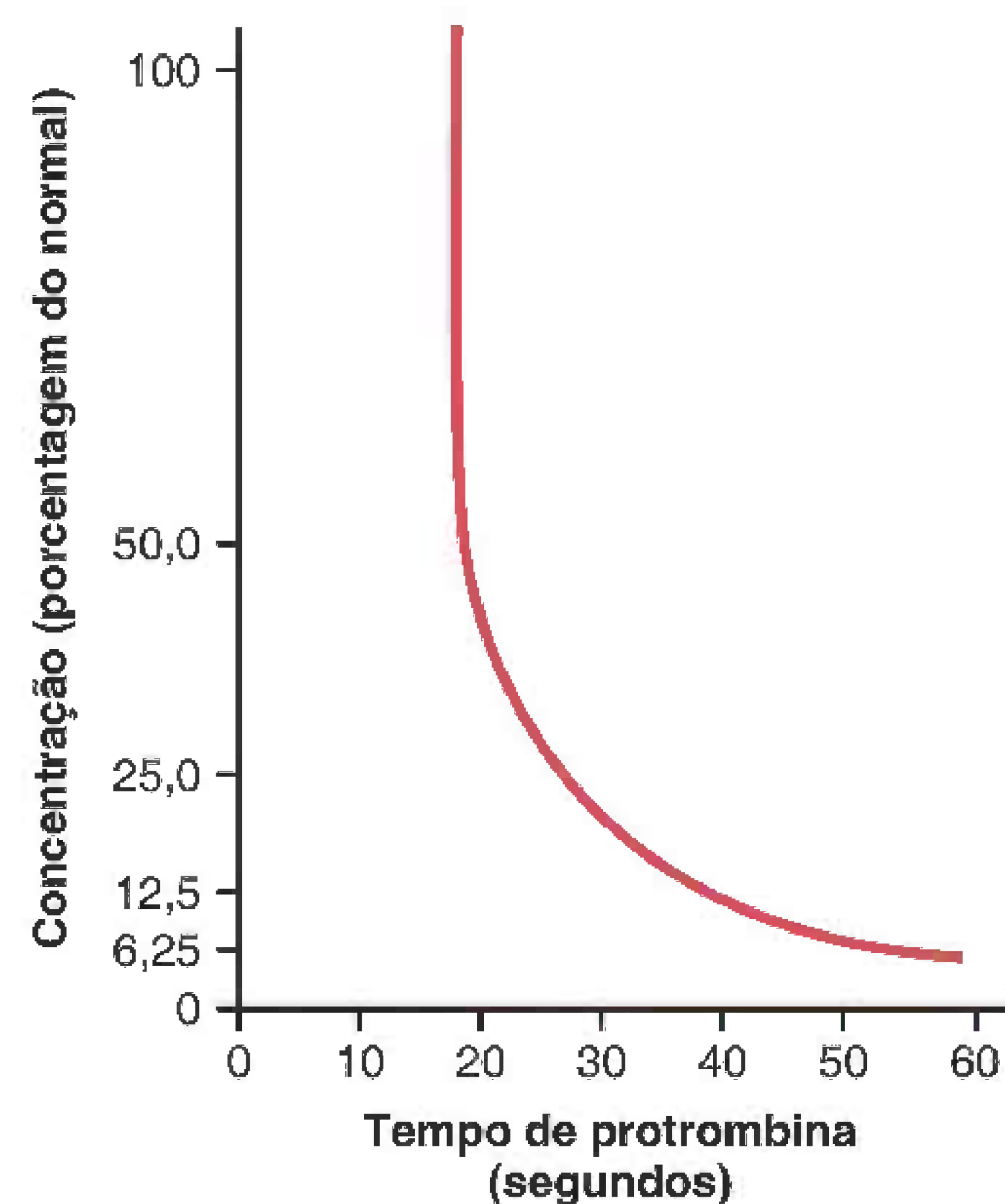



**Figura 36-5** Relação da concentração de protrombina no sangue com o "tempo de protrombina".

tecidual é isolado de tecidos humanos como o placentário, e diferentes amostras podem apresentar níveis distintos de atividade. A proporção normalizada internacional (PNI = INR) foi desenvolvida como meio de padronizar as medidas do empo de protrombina. Para cada amostra de fator tecidual o produtor estabelece um índice internacional de sensibilidade (IIS = ISI), indicativo da atividade do fator tecidual, em relação a uma amostra padrão. O IIS (= ISI) varia entre 1,0 e 2,0. O PNI é a proporção entre o tempo de protrombina da pessoa e o da amostra de controle nornal elevado à potência do IIS (= ISI).

$$INR = \left(\frac{PT_{teste}}{PT_{normal}}\right)^{ISI}$$

A faixa normal de variação do PNI fica entre 0,9 e 1,3. Nível alto do PNI (por exemplo, 4 ou 5) indica alto risco de sangramento, enqunato o baixo PNI sugere a existência de coágulo. Os pacientes, sob tratamento com varfarina tem, usualmente, PNI entre 2,0 e 3,0.

Testes semelhantes ao do tempo de protrombina foram criados para determinar as quantidades de outros fatores da coagulação do sangue. Em cada um desses testes, excessos de íons cálcio e de todos os outros fatores, *além do fator que está sendo testado*, são acrescentados ao sangue oxalatado de uma só vez. A seguir, o tempo necessário para a coagulação é determinado da mesma forma utilizada para o tempo de protrombina. Se o fator testado for deficiente, o tempo de coagulação será prolongado. O tempo pode ser utilizado para quantificar a concentração do fator.

## Referências


Andrews RK, Berndt MC: Platelet adhesion: a game of catch and release, *J Clin Invest* 118:3009, 2008.

Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability, *J Clin Invest* 115:3385, 2005.

Crawley JT, Lane DA: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:233, 2008.

Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation, *N Engl J Med* 359:938, 2008.

Gailani D, Renné T: Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2507, 2007.

Jennings LK: Role of platelets in atherothrombosis, *Am J Cardiol* 103(3 Suppl):4A, 2009.

Koreth R, Weinert C, Weisdorf DJ, et al: Measurement of bleeding severity: a critical review, *Transfusion* 44:605, 2004.

Nachman RL, Rafii S: Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall, *N Engl J Med* 359:1261, 2008.

Pabinger I, Ay C: Biomarkers and venous thromboembolism, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:332, 2009.

Rijken DC, Lijnen HR: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system, *J Thromb Haemost* 7:4, 2009.

Schmaier AH: The elusive physiologic role of Factor XII, *J Clin Invest* 118:3006, 2008.

Smyth SS, Woulfe DS, Weitz JI, et al: 2008 Platelet Colloquium Participants. G-protein-coupled receptors as signaling targets for antiplatelet therapy, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29:449, 2009.

Tapson VF: Acute pulmonary embolism, *N Engl J Med* 358:1037, 2008.

Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope, *BMJ* 327:974, 2003.

Tsai HM: Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura, *J Am Soc Nephrol* 14:1072, 2003.

Tsai HM: Platelet activation and the formation of the platelet plug: deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:388, 2003.

VandenDriessche T, Collen D, Chuah MK: Gene therapy for the hemophilias, *J Thromb Haemost* 1:1550, 2003.

UNIDADE

# VII

# Respiração


**37.** Ventilação Pulmonar

**38.** Circulação Pulmonar, Edema Pulmonar, Líquido Pleural

**39.** Princípios Físicos da Troca Gasosa; Difusão de Oxigênio e Dióxido de Carbono Através da Membrana Respiratória

**40.** Transporte de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Sangue e nos Líquidos Teciduais

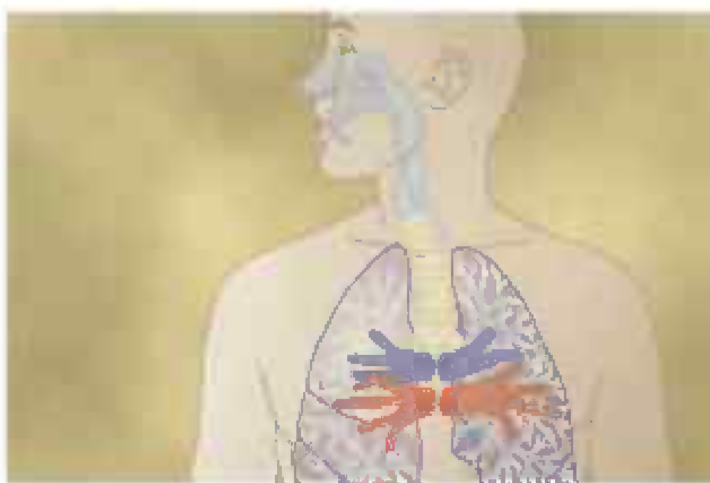
**41.** Regulação da Respiração

**42.** Insuficiência Respiratória — Fisiopatologia, Diagnóstico, Terapia com Oxigênio

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 37

# Ventilação Pulmonar



A respiração provê oxigênio aos tecidos e remove o dióxido de carbono. A fim de alcançar tais objetivos, a respiração pode ser dividida em quatro funções principais: (1) *ventilação pulmonar*, que significa o influxo e o efluxo de ar entre a atmosfera e os alvéolos pulmonares; (2) *difusão de oxigênio e dióxido de carbono entre os alvéolos e o sangue*; (3) *transporte de oxigênio* e *dióxido de carbono* no *sangue e nos líquidos corporais* e suas trocas com as células de todos os tecidos do corpo; e (4) *regulação da ventilação* e outros aspectos da respiração. Este capítulo contém discussão sobre a ventilação pulmonar, e os cinco capítulos subsequentes cobrirão as outras funções respiratórias, mais a fisiologia das anormalidades respiratórias especiais.

## Mecânica da Ventilação Pulmonar

### Músculos que Produzem a Expansão e a Contração Pulmonares

Os pulmões podem ser expandidos e contraídos por duas maneiras: (1) por movimentos de subida e descida do diafragma para aumentar ou diminuir a cavidade torácica e (2) pela elevação e depressão das costelas para aumentar e diminuir o diâmetro anteroposterior da cavidade torácica. A Figura 37-1 mostra esses dois métodos.

A respiração tranquila normal é realizada quase inteiramente pelo primeiro método, isto é, pelos movimentos do diafragma. Durante a inspiração, a contração diafragmática puxa as superfícies inferiores dos pulmões para baixo. Depois, durante a expiração, o diafragma simplesmente relaxa, e a *retração elástica* dos pulmões, da parede torácica e das estruturas abdominais comprime os pulmões e expele o ar. Durante a respiração vigorosa, no entanto, as forças elásticas não são poderosas o suficiente para produzir a rápida expiração necessária; assim, força extra é obtida, principalmente, pela contração da *musculatura abdominal*, que empurra o conteúdo abdominal para cima, contra a parte inferior do diafragma, comprimindo, dessa maneira, os pulmões.

O segundo método para expansão dos pulmões é elevar a caixa torácica. Isso expande os pulmões porque, na posição de repouso natural, as costelas se inclinam para baixo, como mostrado no lado esquerdo da Figura 37-1, possibilitando, desta forma, que o esterno recue em direção à coluna vertebral. Quando a caixa torácica é elevada, no entanto, as costelas se projetam quase diretamente para frente, fazendo com que o esterno também se mova anteriormente para longe da coluna, aumentando o diâmetro anteroposterior do tórax por cerca de 20% durante a inspiração máxima, em comparação com a expiração. Portanto, todos os músculos que elevam a caixa torácica são classificados como músculos da inspiração, e os que deprimem a caixa torácica são classificados como músculos da expiração. Os músculos mais importantes que elevam a caixa torácica são os *intercostais externos*, mas outros que auxiliam são (1) músculos *esternocleidomastóideos*, que elevam o esterno; (2) *serráteis anteriores*, que elevam muitas costelas; e (3) *escalenos*, que elevam as duas primeiras costelas.

Os músculos que puxam a caixa torácica para baixo, durante a expiração, são principalmente o (1) *reto abdominal*, que exerce o efeito poderoso de puxar para baixo as costelas inferiores, ao mesmo tempo em que, em conjunto com outros músculos abdominais, também comprime o conteúdo abdominal para cima contra o diafragma e (2) os *intercostais internos*.

A Figura 37-1 também mostra o mecanismo pelo qual os intercostais externos e internos agem produzindo a inspiração e a expiração. Do lado esquerdo, as costelas durante a expiração estão anguladas para baixo, e os intercostais externos estão alongados anterior e inferiormente. Conforme eles se contraem, puxam as costelas superiores para frente com relação às inferiores, o que causa mecanismo de alavanca nas costelas, para as levantar, produzindo inspiração. Os intercostais internos funcionam exatamente de modo oposto, atuando como músculos expiratórios, porque se angulam entre as costelas, na direção contrária, e produzem a alavanca oposta.

### Pressões que Causam o Movimento do Ar para dentro e para fora dos Pulmões

Os pulmões são estruturas elásticas que colapsam, como um balão, e expele todo o ar pela traqueia, toda vez que

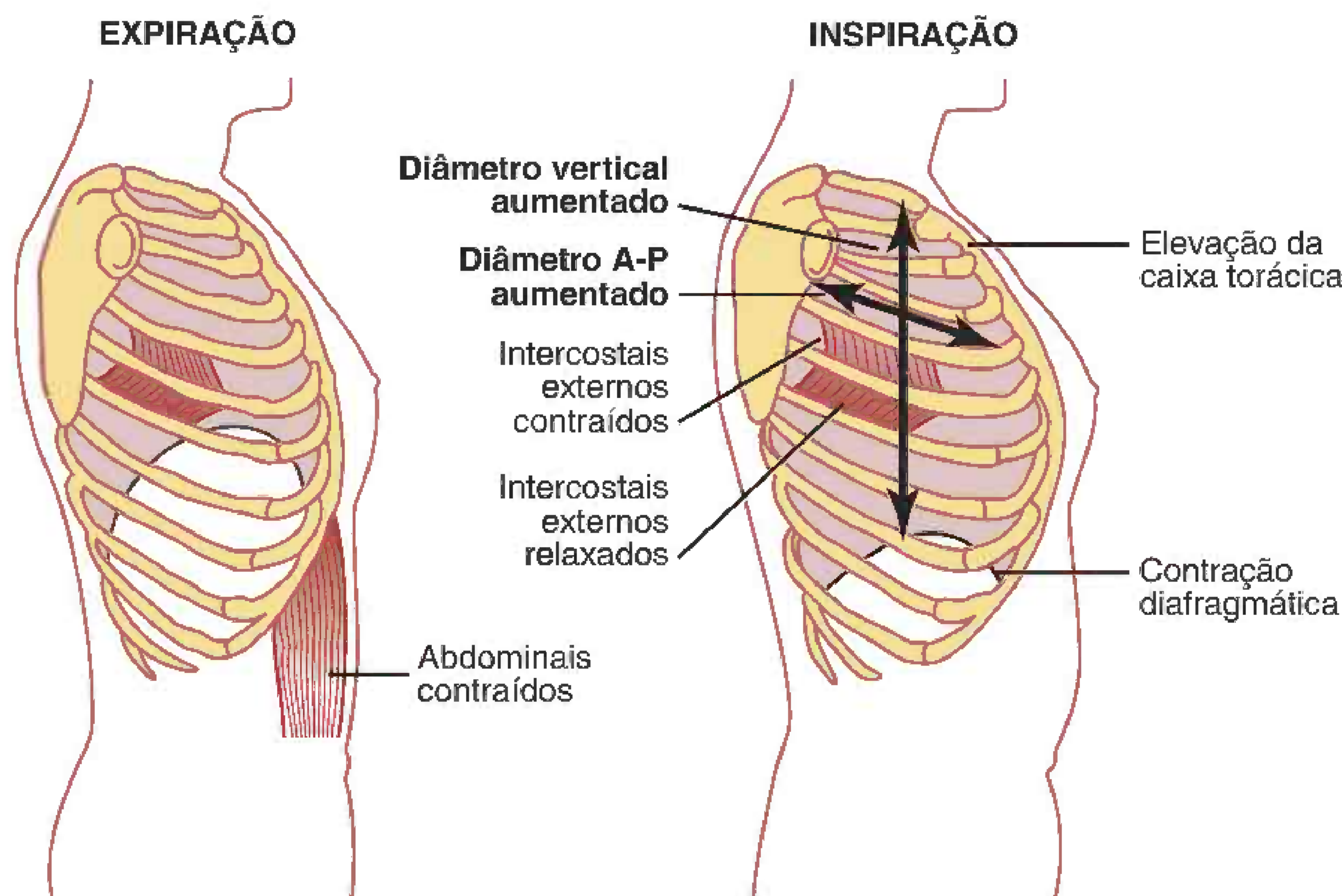



**Figura 37-1** Contração e expansão da caixa torácica durante a expiração e a inspiração, mostrando a contração diafragmática, a função dos músculos intercostais e a elevação e a depressão da caixa torácica.

não existe força para mantê-lo inflado. Também não existem conexões entre os pulmões e as paredes da caixa torácica, exceto onde ele está suspenso no hilo a partir do *mediastino*, região situada no meio da caixa torácica. Em vez disso, o pulmão "flutua" na cavidade torácica, cercado por fina camada de *líquido pleural* que lubrifica o movimento dos pulmões dentro da cavidade. Além disso, a sucção contínua do excesso de líquido para os canais linfáticos mantém leve tração entre a superfície visceral da pleura pulmonar e a superfície parietal da pleura da cavidade torácica. Portanto, os pulmões são presos à parede torácica, como se estivessem colados; no entanto, eles estão bem lubrificados e podem deslizar livremente quando o tórax se expande e contrai.

## Pressão Pleural e suas Variações durante a Respiração

*Pressão pleural* é a pressão do líquido no estreito espaço entre a pleura visceral e a pleura parietal. Como observado antes, normalmente ocorre leve sucção entre os folhetos pleurais, o que significa discreta pressão *negativa*. A pressão pleural normal no início da inspiração é de cerca de −5 centímetros de água, que é a quantidade de sucção necessária para manter os pulmões abertos no seu nível de repouso. Então, durante a inspiração normal, a expansão da caixa torácica traciona os pulmões para diante com força maior e cria mais pressão negativa, que chega a cerca de −7,5 centímetros de água.

Essas relações entre a pressão pleural e a mudança do volume pulmonar são mostradas na Figura 37-2, que mostra no painel inferior a crescente negatividade da pressão pleural de −5 a −7,5 durante a inspiração e, no painel superior, o aumento do volume pulmonar de 0,5 litro. Depois, durante a expiração, os eventos são essencialmente revertidos.

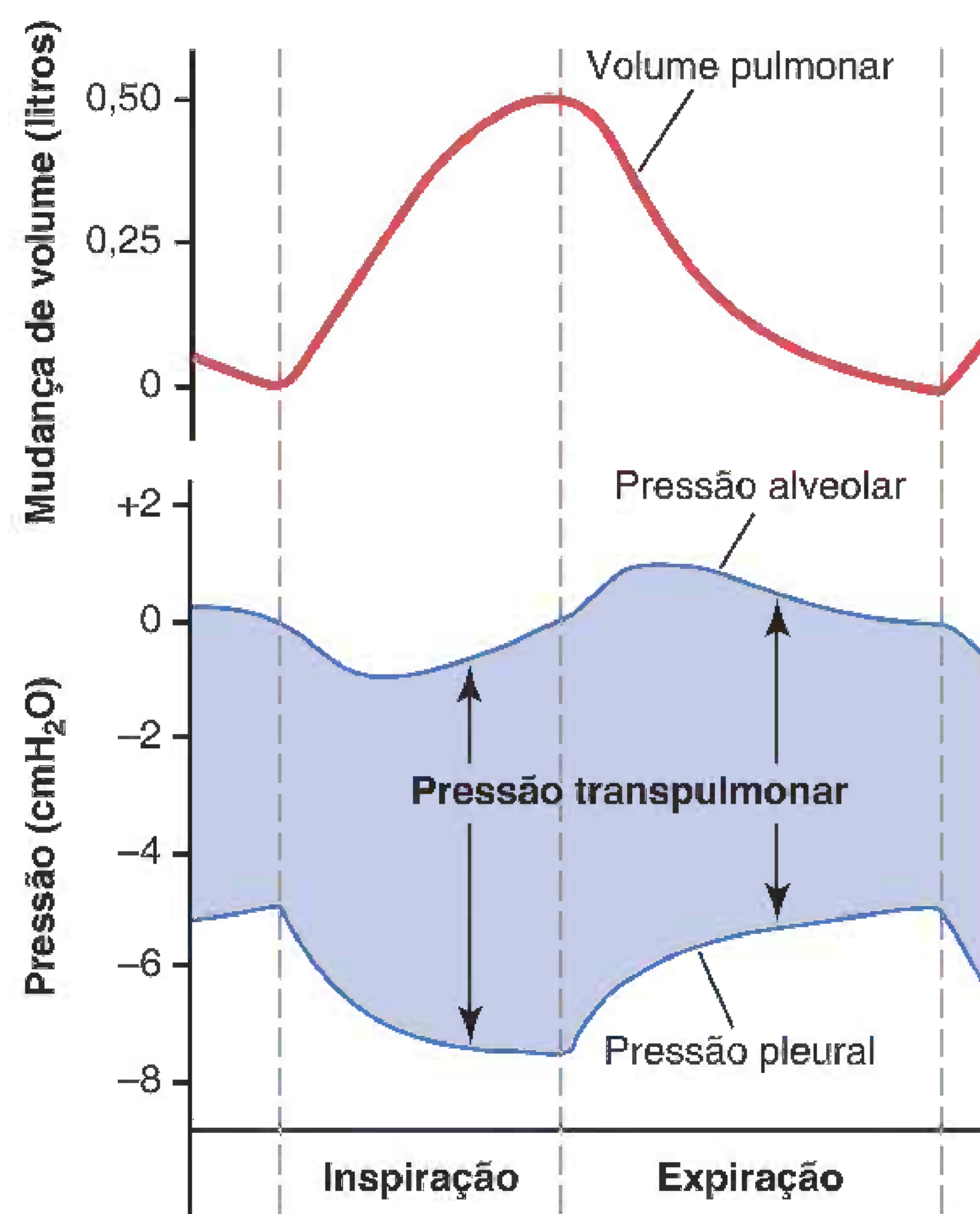



**Figura 37-2** Mudanças no volume pulmonar, da pressão alveolar, da pressão pleural e da pressão transpulmonar durante a respiração normal.

## Pressão Alveolar

*Pressão alveolar* é a pressão do ar dentro dos alvéolos pulmonares. Quando a glote está aberta e não existe fluxo de ar para dentro ou para fora dos pulmões, as pressões em todas as partes da árvore respiratória, até os alvéolos, são iguais à pressão atmosférica, que é considerada a pressão de referência zero nas vias aéreas — isto é, 0 cm de pressão de água. Para causar o influxo de ar para os alvéolos, durante a inspiração a pressão nos alvéolos deve cair para valor ligeiramente abaixo da pressão atmosférica (abaixo

de 0). A segunda curva (intitulada "pressão alveolar") da Figura 37-2 demonstra que, durante a inspiração normal, a pressão alveolar diminui para cerca de −1 centímetro de água. Essa pressão ligeiramente negativa é suficiente para puxar 0,5 litro de ar para o interior dos pulmões, nos 2 segundos necessários para uma inspiração normal e tranquila.

Durante a expiração, ocorrem pressões contrárias: a pressão alveolar sobe para cerca de +1 centímetro de água e força o 0,5 litro de ar inspirado para fora dos pulmões, durante os 2 a 3 segundos de expiração.

**Pressão Transpulmonar.** Finalmente, observe na Figura 37-2 a diferença entre a pressão alveolar e a pressão pleural. É chamada *pressão transpulmonar*. É a diferença de pressão entre os alvéolos e as superfícies externas dos pulmões, sendo medida das forças elásticas nos pulmões que tendem a colapsá-los a cada instante da respiração, a chamada *pressão de retração*.

## Complacência Pulmonar

O grau de extensão dos pulmões por cada unidade de aumento da pressão transpulmonar (se tempo suficiente for permitido para atingir o equilíbrio) é chamado *complacência pulmonar*. A complacência total de ambos os pulmões no adulto normal é, em média, de 200 mililitros de ar por centímetro de pressão de água transpulmonar. Isto é, sempre que a pressão transpulmonar aumentar 1 centímetro de água, o volume pulmonar, após 10 a 20 segundos, se expandirá 200 mililitros.

**Diagrama de Complacência dos Pulmões.** A Figura 37-3 é diagrama que relaciona as alterações do volume pulmonar com as mudanças da pressão transpulmonar. Observe que a relação é diferente para a inspiração e para a expiração. Cada curva é registrada pelas mudanças da pressão transpulmonar em pequenos passos, permitindo-se que o volume pulmonar atinja nível estável entre passos sucessivos. As duas curvas são denominadas, respectivamente, *curva de complacência inspiratória* e *curva de complacência expiratória*, e todo o diagrama é chamado *diagrama da complacência pulmonar*.

As características do diagrama de complacência são determinadas pelas forças elásticas dos pulmões, que podem ser divididas em duas partes: (1) *força elástica do tecido pulmonar propriamente dito* e (2) *forças elásticas, causadas pela tensão superficial do líquido que reveste as paredes internas dos alvéolos* e outros espaços aéreos pulmonares.

As forças elásticas do tecido pulmonar são determinadas, em grande parte, pelas fibras de *elastina* e de *colágeno*, entrelaçadas no parênquima pulmonar. Nos pulmões vazios, essas fibras estão no estado elasticamente contraído e dobrado; então, quando os pulmões se expandem, as fibras são estiradas e desdobradas e, assim, se alongam e exercem até mesmo força elástica maior.

As forças elásticas causadas pela tensão superficial são muito mais complexas. O significado da tensão superficial é mostrado na Figura 37-4, que compara o diagrama de complacência dos pulmões quando cheios com solução salina e quando cheios com ar. Quando os pulmões são cheios com ar, existe uma interface entre o líquido alveolar e o ar no interior do alvéolo. No caso dos pulmões cheios por solução salina, não existe interface ar-líquido; portanto, o efeito da tensão superficial não está presente — apenas as forças elásticas dos tecidos estão operando neste caso.

Note que as pressões transpleurais, necessárias para expandir os pulmões cheios com ar, são cerca de três vezes maiores que as necessárias para expandir os pulmões cheios com solução salina. Assim, pode-se concluir que *as forças elásticas teciduais que tendem a provocar o colapso do pulmão cheio com ar representam, apenas cerca de um terço da elasticidade total pulmonar, enquanto as forças de tensão superficial líquido-ar nos alvéolos representam cerca de dois terços.*

As forças elásticas pulmonares de tensão superficial líquido-ar também aumentam, tremendamente, quando

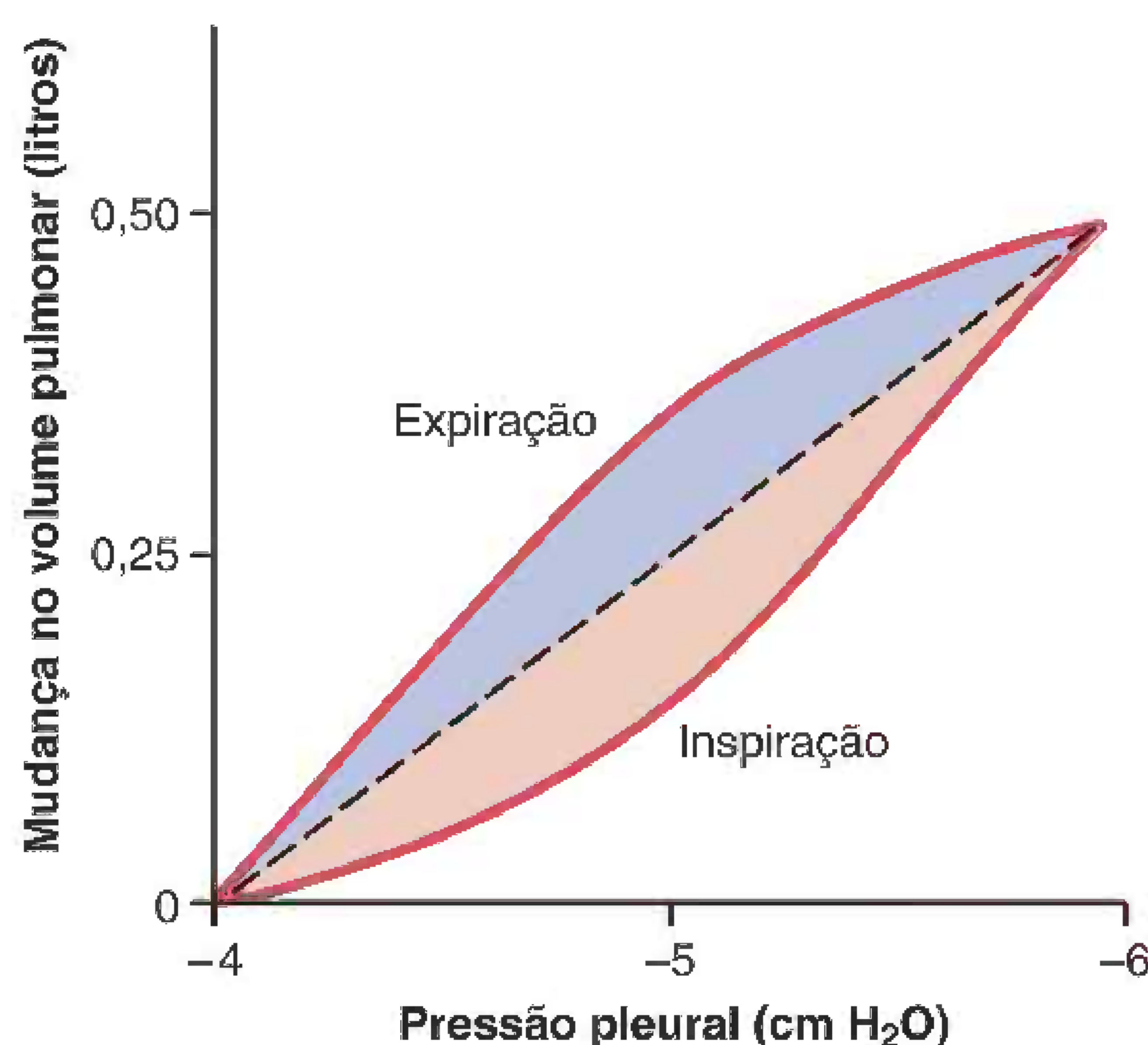



**Figura 37-3** Diagrama da complacência em pessoa saudável. Esse diagrama mostra a complacência apenas dos pulmões.

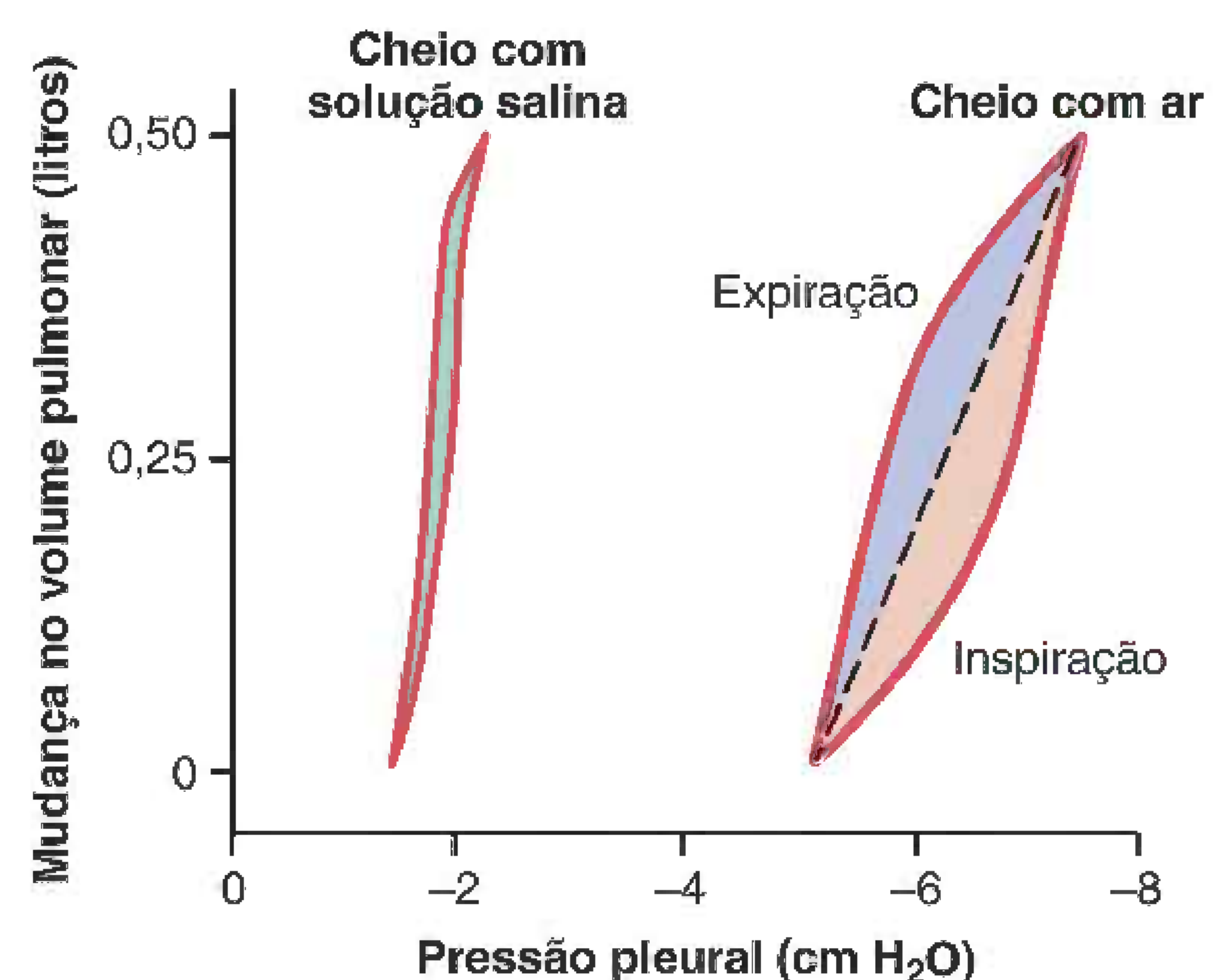



**Figura 37-4** Comparação dos diagramas de complacência dos pulmões cheios com solução salina ou com ar, quando a pressão alveolar é mantida no nível da pressão atmosférica (0 cm $H_2O$) e a pressão pleural é alterada.

a substância chamada *surfactante não* está presente no líquido alveolar. Vamos discutir, agora, o surfactante e suas relações com as forças de tensão superficial.

## Surfactante, Tensão Superficial e Colapso Alveolar

**Princípios da Tensão Superficial.** Quando a água forma uma superfície de contato com o ar, as moléculas da água na superfície têm atração especialmente forte umas pelas outras. Como resultado, a superfície da água está sempre tentando se contrair. Isto é o que mantém as gotas de chuva unidas — isto é, existe firme membrana contrátil, constituída por moléculas de água, por toda a superfície da gota. Agora, vamos reverter esses princípios e ver o que acontece nas superfícies internas do alvéolo. Aí, a superfície da água também está tentando se contrair. Isso resulta em tentativa de forçar o ar para fora do alvéolo, pelo brônquio, e, ao fazer isso, induz o colapso do alvéolo. O efeito global é o de causar força contrátil elástica de todo o pulmão que é referida como *força elástica da tensão superficial.*

**O Surfactante e seus Efeitos na Tensão Superficial.** O surfactante é um *agente ativo da superfície da água*, o que significa que ele reduz bastante a tensão superficial da água. É secretado por células epiteliais especiais secretoras de surfactante chamadas *células epiteliais alveolares tipo II*, que constituem cerca de 10% da área de superfície alveolar. Essas células são granulares, contêm inclusões lipídicas que são secretadas no surfactante dentro dos alvéolos.

O surfactante é mistura complexa de vários fosfolipídios, proteínas e íons. Os componentes mais importantes são o fosfolipídio *dipalmitoilfosfatidilcolina*, as *apoproteínas surfactantes* e os *íons cálcio*. A dipalmitoilfosfatidilcolina e vários fosfolipídios menos importantes são responsáveis pela redução da tensão superficial. Eles agem dessa maneira porque não se dissolvem, uniformemente, no líquido que recobre a superfície alveolar. Parte das moléculas se dissolve, enquanto o restante se espalha sobre a superfície da água no alvéolo. Essa superfície tem entre 1/12 e 1/2 da tensão superficial da superfície de água pura.

Em termos quantitativos, a tensão superficial dos diferentes líquidos aquosos é aproximadamente a seguinte: água pura, 72 dinas/cm; líquidos normais que revestem os alvéolos, mas sem surfactante, 50 dinas/cm; líquidos normais que revestem os alvéolos e *com* quantidades normais de surfactante incluídas, entre 5 e 30 dinas/cm.

**Pressão em Alvéolos Ocluídos Causada pela Tensão Superficial.** Caso as vias aéreas que levam aos alvéolos pulmonares estejam bloqueadas, a tensão superficial, no alvéolo, tende a colapsá-lo. Isso cria pressão positiva alveolar, tentando empurrar o ar para fora. A quantidade de pressão, gerada dessa maneira, no alvéolo, pode ser calculada a partir da seguinte fórmula:

$$\text{Pressão} = \frac{2 \times \text{Tensão superficial}}{\text{Raio do alvéolo}}$$

Para o alvéolo de tamanho médio, com um raio de cerca de 100 micrômetros e revestido com *surfactante normal*, calcula-se que a pressão seja aproximadamente de 4 centímetros de pressão de água (3 mmHg). Caso os alvéolos tenham sido revestidos com água pura, sem nenhum surfactante, a pressão seria calculada como aproximadamente 18 centímetros de pressão de água, 4,5 vezes maior. Assim, pode-se ver como o surfactante é importante na redução da tensão superficial alveolar e, assim, na redução do esforço requerido pelos músculos respiratórios para expandir os pulmões.

**Efeito do Raio Alveolar na Pressão Causada pela Tensão Superficial.** Observe, a partir da fórmula precedente, que a pressão, gerada como resultado da tensão superficial alveolar, é *inversamente* afetada pelo raio do alvéolo, o que significa que quanto menor o alvéolo, maior a pressão alveolar causada pela tensão superficial. Assim, quando o alvéolo tem a metade do raio normal (50 em vez de 100 micrômetros), as pressões observadas antes são duplicadas. Isto é especialmente significativo em recém-nascidos prematuros, muitos dos quais têm o raio alveolar menor que um quarto dos encontrados em adultos. Além disso, o surfactante não começa a ser secretado nos alvéolos até o sexto ou sétimo mês de gestação e, em alguns casos, até mesmo mais tardiamente. Assim, muitos recém-nascidos prematuros têm pouco ou nenhum surfactante nos alvéolos quando nascem, e os seus pulmões têm tendência extrema ao colapso, algumas vezes de seis a oito vezes maior que a de pessoa adulta. Isso causa a condição chamada *síndrome de angústia respiratória do recém-nascido*. Ela é fatal, caso não seja tratada com medidas enérgicas, especialmente, respiração assistida por pressão positiva contínua.

## Efeito da Caixa Torácica na Expansibilidade Pulmonar

Até agora, discutimos apenas a expansibilidade dos pulmões, sem considerar a caixa torácica. A caixa torácica tem suas próprias características elásticas e viscosas, semelhantes às dos pulmões; até mesmo se os pulmões não estivessem presentes no tórax, esforço muscular seria necessário para expandir a caixa torácica.

## Complacências Torácica e Pulmonar Combinadas

A complacência de todo o sistema pulmonar (dos pulmões e da caixa torácica juntos) é medida durante a expansão dos pulmões de pessoa totalmente relaxada ou paralisada. Para realizar essa medida, o ar é forçado para o interior dos pulmões durante curto intervalo de tempo, enquanto se registram as pressões e volumes pulmonares. Para insuflar esse sistema pulmonar total, é requerida quase duas vezes a mesma quantidade de pressão necessária para insuflar os mesmos pulmões após sua remoção da caixa torácica. Portanto, a complacência do sistema combinado pulmão-tórax é quase a metade da do pulmão isolado — 110 mililitros de volume por centímetro de pressão de água para o sistema combinado comparados com 200 mL/cm para os pulmões isolados. Além disso, quando os pulmões estão expandidos até grandes volumes ou comprimidos até pequenos volumes, as limitações do

tórax se tornam extremas; quando próxima desses limites, a complacência do sistema pulmão-tórax pode ser menos de um quinto que a dos pulmões isolados.

**O "Trabalho" da Respiração**

Já salientamos que, durante a respiração normal e tranquila, todas as contrações dos músculos respiratórios ocorrem durante a inspiração; a expiração é, quase inteiramente, processo passivo, causado pela retração elástica dos pulmões e da caixa torácica. Assim, sob condições de repouso, os músculos respiratórios normalmente realizam "trabalho" para produzir a inspiração, mas não a expiração.

O trabalho da inspiração pode ser dividido em três frações: (1) a necessária para expandir os pulmões contra as forças elásticas do pulmão e do tórax, chamada *trabalho de complacência* ou *trabalho elástico*; (2) a necessária para sobrepujar a viscosidade pulmonar e das estruturas da parede torácica, chamada *trabalho de resistência tecidual*; e (3) a necessária para sobrepujar a resistência aérea, ao movimento de ar para dentro dos pulmões, chamada *trabalho de resistência das vias aéreas*.

Energia Necessária para a Respiração.

Durante a respiração normal e tranquila, apenas 3% a 5% da energia consumida pelo corpo são requeridas pela ventilação pulmonar. Mas, durante o exercício pesado, a quantidade de energia requerida pode aumentar por até 50 vezes, especialmente se a pessoa tiver qualquer grau de incremento da resistência das vias aéreas ou complacência pulmonar diminuída. Assim, uma das principais limitações da intensidade do exercício que pode ser realizado é a capacidade da pessoa de fornecer energia muscular suficiente para apenas o processo respiratório isoladamente.

## Volumes e Capacidades Pulmonares

### Registro das Mudanças no Volume Pulmonar — Espirometria

A ventilação pulmonar pode ser estudada por meio do registro do movimento do volume de ar para dentro e para fora dos pulmões, o método chamado *espirometria*. Um espirômetro básico típico é mostrado na Figura 37-5. Consiste em cilindro invertido sobre uma câmara de água, com o cilindro contrabalançado por peso. O interior do cilindro está cheio com gás respiratório, geralmente, ar ou oxigênio; tubo conecta a boca com a câmara de gás. Quando se respira para dentro e para fora da câmara, o cilindro sobe e desce, e o registro apropriado é feito em forma de papel que se move.

A Figura 37-6 mostra um espirograma, indicando as variações do volume pulmonar, sob diferentes condições de respiração. Para facilitar a descrição dos eventos da ventilação pulmonar, o ar nos pulmões foi subdividido, neste diagrama, em quatro *volumes* e quatro *capacidades*, que são as médias para um *homem adulto jovem*.

#### Volumes Pulmonares

Na Figura 37-6, à esquerda, estão listados quatro volumes pulmonares que, quando somados, são iguais ao volume máximo que os pulmões podem expandir. O significado de cada um desses volumes é o seguinte:

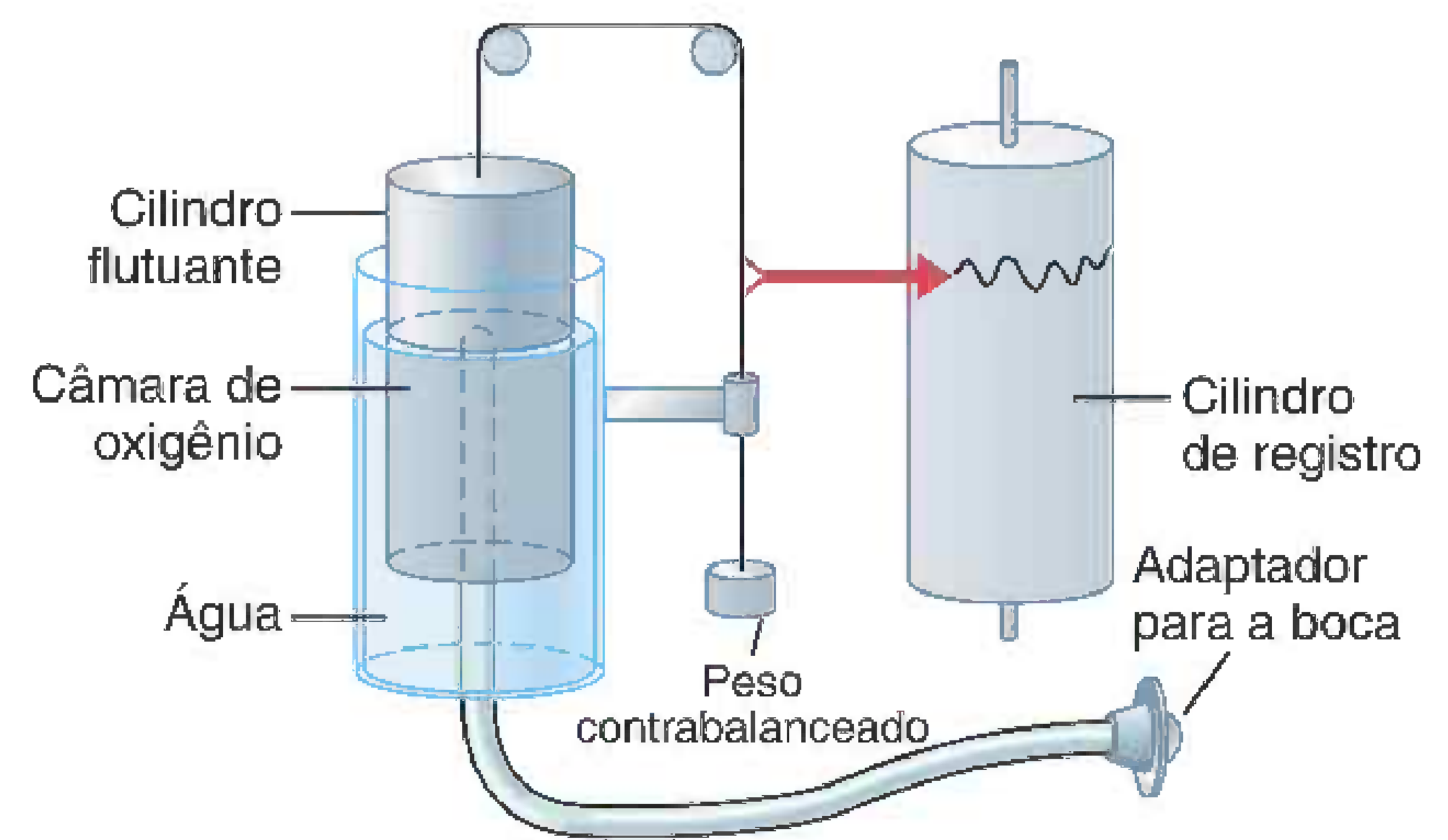



**Figura 37-5** Espirômetro.

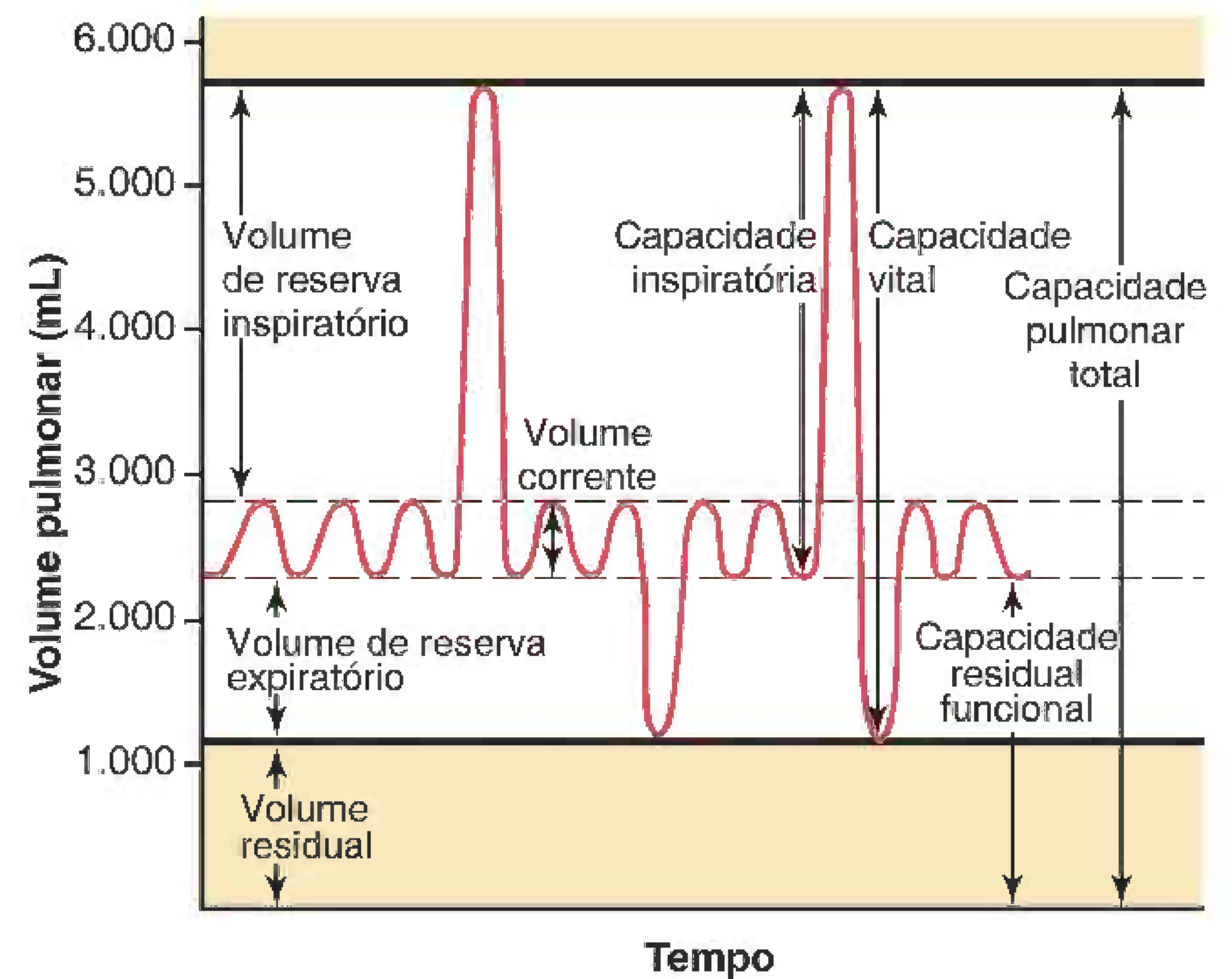



**Figura 37-6** Diagrama mostrando as excursões respiratórias durante respiração normal e durante inspiração e expiração máximas.

1. O *volume corrente* é o volume de ar inspirado ou expirado, em cada respiração normal; é de cerca de 500 mililitros no homem adulto.
2. O *volume de reserva inspiratório* é o volume extra de ar que pode ser inspirado, além do volume corrente normal, quando a pessoa inspira com força total; geralmente, é de cerca de 3.000 mililitros.
3. O *volume de reserva expiratório* é o máximo volume extra de ar que pode ser expirado na expiração forçada, após o final de expiração corrente normal; normalmente é de cerca de 1.100 mililitros.
4. O *volume residual* é o volume de ar que fica nos pulmões, após a expiração mais forçada; esse volume é de cerca de 1.200 mililitros.

#### Capacidades Pulmonares

Ao descrever os eventos no ciclo pulmonar, algumas vezes, é desejável considerar dois ou mais volumes combinados. Tais combinações são chamadas de *capacidades pulmonares*. À direita da Figura 37-6 estão listadas

as capacidades pulmonares importantes que podem ser descritas como se segue:

1. A *capacidade inspiratória* é igual ao *volume corrente* mais o *volume de reserva inspiratório*. É a quantidade de ar (cerca de 3.500 mililitros) que a pessoa pode respirar, começando a partir do nível expiratório normal e distendendo os pulmões até seu máximo.
2. A *capacidade residual funcional* é igual ao *volume de reserva expiratório* mais o *volume residual*. É a quantidade de ar que permanece nos pulmões, ao final de expiração normal (cerca de 2.300 mililitros).
3. A *capacidade vital* é igual ao *volume de reserva inspiratório* mais o *volume corrente* mais o *volume de reserva expiratório*. É a quantidade máxima de ar que a pessoa pode expelir dos pulmões, após primeiro enchê-los à sua extensão máxima e então expirar, também à sua extensão máxima (cerca de 4.600 mililitros).
4. A *capacidade pulmonar total* é o volume máximo a que os pulmões podem ser expandidos com o maior esforço (cerca de 5.800 mililitros); é igual à *capacidade vital* mais o *volume residual*.

Todos os volumes e capacidades pulmonares, nas mulheres, são cerca de 20% a 25% menores do que nos homens, e são maiores em pessoas atléticas e com massas corporais maiores do que em pessoas menores e astênicas.

## Abreviações e Símbolos Usados nos Estudos de Função Pulmonar

A espirometria é apenas um de muitos procedimentos de medida que os pneumologistas usam diariamente. Muitos desses procedimentos dependem, profundamente, de cálculos matemáticos. Para simplificar esses cálculos, assim como a apresentação dos dados de função pulmonar, várias abreviações e símbolos foram padronizados. Os mais importantes são mostrados na Tabela 37-1. Usando estes símbolos, apresentamos aqui alguns exercícios algébricos simples que mostram algumas inter-relações entre os volumes e capacidades pulmonares; o estudante deve raciocinar e verificar estas inter-relações.

$CV = VRI + V_C + VRE$

$CV = CI + VRE$

$CPT = CV + VR$

$CPT = CI + CRF$

$CRF = VRE + VR$

## Determinação da Capacidade Residual Funcional, Volume Residual e Capacidade Pulmonar Total — Método de Diluição do Hélio

A capacidade residual funcional (CRF), que é o volume de ar que permanece nos pulmões ao final de cada expiração normal, é importante para a função pulmonar. Como esse valor varia acentuadamente em alguns tipos de doença pulmonar, é geralmente desejável medir essa capacidade. O espirômetro não pode ser usado de modo direto para medir a capacidade residual funcional, pois o ar no volume residual dos pulmões não pode ser expirado para o interior do espirômetro, e esse volume constitui cerca da metade da capacidade residual funcional. Para medir a capacidade residual funcional, o espirômetro deve ser usado de maneira indireta, geralmente por meio do método da diluição do hélio, como se segue.

Espirômetro de volume conhecido é cheio com ar misturado com hélio, em concentração conhecida. Antes de respirar no espirômetro, a pessoa expira normalmente. No final dessa expiração, o volume remanescente nos pulmões é igual à capacidade residual funcional. Nesse ponto, a pessoa começa imediatamente a respirar no espirômetro e os gases do espirômetro se misturam com os gases pulmonares. Como resultado, o hélio é diluído pelos gases da capacidade residual funcional, e o volume da capacidade residual funcional pode ser calculado, pelo grau de diluição do hélio, usando-se a seguinte fórmula:

$$CRF = \left(\frac{Ci_{He}}{Cf_{He}} - 1\right) Vi_{espir}$$

onde CRF é a capacidade residual funcional, $Ci_{He}$ é a concentração inicial de hélio no espirômetro, $Cf_{He}$ é a concentração final de hélio no espirômetro e $Vi_{espir}$ é o volume inicial do espirômetro.

Uma vez a CRF tenha sido determinada, o volume residual (VR) pode ser medido subtraindo-se o volume de reserva expiratório (VRE), como medido pela espirometria normal, da CRF. A capacidade pulmonar total (CPT) também pode ser aferida, somando-se a capacidade inspiratória (CI) à CRF. Isto é,

$$VR = CRF - VRE$$

e

$$CPT = CRF + CI$$

## A Ventilação-Minuto É Igual à Frequência Respiratória Vezes o Volume Corrente

A *ventilação-minuto* é a quantidade total de novo ar levado para o interior das vias respiratórias a cada minuto; ele é igual ao *volume corrente* multiplicado pela *frequência respiratória por minuto*. O volume corrente normal é de cerca de 500 mililitros, e a frequência respiratória normal é de aproximadamente 12 respirações por minuto. Portanto, a *ventilação-minuto é em média de 6 L/min*. A pessoa pode viver por curto período com ventilação-minuto tão baixa quanto 1,5 L/min e frequência respiratória de apenas duas a quatro respirações por minuto.

A frequência respiratória ocasionalmente aumenta para 40 a 50 por minuto e o volume corrente pode se tornar tão grande quanto a capacidade vital, cerca de 4.600 mililitros no homem adulto jovem. Isso pode dar ventilação-minuto maior que 200 L/min ou mais de 30 vezes o normal. A maioria das pessoas não pode sustentar mais da metade a dois terços desses valores por mais de 1 minuto.

**Tabela 37–1** Abreviações e Símbolos da Função Pulmonar

| | | | |
|---|---|---|---|
| $V_C$ | volume corrente | $P_A$ | pressão atmosférica |
| CRF | capacidade residual funcional | Palv | pressão alveolar |
| VRE | volume de reserva expiratório | Ppl | pressão pleural |
| VR | volume residual | $PO_2$ | pressão parcial de oxigênio |
| CI | capacidade inspiratória | $PCO_2$ | pressão parcial de dióxido de carbono |
| VRI | volume de reserva inspiratório | $PN_2$ | pressão parcial de nitrogênio |
| CPT | capacidade pulmonar total | $PaO_2$ | pressão parcial de oxigênio no sangue arterial |
| CV | capacidade vital | $PaCO_2$ | pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial |
| Rva | resistência das vias aéreas ao fluxo de ar para dentro dos pulmões | $PAO_2$ | pressão parcial de oxigênio no gás alveolar |
| C | complacência | $PACO_2$ | pressão parcial de dióxido de carbono no gás alveolar |
| $V_M$ | volume de gás do espaço morto | $PAH_2O$ | pressão parcial de água no gás alveolar |
| $V_A$ | volume de gás alveolar | R | razão de troca respiratória |
| $\dot{V}_I$ | volume inspirado da ventilação por minuto | $\dot{Q}$ | débito cardíaco |
| $\dot{V}_E$ | volume expirado da ventilação por minuto | | |
| $\dot{V}_D$ | fluxo de derivação | | |
| $\dot{V}_A$ | ventilação alveolar por minuto | $CaO_2$ | concentração de oxigênio no sangue arterial |
| $\dot{V}O_2$ | taxa de captação do oxigênio por minuto | $C\bar{v}O_2$ | concentração de oxigênio no sangue venoso misto |
| $\dot{V}CO_2$ | quantidade de dióxido de carbono eliminado | $SO_2$ | porcentagem de saturação da hemoglobina com oxigênio por minuto |
| $\dot{V}CO$ | taxa de captação do monóxido de carbono por minuto | $SaO_2$ | porcentagem de saturação da hemoglobina com oxigênio no sangue arterial |
| $DPO_2$ | capacidade de difusão dos pulmões para o oxigênio | | |
| $DP_{CO}$ | capacidade de difusão dos pulmões para o monóxido de carbono | | |

## Ventilação Alveolar

A importância fundamental da ventilação pulmonar é a de renovar continuamente o ar nas áreas de trocas gasosas dos pulmões, onde o ar está próximo à circulação sanguínea pulmonar. Essas áreas incluem os alvéolos, sacos alveolares, ductos alveolares e bronquíolos respiratórios. A velocidade/intensidade com que o ar novo alcança essas áreas é chamada *ventilação alveolar*.

### "Espaço Morto" e seu Efeito na Ventilação Alveolar

Parte do ar que a pessoa respira nunca alcança as áreas de trocas gasosas, por simplesmente preencher as vias respiratórias onde essas trocas nunca ocorrem, tais como o nariz, a faringe e a traqueia. Esse ar é chamado *ar do espaço morto*, por não ser útil para as trocas gasosas.

Na expiração, o ar do espaço morto é expirado primeiro, antes de qualquer ar dos alvéolos alcançar a atmosfera. Portanto, o espaço morto é muito desvantajoso para remover os gases expiratórios dos pulmões.

**Medida do Volume do Espaço Morto.** Método simples para medir o volume do espaço morto é demonstrado pelo gráfico na Figura 37-7. Ao se fazer essa medida a pessoa, de modo abrupto, inspira profundamente o oxigênio. Isso enche de modo total o espaço morto com oxigênio puro. Parte do oxigênio também se mistura com o ar alveolar, mas não repõe completamente esse ar. Em seguida, a pessoa expira por medidor de nitrogênio de registro rápido. Esse medidor é responsável pelo registro mostrado na figura. A primeira porção do ar expirado vem das regiões do espaço morto das vias respiratórias, onde o ar foi completamente substituído pelo oxigênio. Portanto, na parte inicial do registro, apenas aparece oxigênio, e a concentração de nitrogênio é zero. Então, quando o ar alveolar começa a chegar ao medidor de nitrogênio, a concentração desse gás aumenta rapidamente porque o ar alveolar, contendo grandes quantidades de nitrogênio, começa a se misturar com o ar do espaço morto. Após mais ar ter sido expirado, todo o ar do espaço morto é lavado das vias respiratórias, e apenas o ar alveolar permanece. Portanto, a concentração de nitrogênio registrada atinge seu nível máximo, igual à sua concentração nos alvéolos, como mostrado à direita da figura. Com algum

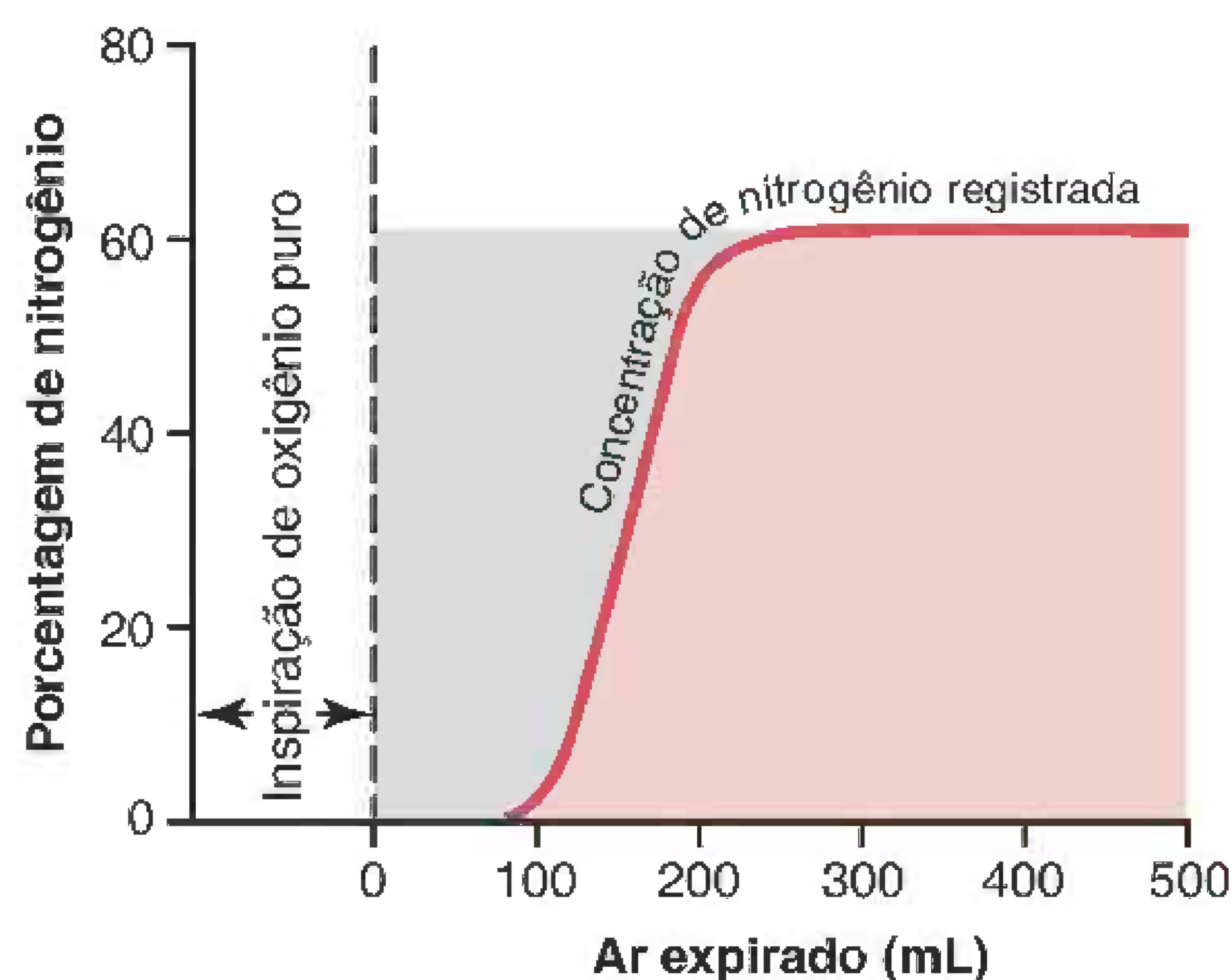



**Figura 37-7** Registro das alterações na concentração do nitrogênio no ar expirado após única inspiração prévia de oxigênio puro. Esse registro pode ser usado para calcular o espaço morto, como discutido no texto.

raciocínio, o estudante pode ver que a área cinza representa o ar que não contém nitrogênio; essa área é medida do volume de ar do espaço morto. Para quantificação exata, a seguinte equação é utilizada:

$$V_D = \frac{\text{Área cinza} \times V_E}{\text{Área rosa} + \text{Área cinza}}$$

onde $V_M$ é o volume de ar do espaço morto e $V_E$ é o volume total de ar expirado.

Vamos assumir, por exemplo, que a área cinza no gráfico tenha 30 centímetros quadrados, a área rosa tenha 70 centímetros quadrados e o volume total expirado seja de 500 mililitros. O espaço morto deveria ser de

$$\frac{30}{30 + 70} \times 500 = 150 \text{ mL}$$

**Volume Normal do Espaço Morto.** O volume de ar normal do espaço morto, no homem adulto jovem, é de cerca de 150 mililitros. Ele aumenta pouco com a idade.

**Espaço Morto Anatômico *versus* Fisiológico.** O método descrito para medida do espaço morto mede o volume de todos os espaços, excetuando-se os alvéolos e outras áreas de trocas gasosas intimamente relacionadas; esse espaço é chamado *espaço morto anatômico*. Ocasionalmente, alguns dos próprios alvéolos podem ser não funcionantes ou parcialmente funcionantes por causa da ausência ou redução do fluxo sanguíneo pelos capilares pulmonares adjacentes. Assim, do ponto de vista funcional, esses alvéolos também devem ser considerados como parte do espaço morto. Quando o espaço morto alveolar é incluído na medida total do espaço morto, ele é chamado *espaço morto fisiológico*, em contraposição ao espaço morto anatômico. Na pessoa normal, os espaços mortos anatômico e fisiológico são quase iguais porque todos os alvéolos são funcionantes no pulmão normal, mas, em pessoa com alvéolos não funcionantes ou parcialmente funcionantes, em algumas partes dos pulmões, o espaço morto fisiológico pode ser até 10 vezes o volume do espaço morto anatômico, ou 1 a 2 litros. Esses problemas são mais discutidos no Capítulo 39, em relação à troca gasosa pulmonar, e no Capítulo 42, no que se refere às doenças pulmonares.

## Intensidade da Ventilação Alveolar

A ventilação alveolar por minuto é o volume total de novo ar que entra nos alvéolos e áreas adjacentes de trocas gasosas a cada minuto. É igual à frequência respiratória vezes a quantidade de ar novo que entra nessas áreas a cada respiração.

$$\dot{V}A = Freq \times (VC - VM)$$

onde $\dot{V}_A$ é o volume de ventilação alveolar por minuto, Freq é a frequência da respiração por minuto, $V_C$ é o volume corrente e $V_M$ é o volume de espaço morto fisiológico.

Assim, com volume corrente normal de 500 mililitros, o espaço morto normal de 150 mililitros e na frequência respiratória de 12 respirações por minuto, a ventilação alveolar é igual a 12 × (500 – 150) ou 4.200 L/min.

A ventilação alveolar é um dos principais fatores determinantes das concentrações de oxigênio e dióxido de carbono nos alvéolos. Portanto, quase todas as discussões sobre trocas gasosas, nos próximos capítulos sobre o sistema respiratório, enfatizam a ventilação alveolar.

## Funções das Vias Respiratórias

### Traqueia, Brônquios e Bronquíolos

A Figura 37-8 mostra o sistema respiratório, apresentando, especialmente, as vias respiratórias. O ar é distribuído, nos pulmões, pela traqueia, brônquios e bronquíolos.

Um dos mais importantes desafios em todas as vias respiratórias é mantê-las abertas e permitir o livre fluxo de ar para os alvéolos e a partir deles. Para evitar o colapso da traqueia, múltiplos anéis cartilaginosos existem por cinco sextos do diâmetro traqueal. Nas paredes brônquicas, placas cartilaginosas encurvadas menos extensas mantêm a rigidez de forma razoável, embora permitam mobilidade suficiente para a expansão e contração dos pulmões. Essas placas ficam progressivamente menos extensas nas últimas gerações de brônquios, e não estão presentes nos bronquíolos que, geralmente, têm diâmetros menores que 1,5 milímetro. Os bronquíolos não estão livres de colapso pela rigidez de suas paredes. Em vez disso, eles são mantidos expandidos pelas mesmas pressões transpulmonares que expandem os alvéolos. Isto é, conforme os alvéolos aumentam, os bronquíolos também aumentam, mas não na mesma intensidade.

**Parede Muscular dos Brônquios e Bronquíolos e Seus Controles.** Em todas as áreas da *traqueia* e *brônquios* não ocupadas por placas cartilaginosas as paredes são compostas principalmente por músculo liso. As paredes dos *bronquíolos* também são quase de modo completo formadas por músculo liso, com a exceção do bronquíolo mais terminal, denominado *bronquíolo respiratório*, que é constituído, em sua maior parte, de epitélio pulmonar e tecido fibroso subjacente, mais algumas fibras musculares lisas. Muitas doenças pulmonares obstrutivas do pulmão resultam do estreitamento dos brônquios menores e dos maiores bronquíolos, frequentemente por causa da contração excessiva da própria musculatura lisa.

**Resistência ao Fluxo Aéreo na Árvore Brônquica.** Sob *condições respiratórias normais*, o ar transita pelas vias respiratórias tão facilmente que gradiente de menos de 1 centímetro

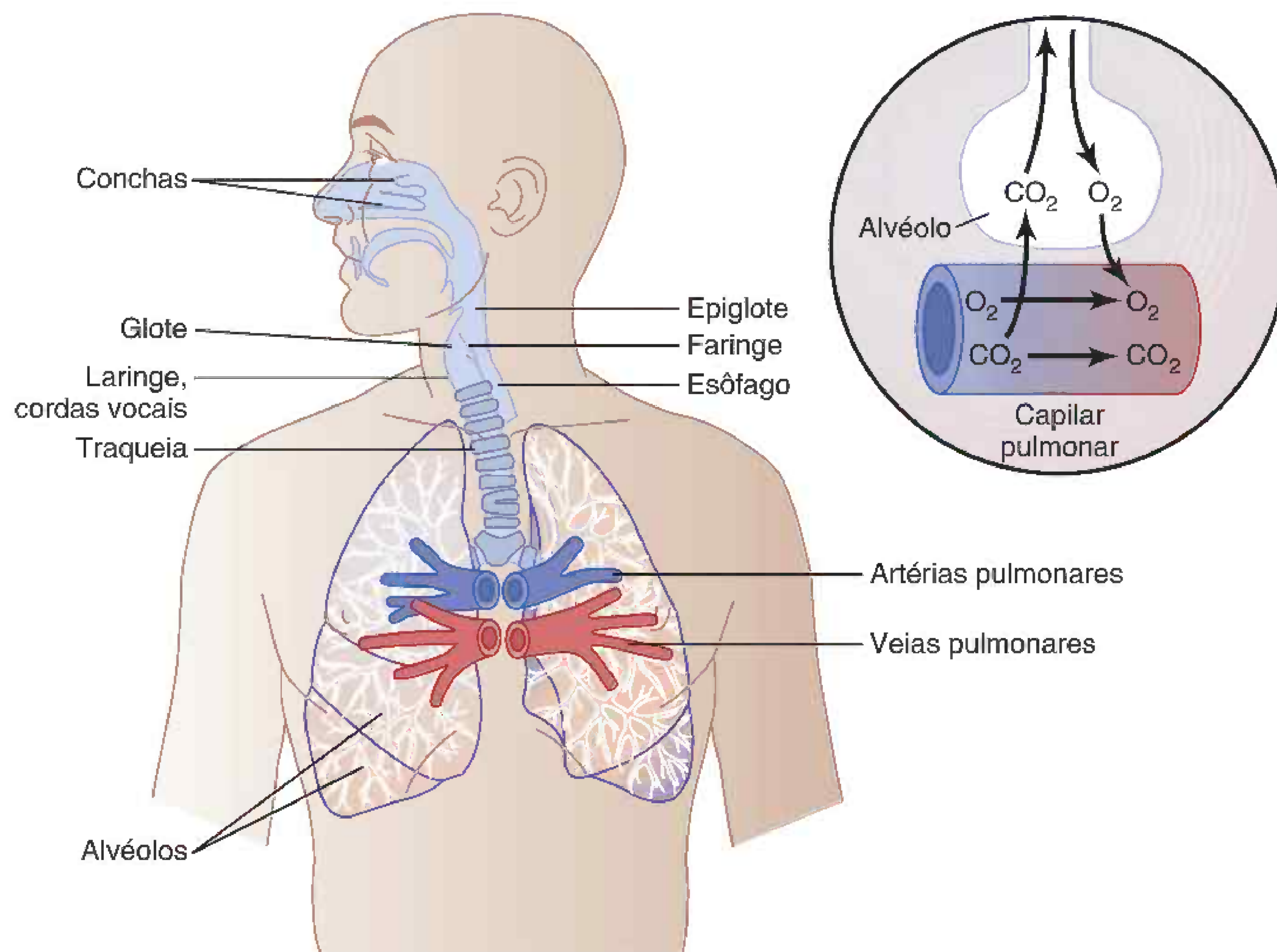



**Figura 37-8** Vias respiratórias.

de pressão da água dos alvéolos, com relação à atmosfera, é suficiente para causar fluxo de ar para respiração tranquila. A maior quantidade de resistência ao fluxo aéreo ocorre não nas pequenas passagens de ar dos bronquíolos terminais, mas em alguns bronquíolos maiores e brônquios adjacentes à traqueia. A razão para essa alta resistência é que existem, relativamente, poucos desses brônquios maiores em comparação com cerca de 65.000 bronquíolos terminais paralelos, por onde quantidade mínima de ar deve passar.

Todavia, em condições patológicas, os bronquíolos menores têm papel muito maior na determinação da resistência ao fluxo aéreo, por causa de seu pequeno diâmetro e por serem facilmente ocluídos por (1) contração muscular de suas paredes, (2) edema que ocorre em suas paredes ou (3) acúmulo de muco no lúmen dos bronquíolos.

**Controle Neural e Local da Musculatura Bronquiolar — Dilatação "Simpática" dos Bronquíolos.** O controle direto dos bronquíolos pelas fibras nervosas simpáticas é relativamente fraco porque poucas dessas fibras penetram nas porções centrais do pulmão. Entretanto, a árvore brônquica é muito mais exposta à *norepinefrina* e *epinefrina*, liberadas na corrente sanguínea pela estimulação simpática da medula da glândula adrenal. Ambos os hormônios, especialmente a epinefrina, por causa de sua maior estimulação dos *receptores betadrenérgicos*, causam dilatação da árvore brônquica.

**Constrição Parassimpática dos Bronquíolos.** Umas poucas fibras parassimpáticas, derivadas do nervo vago, penetram no parênquima pulmonar. Esses nervos secretam *acetilcolina* e, quando ativados, causam constrição leve a moderada dos bronquíolos. Quando doença como a asma já causou alguma constrição bronquiolar, a estimulação nervosa parassimpática sobreposta com frequência piora esta condição. Quando isso ocorre, a administração de fármacos que bloqueiam os efeitos da acetilcolina, como a *atropina*, pode, algumas vezes, relaxar as vias respiratórias o suficiente para melhorar a obstrução.

Algumas vezes, os nervos parassimpáticos também são ativados por reflexos que se originam nos pulmões. A maioria deles começa com a irritação da membrana epitelial das próprias vias respiratórias, iniciada por gases nocivos, poeira, fumaça de cigarro ou infecção brônquica. Reflexo constritor bronquiolar também ocorre com frequência quando microêmbolos ocluem algumas artérias pulmonares.

**Fatores Secretores Locais Frequentemente Causam Constrição Bronquiolar.** Diversas substâncias, formadas nos próprios pulmões, são com frequência muito ativas em produzir a constrição bronquiolar. Duas das mais importantes dessas são a *histamina* e a *substância de reação lenta da anafilaxia*. Ambas são liberadas pelos *mastócitos* dos tecidos pulmonares, durante reações alérgicas, especialmente as causadas pelo pólen no ar. Portanto, elas têm papel fundamental na origem da obstrução das vias aéreas que ocorre na asma alérgica; isto é especialmente verdadeiro para a substância de reação lenta da anafilaxia.

As mesmas substâncias irritantes que causam reflexos constritores parassimpáticos das vias aéreas — cigarro, poeira, dióxido de enxofre e alguns elementos ácidos na poluição — frequentemente agem de modo direto nos tecidos pulmonares, iniciando reações locais não neurais que causam constrição das vias aéreas.

### Revestimento Mucoso das Vias Respiratórias e Ação dos Cílios na Limpeza dessas Vias

Todas as vias respiratórias, do nariz aos bronquíolos terminais, são mantidas úmidas por camada de muco que recobre

toda a superfície. O muco é secretado, em parte, por células mucosas caliciformes individuais do revestimento epitelial das vias aéreas e, em parte por pequenas glândulas submucosas. Além de manter as superfícies úmidas, o muco aprisiona pequenas partículas do ar inspirado e evita que a maior parte delas alcance os alvéolos. O próprio muco é removido das vias respiratórias da seguinte maneira.

Toda a superfície das vias respiratórias, tanto no nariz quanto nas vias inferiores tão distantes quanto os bronquíolos terminais, é revestida com epitélio ciliado, com cerca de 200 cílios em cada célula epitelial. Esses cílios vibram continuamente na frequência de 10 a 20 vezes por segundo, pelo mecanismo explicado no Capítulo 2, e a direção desse "movimento ciliar de força" é sempre para a faringe. Isto é, os cílios pulmonares vibram em direção superior, enquanto os no nariz vibram em direção inferior. Essa vibração contínua faz com que a cobertura de muco flua, lentamente, com velocidade de alguns poucos milímetros por minuto, em direção à faringe. Então, o muco e suas partículas capturadas são engolidos ou tossidos para o exterior.

### Reflexo da Tosse

Os brônquios e a traqueia são tão sensíveis a leve toque que quantidades mínimas de material estranho ou outras causas de irritação iniciam o reflexo da tosse. A laringe e a carina (o ponto onde a traqueia se divide nos brônquios) são especialmente sensíveis, e os bronquíolos terminais e mesmo os alvéolos também são sensíveis a estímulos químicos corrosivos, tais como o gás dióxido de enxofre ou cloro gasoso. Impulsos neurais aferentes passam das vias respiratórias, principalmente pelo nervo vago, até o bulbo, onde sequência automática de eventos é desencadeada por circuitos neuronais locais, causando o seguinte efeito.

Primeiro, até 2,5 litros de ar são rapidamente inspirados. Segundo, a epiglote se fecha e as cordas vocais são fechadas com firmeza para aprisionar o ar no interior dos pulmões. Terceiro, os músculos abdominais se contraem com força, empurrando o diafragma, enquanto outros músculos expiratórios, tais como os intercostais internos, também se contraem com força. Consequentemente, a pressão nos pulmões aumenta rapidamente até 100 mmHg ou mais. Quarto, as cordas vocais e a epiglote subitamente se abrem de forma ampla, e o ar sob alta pressão nos pulmões *explode* em direção ao exterior. De fato, algumas vezes o ar é expelido a velocidades que variam entre 75 e 100 milhas por hora (120,7 e 160,93 quilômetros por hora). Fundamentalmente, a forte compressão dos pulmões colapsa os brônquios e a traqueia, ao fazer com que as partes não cartilaginosas se invaginem, de forma que o ar explosivo, na realidade, passa pelas *fendas brônquica e traqueal*. O ar que se move rapidamente, carrega em geral consigo qualquer material estranho que esteja presente nos brônquios e na traqueia.

### Reflexo do Espirro

O reflexo do espirro é muito parecido com o reflexo da tosse, exceto pelo fato de se aplicar às vias nasais, em vez das vias respiratórias inferiores. O estímulo que inicia o reflexo do espirro é a irritação das vias nasais; impulsos aferentes passam pelo quinto par craniano para o bulbo, onde o reflexo é desencadeado. Série de reações semelhantes às do reflexo da tosse acontece; entretanto, a úvula é deprimida, de forma que grandes quantidades de ar passam rapidamente pelo nariz, ajudando assim a limpar as vias nasais do material estranho.

### Funções Respiratórias Normais do Nariz

Conforme o ar passa pelo nariz, três funções respiratórias distintas são realizadas pelas cavidades nasais: (1) o ar é *aquecido* nas extensas superfícies das conchas e septo, com área total de cerca de 160 centímetros quadrados (Fig. 37-8); (2) o ar é *quase completamente umidificado*, até mesmo antes de ultrapassar por completo as cavidades nasais; e (3) o ar é *parcialmente, filtrado*. Essas funções em conjunto são chamadas de *função de condicionamento do ar* das vias respiratórias superiores. Geralmente a temperatura do ar inspirado se eleva por até 1°F (0,5°C) a mais que a temperatura corporal e entre 2% a 3% da saturação total com vapor d'água, antes de alcançar a traqueia. Quando a pessoa respira o ar por tubo diretamente para o interior da traqueia (como na traqueostomia), o resfriamento e especialmente o efeito de ressecamento, na porção inferior do pulmão, podem levar à criação de crostas e infecção.

**Função de Filtração do Nariz.** Os pelos, na entrada das narinas, são importantes para a filtração de grandes partículas. Muito mais importante, entretanto, é a remoção de partículas por *precipitação turbulenta*. Isto é, o ar, passando pelas vias nasais, choca-se com anteparos obstrutivos: as *conchas*, o septo e a parede da faringe. Sempre que o ar se choca com uma dessas estruturas obstrutivas, ele deve mudar a direção de seu movimento. As partículas em suspensão, que têm muito mais massa e momento que o ar, não podem mudar de direção tão rapidamente quanto o ar. Portanto, elas continuam em frente, chocando-se com as superfícies das estruturas obstrutivas, e são capturadas no revestimento mucoso e transportadas pelos cílios à faringe para serem engolidas.

**Tamanho das Partículas Capturadas nas Vias Respiratórias.** O mecanismo de turbulência nasal para remoção das partículas do ar é tão efetivo que quase nenhuma partícula maior que 6 micrômetros de diâmetro entra no pulmão pelo nariz. Esse tamanho é menor que o de uma hemácia.

Das partículas remanescentes, muitas que estão entre 1 e 5 micrômetros *se fixam* nos bronquíolos menores como resultado da *precipitação gravitacional*. A doença bronquiolar terminal, por exemplo, é comum em mineradores de carvão por causa da fixação de partículas de poeira. Algumas das partículas ainda menores (menores que 1 micrômetro de diâmetro) *se difundem* contra as paredes alveolares e aderem ao líquido alveolar. Mas muitas partículas menores que 0,5 micrômetro de diâmetro permanecem suspensas no ar alveolar e são expelidas pela expiração. As partículas da fumaça de cigarro, por exemplo, têm cerca de 0,3 micrômetro. Quase nenhuma dessas partículas é precipitada nas vias respiratórias, antes de alcançarem os alvéolos. Infelizmente até um terço delas realmente se precipita nos alvéolos pelo processo de difusão, com o restante suspensa e expelida no ar expirado.

Muitas das partículas que foram aprisionadas nos alvéolos são removidas pelos *macrófagos alveolares*, como explicado no Capítulo 33, e outras são carreadas para longe dos pulmões pelo sistema linfático. Excesso de partículas pode causar crescimento de tecido fibroso, no septo alveolar, levando à debilidade permanente.

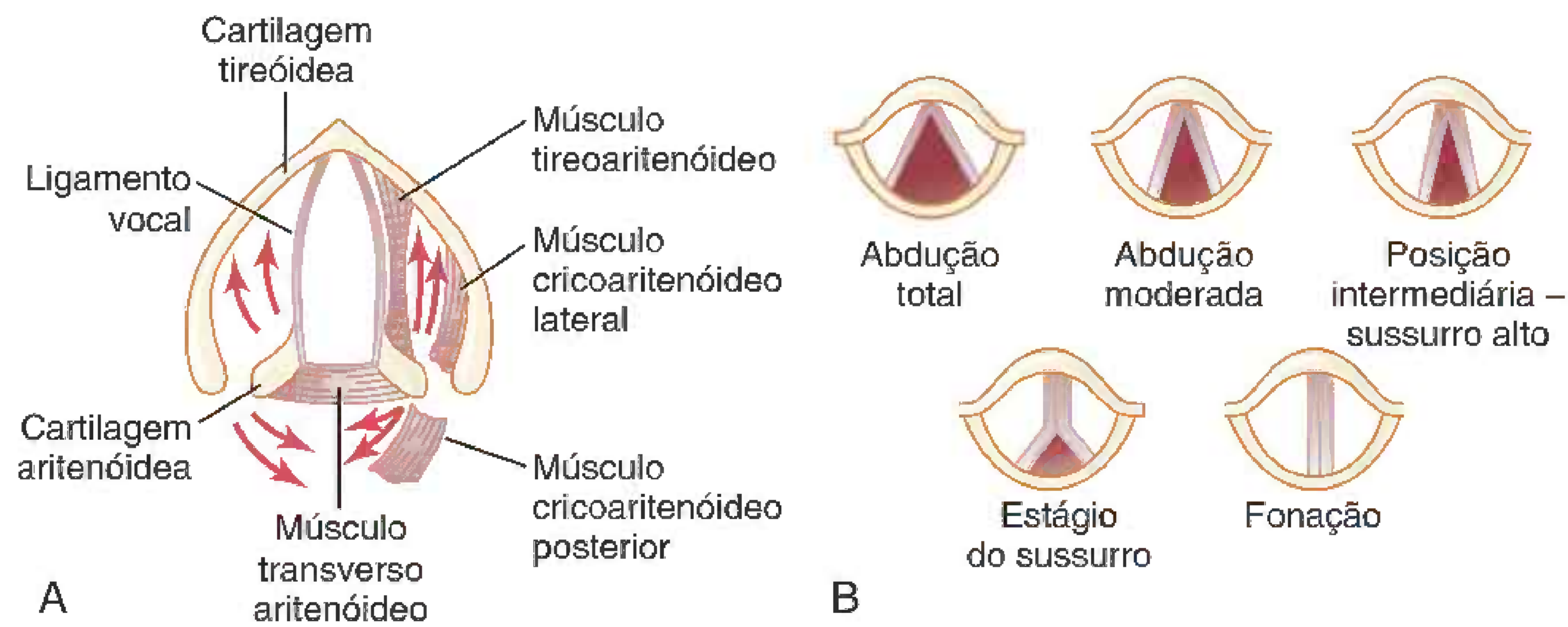



**Figura 37-9** *A*, Anatomia da laringe. *B*, Função laríngea na fonação, mostrando as posições das cordas vocais durante diferentes tipos de fonação. (Modificada de Greene MC: The Voice and Its Disorders, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1980.)

**Vocalização**

A fala envolve não apenas o sistema respiratório, mas também (1) centros específicos de controle da fala no córtex cerebral, discutidos no Capítulo 57; (2) centros de controle respiratórios no cérebro; e (3) estruturas de articulação e ressonância da boca e cavidades nasais. A fala é composta de duas funções mecânicas: (1) *fonação*, que é realizada pela laringe e (2) *articulação*, que é obtida pelas estruturas da boca.

**Fonação.** A laringe, mostrada na Figura 37-9*A*, é especificamente adaptada para agir como vibrador. Os elementos vibradores são as *pregas vocais*, comumente chamadas *cordas vocais*. As cordas vocais protraem-se das paredes laterais da laringe em direção ao centro da glote; elas são estiradas e posicionadas por diversos músculos específicos da própria laringe.

A Figura 37-9*B* mostra as cordas vocais como são vistas quando se olha para dentro da glote com laringoscópio. Durante a respiração normal, as cordas estão muito abertas para facilitar a passagem de ar. Durante a fonação, as cordas se movem juntas, de forma que a passagem de ar entre elas cause vibração. O tom da vibração é determinado principalmente pelo grau de estiramento das cordas vocais, mas também pela proximidade entre as cordas vocais e pela massa de suas bordas.

A Figura 37-9*A* mostra vista das cordas vocais dissecadas após a remoção do revestimento epitelial mucoso. Imediatamente no interior de cada corda vocal está um ligamento elástico forte, chamado *ligamento vocal*. Ele é conectado anteriormente à *cartilagem tireóidea*, que é a cartilagem que se projeta para frente a partir da superfície anterior do pescoço e é chamada "pomo de adão". Na parte posterior, o ligamento vocal é conectado aos *processos vocais* das duas *cartilagens aritenóideas*. A cartilagem tireóidea e as aritenóideas se articulam inferiormente com outra cartilagem, não mostrada na Figura 37-9, a *cartilagem cricóidea*.

As cordas vocais podem ser estiradas, tanto por rotação anterior da cartilagem tireóidea como por rotação posterior das cartilagens aritenóideas, ativadas pelos músculos de estiramento da cartilagem tireóidea e das cartilagens aritenóideas para a cartilagem cricóidea. Os músculos localizados no interior das cordas vocais, lateralmente aos ligamentos vocais, os músculos tireoaritenóideos, podem puxar as cartilagens aritenóideas em direção à cartilagem tireóidea e, portanto, afrouxar as cordas vocais. O deslizamento desses músculos *no interior* das cordas vocais também pode mudar o *formato e a massa das bordas das cordas vocais*, afilando-as para emitir tons agudos e abaulando-as para sons mais graves.

Diversos outros grupos de pequenos músculos laríngeos estão situados entre as cartilagens aritenóideas e a cartilagem cricóidea, e podem girar essas cartilagens para dentro ou para fora, ou ainda puxar suas bases juntas ou separadamente para dar as várias configurações das cordas vocais mostradas na Figura 37-9*B*.

**Articulação e Ressonância.** Os três principais órgãos da articulação são os *lábios*, a *língua* e o *palato mole*. Eles não necessitam ser discutidos em detalhes porque todos estamos familiarizados com seus movimentos, durante a fala e outras vocalizações.

Os ressonadores incluem a *boca*, o *nariz* e os *seios paranasais associados*, a *faringe* e, até mesmo, a *cavidade torácica*. Novamente, estamos todos familiarizados com as qualidades de ressonância dessas estruturas. A função dos ressonadores nasais, por exemplo, é demonstrada pela mudança qualitativa da voz quando a pessoa tem resfriado grave que bloqueia a passagem de ar para esses ressonadores.

## Referências


Anthony M: The obesity hypoventilation syndrome, *Respir Care* 53:1723, 2008.

Daniels CB, Orgeig S: Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing, *News Physiol Sci* 18:151, 2003.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system, *Physiol Rev* 79:325, 1999.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange, *Physiol Rev* 84:385, 2004.

Mason RJ, Greene K, Voelker DR: Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 275:L1, 1998.

McConnell AK, Romer LM: Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training, *Sports Med* 34:117, 2004.

Paton JF, Dutschmann M: Central control of upper airway resistance regulating respiratory airflow in mammals, *J Anat* 201:319, 2002.

Pavord ID, Chung KF: Management of chronic cough, *Lancet* 371:1375, 2008.

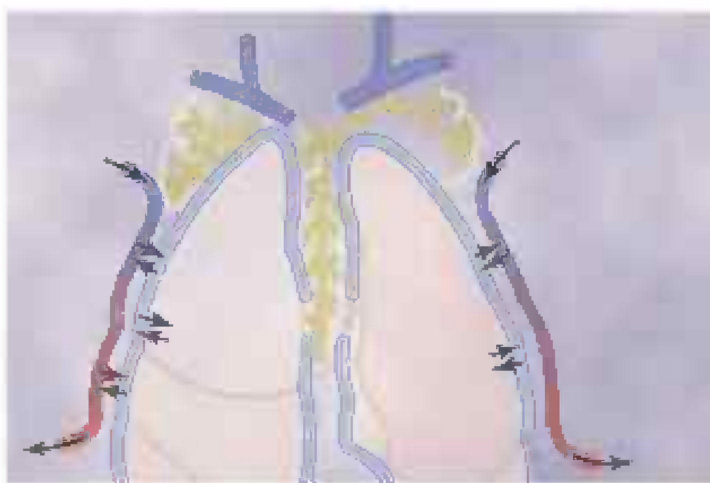
Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange, *News Physiol Sci* 19:55, 2004.

Sant'Ambrogio G, Widdicombe J: Reflexes from airway rapidly adapting receptors, *Respir Physiol* 125:33, 2001.

Uhlig S, Taylor AE: *Methods in Pulmonary Research*, Basel, 1998, Birkhauser Verlag.
Voynow JA, Rubin BK: Mucins, mucus, and sputum, *Chest* 135:505, 2009.
West JB: *Respiratory Physiology*, New York, 1996, Oxford University Press.
West JB: Why doesn't the elephant have a pleural space? *News Physiol Sci* 17:47, 2002.
Widdicombe J: Reflexes from the lungs and airways: historical perspective, *J Appl Physiol* 101:628, 2006.
Widdicombe J: Neuroregulation of cough: implications for drug therapy, *Curr Opin Pharmacol* 2:256, 2002.
Wright JR: Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense, *J Clin Invest* 111:1453, 2003.
Zeitels SM, Healy GB: Laryngology and phonosurgery. N Engl J Med 349:882, 2003.

CAPÍTULO 38

# Circulação Pulmonar, Edema Pulmonar, Líquido Pleural



O pulmão tem duas circulações: (1) a *circulação de alta pressão e fluxo baixo* supre a traqueia, a árvore brônquica, incluindo os bronquíolos terminais, os tecidos de sustentação do pulmão e as camadas externas (adventícia) dos vasos sanguíneos, artérias e veias, com sangue arterial sistêmico. As *artérias brônquicas*, ramos da aorta torácica, suprem a maior parte de sangue arterial sistêmico, com pressão que é apenas ligeiramente inferior à pressão aórtica. (2) A *circulação de baixa pressão e fluxo elevado*, que leva sangue venoso de todas as partes do corpo para os capilares alveolares, onde ganha oxigênio e perde dióxido de carbono. A *artéria pulmonar*, que recebe sangue do ventrículo direito, e seus ramos arteriais levam sangue para os capilares alveolares, onde ocorrem as trocas gasosas, e então, as veias pulmonares devolvem o sangue para o átrio esquerdo, para ser bombeado pelo ventrículo esquerdo para toda a circulação sistêmica.

Neste capítulo, discutiremos os aspectos particulares da distribuição do fluxo sanguíneo e hemodinâmicos da circulação pulmonar que são especialmente importantes para as trocas gasosas no pulmão.

## Anatomia Fisiológica do Sistema Circulatório Pulmonar

**Vasos Pulmonares.** A artéria pulmonar só se estende por 5 centímetros além do ápice do ventrículo direito, dividindo-se nos ramos principais direito e esquerdo, que suprem os dois respectivos pulmões.

A artéria pulmonar é fina, com espessura de sua parede com um terço da espessura da aorta. Os ramos da artéria pulmonar são muito curtos, e todas as artérias pulmonares, mesmo as menores artérias e arteríolas, têm diâmetros maiores do que suas correspondentes na circulação sistêmica. Isso, combinado ao fato de que os vasos são finos e distensíveis, dá à árvore pulmonar *grande complacência*, chegando até aproximadamente a 7 mL/mmHg, que é similar ao valor encontrado em toda a árvore arterial sistêmica. Essa grande complacência permite que as artérias pulmonares acomodem o volume sistólico do ventrículo direito.

As veias pulmonares, como as artérias pulmonares, também são curtas. Elas drenam imediatamente seu sangue efluente no átrio esquerdo, sangue este que é bombeado pelo lado esquerdo do coração para toda a circulação sistêmica.

**Vasos Brônquicos.** O sangue também flui para os pulmões pelas pequenas artérias brônquicas originárias na circulação sistêmica, sendo responsável por, aproximadamente, 1% a 2% do débito cardíaco total. Esse sangue da artéria brônquica é sangue *oxigenado*, em contraste com o sangue parcialmente desoxigenado encontrado nas artérias pulmonares. Ele supre os tecidos de suporte dos pulmões, incluindo o tecido conjuntivo, os septos e os grandes e pequenos brônquios. Depois que esse sangue brônquico e arterial passa pelos tecidos de suporte, ele é drenado para as veias pulmonares e *entra no átrio esquerdo*, em vez de voltar para o átrio direito. Portanto, o fluxo para o átrio esquerdo e o débito do ventrículo esquerdo são cerca de 1% a 2% maiores do que o débito do ventrículo direito.

**Vasos Linfáticos.** Os vasos linfáticos estão presentes em todo o tecido de suporte do pulmão, começando nos espaços de tecido conjuntivo que circundam os bronquíolos terminais, cursando para o hilo do pulmão e, desse ponto, principalmente para o *ducto linfático torácico direito*. Partículas que chegam aos alvéolos são parcialmente removidas por meio desses canais, e a proteína plasmática que escapa dos capilares pulmonares também é removida dos tecidos pulmonares, ajudando a prevenir um edema pulmonar.

## Pressões no Sistema Pulmonar

**A Curva de Pressão de Pulso no Ventrículo Direito.** As curvas de pressão de pulso do ventrículo direito e da artéria pulmonar são mostradas na parte inferior da Figura 38-1. Essas curvas contrastam com a curva da pres-

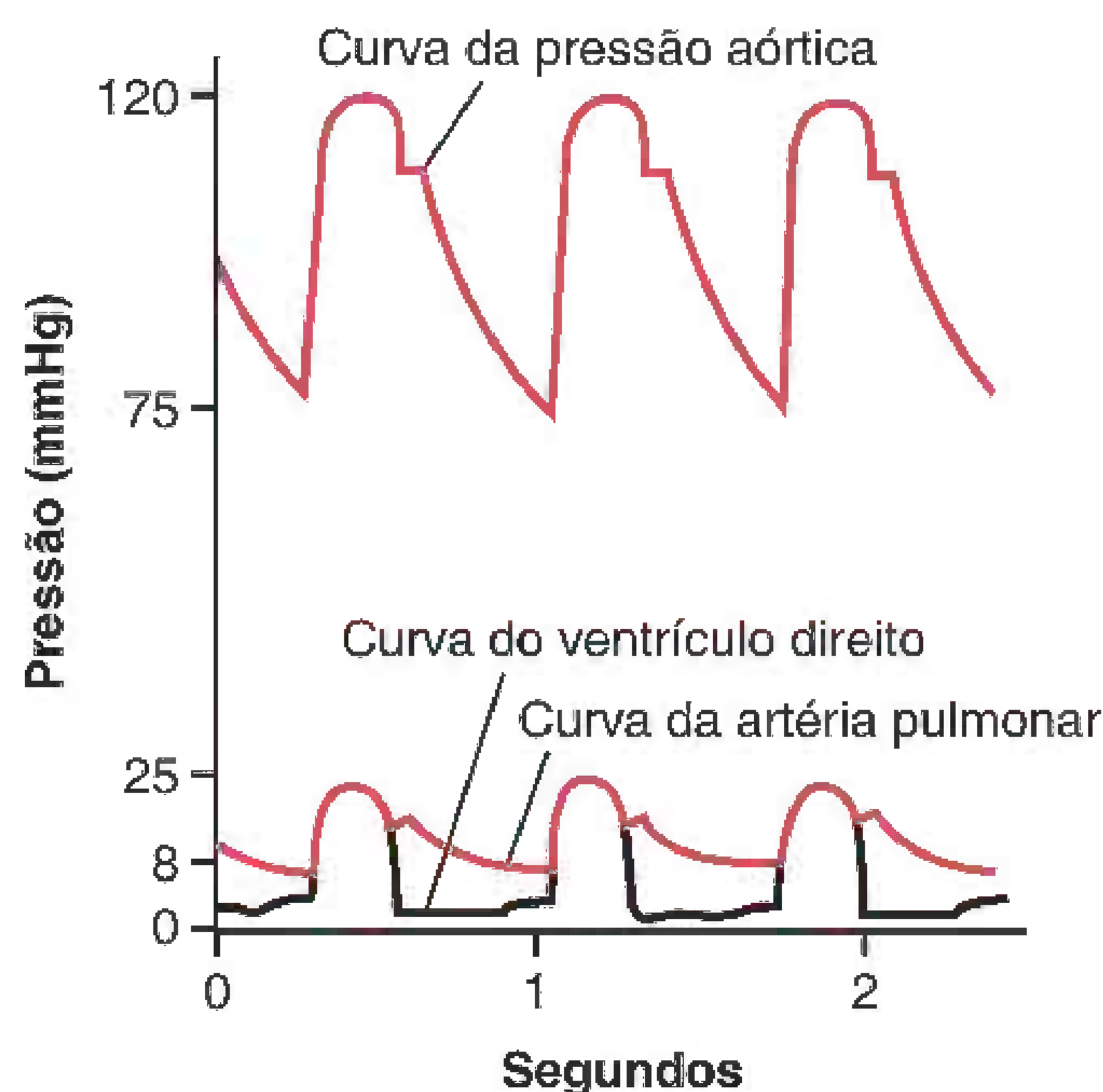



**Figura 38-1** Traçados da pressão de pulso no ventrículo direito, artéria pulmonar e aorta.

são aórtica muito mais alta, apresentada na parte superior da figura. A pressão sistólica do ventrículo direito de ser humano normal é em média de 25 mmHg, e a pressão diastólica é em média cerca de 0 a 1 mmHg, valores que são apenas um quinto dos medidos para o ventrículo esquerdo.

**Pressões na Artéria Pulmonar.** Durante a *sístole*, a pressão na artéria pulmonar é essencialmente igual à pressão no ventrículo direito, como também é mostrado na Figura 38-1. Entretanto, depois que a válvula pulmonar se fecha, ao final da sístole, a pressão ventricular cai vertiginosamente, enquanto a pressão arterial pulmonar cai mais lentamente à medida que o sangue flui pelos capilares dos pulmões.

Como mostrado na Figura 38-2, a *pressão arterial pulmonar sistólica* é em média de 25 mmHg no ser humano normal, e a *pressão arterial pulmonar diastólica* é de aproximadamente 8 mmHg, e a *pressão arterial pulmonar média* é de 15 mmHg.

**Pressão Capilar Pulmonar.** A pressão capilar pulmonar média, como mostrado na Figura 38-2, é de aproximadamente 7 mmHg. A importância dessa baixa pressão capilar é discutida em detalhes adiante neste capítulo, na seção sobre funções de troca de líquidos dos capilares pulmonares.

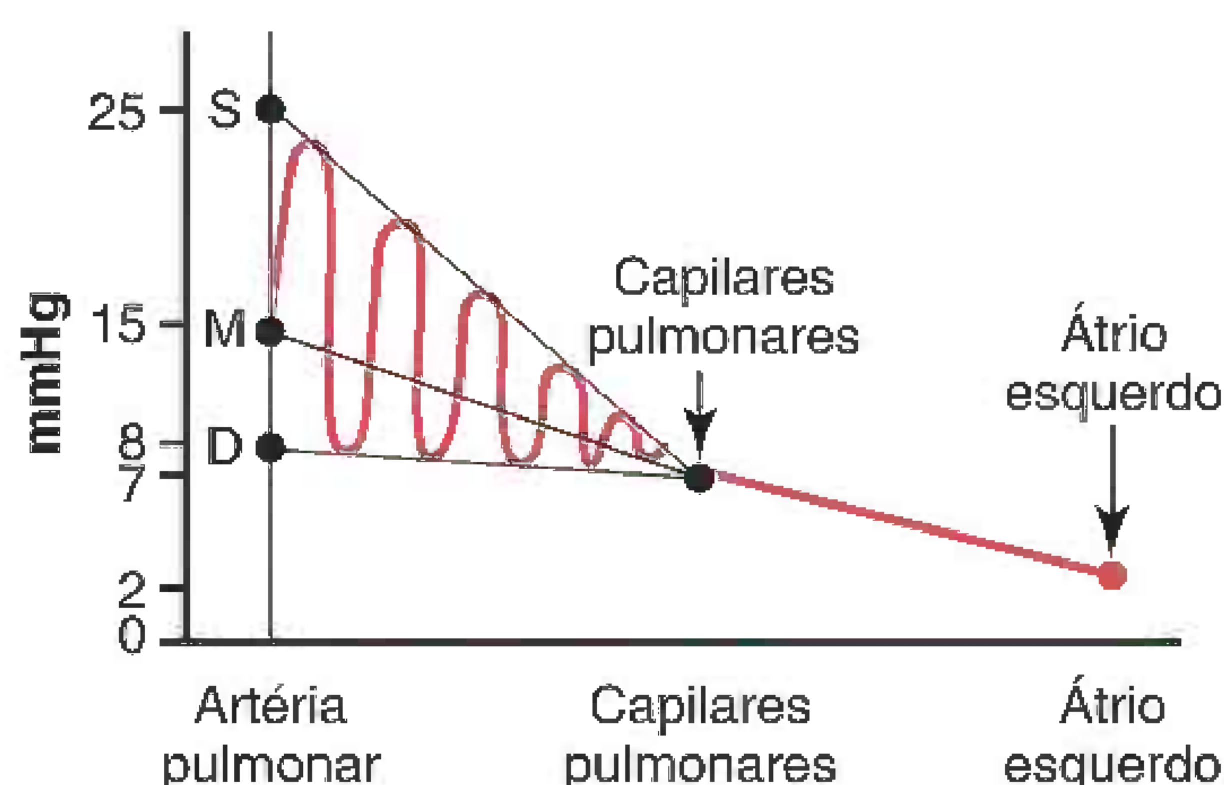



**Figura 38-2** Pressões nos diferentes vasos dos pulmões. D, diastólica; M, média; S, sistólica; curva vermelha, pulsações arteriais.

**Pressão Arterial Esquerda e Pressão Venosa Pulmonar.** A pressão média no átrio esquerdo e nas principais veias pulmonares, é de cerca de 2 mmHg no ser humano em decúbito, variando de 1 mmHg a 5 mmHg. Em geral não é possível medir a pressão do átrio esquerdo do ser humano usando-se equipamento de medida direta, pois é difícil passar o cateter através das câmaras cardíacas, chegando ao átrio esquerdo. Entretanto, a pressão atrial esquerda geralmente pode ser estimada com moderada precisão, pela também chamada *pressão de encunhadura (em cunha) pulmonar*. Essa pressão é medida pela inserção de cateter em veia periférica até o átrio direito, passando a seguir ao lado direito do coração e através da artéria pulmonar até chegar aos pequenos ramos da artéria pulmonar e, por fim, empurrando o cateter até que ele fique *encunhado firmemente neste pequeno ramo*.

A pressão medida pelo cateter, chamada "pressão em cunha", é de aproximadamente 5 mmHg. Como todo o fluxo sanguíneo foi interrompido na pequena artéria encunhada, e como os vasos que se estendem além dessa artéria fazem conexão direta com os capilares pulmonares, essa pressão encunhada é geralmente apenas 2 a 3 mmHg maior do que a pressão no átrio esquerdo. Quando a pressão no átrio esquerdo se eleva a valores altos, a pressão de encunhadura pulmonar também aumenta. Portanto, as medidas da pressão encunhada podem ser utilizadas para estudar clinicamente as alterações da pressão capilar pulmonar e da pressão atrial esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

## Volume Sanguíneo dos Pulmões

O volume sanguíneo dos pulmões é de cerca de 450 mililitros, cerca de 9% do volume total de sangue em todo o sistema circulatório. Aproximadamente 70 mililitros desse volume sanguíneo ficam localizados nos capilares pulmonares, e o restante é dividido igualmente entre as artérias e veias pulmonares.

**Os Pulmões Servem como Reservatório de Sangue.** Sob várias condições fisiológicas e patológicas, a quantidade de sangue nos pulmões pode variar desde a metade do normal até duas vezes o volume normal. Por exemplo, quando a pessoa sopra o ar com força, aumentando a pressão dentro dos pulmões — como durante o sopro de trompete —, aproximadamente 250 mililitros de sangue podem ser expelidos do sistema circulatório pulmonar em direção da circulação sistêmica. Além disso, a perda de sangue, pela circulação sistêmica, por hemorragia pode ser parcialmente compensada pelo desvio automático do sangue dos pulmões para os vasos sistêmicos.

**A Patologia Cardíaca Pode Desviar o Sangue da Circulação Sistêmica para a Circulação Pulmonar.** A insuficiência do lado esquerdo do coração ou aumento da resistência ao fluxo sanguíneo pela válvula mitral, resultante de estenose ou regurgitação mitral, faz com que o sangue se acumule na circulação pulmonar, algumas vezes aumentando o volume pulmonar por até 100% e causando grandes elevações nas pressões vasculares pulmonares. Como o volume da circulação sistêmica é aproximadamente nove vezes o da circulação pulmonar, o desvio de sangue de um sistema para o outro afeta enormemente o sistema pulmonar, mas geralmente tem somente leves efeitos na circulação sistêmica.

## O Fluxo de Sangue pelos Pulmões e sua Distribuição

O fluxo de sangue pelos pulmões é essencialmente igual ao débito cardíaco. Por conseguinte, os fatores que controlam o débito cardíaco — principalmente os fatores periféricos, já discutidos no Capítulo 20 — também controlam o fluxo pulmonar. Na maioria das condições, os vasos pulmonares atuam como tubos distensíveis passivos que se dilatam com o aumento da pressão e se estreitam com a diminuição da pressão. Para que ocorra a aeração adequada do sangue, é importante que ele seja distribuído para os segmentos pulmonares onde os alvéolos estejam melhor oxigenados. Isso é produzido por meio do seguinte mecanismo.

**A Diminuição do Oxigênio Alveolar Reduz o Fluxo Sanguíneo Alveolar Local e Regula a Distribuição do Fluxo Sanguíneo Pulmonar.** Quando a concentração de oxigênio no ar dos alvéolos cai abaixo do normal — especialmente quando cai abaixo de 70% do normal (abaixo da $Po_2$ de 73 mmHg) —, os vasos sanguíneos adjacentes se contraem, com a resistência vascular aumentando por mais de cinco vezes nos níveis de oxigênio extremamente baixos. Isso é o *oposto ao observado nos vasos sistêmicos*, que se dilatam, em vez de se contrair, em resposta à baixa do oxigênio. Acredita-se que a baixa concentração de oxigênio faça com que seja liberada, nos tecidos pulmonares, substância vasoconstritora ainda não descoberta; essa substância promove a vasoconstrição das pequenas artérias e arteríolas. Foi sugerido que essa substância vasoconstritora poderia ser secretada pelas células epiteliais alveolares quando entram em hipoxia.

Esse efeito da baixa de oxigênio sobre a resistência vascular pulmonar tem função importante: distribuir o fluxo sanguíneo para onde ele for mais eficiente. Ou seja, se alguns alvéolos estão mal ventilados e suas concentrações de oxigênio estão baixas, os vasos locais se contraem. Isso faz com que o sangue flua para outras áreas dos pulmões que estejam mais bem aeradas, gerando sistema automático de controle para a distribuição do fluxo de sangue para as áreas pulmonares em proporção às suas pressões de oxigênio alveolar.

## Efeito dos Gradientes de Pressão Hidrostática nos Pulmões sobre o Fluxo Sanguíneo Regional Pulmonar

No Capítulo 15, destacou-se que a pressão arterial nos pés de uma pessoa na posição ereta pode chegar a 90 mmHg ou mais do que a pressão no nível do coração. Isso é causado pela *pressão hidrostática* — ou seja, pelo peso do corpo propriamente dito sobre os vasos sanguíneos. O mesmo efeito, mas, em menor grau, ocorre nos pulmões. No adulto normal, na posição ereta, o ponto mais baixo nos pulmões fica aproximadamente 30 cm do ponto mais alto. Isso representa diferença de pressão de cerca de 23 mmHg, com 15 mmHg acima do coração e 8 mmHg abaixo. Ou seja, a pressão arterial pulmonar na porção mais superior do pulmão da pessoa em pé é aproximadamente 15 mmHg menor do que a pressão da artéria pulmonar no nível do coração, e a pressão na porção mais inferior dos pulmões é aproximadamente 8 mmHg maior. Tais diferenças de pressão têm efeitos profundos sobre o fluxo de sangue, pelas diferentes áreas dos pulmões. Isso é demonstrado pela curva inferior na Figura 38-3, que demonstra o fluxo de sangue por unidade de tecido pulmonar em diferentes níveis do pulmão na pessoa em pé. Observe que, na posição ereta em repouso, existe pouco fluxo no topo do pulmão, mas um fluxo aproximadamente cinco vezes maior na porção inferior. Para ajudar a explicar essas diferenças, em geral se descreve o pulmão como sendo dividido em três zonas, como mostrado na Figura 38-4. Em cada zona, os padrões de fluxo de sangue são bastante diferentes.

### Zonas 1, 2 e 3 de Fluxo Sanguíneo Pulmonar

Os capilares, nas paredes alveolares, são distendidos pela pressão arterial em seu interior, mas, simultaneamente, são comprimidos pela pressão do ar alveolar sobre suas

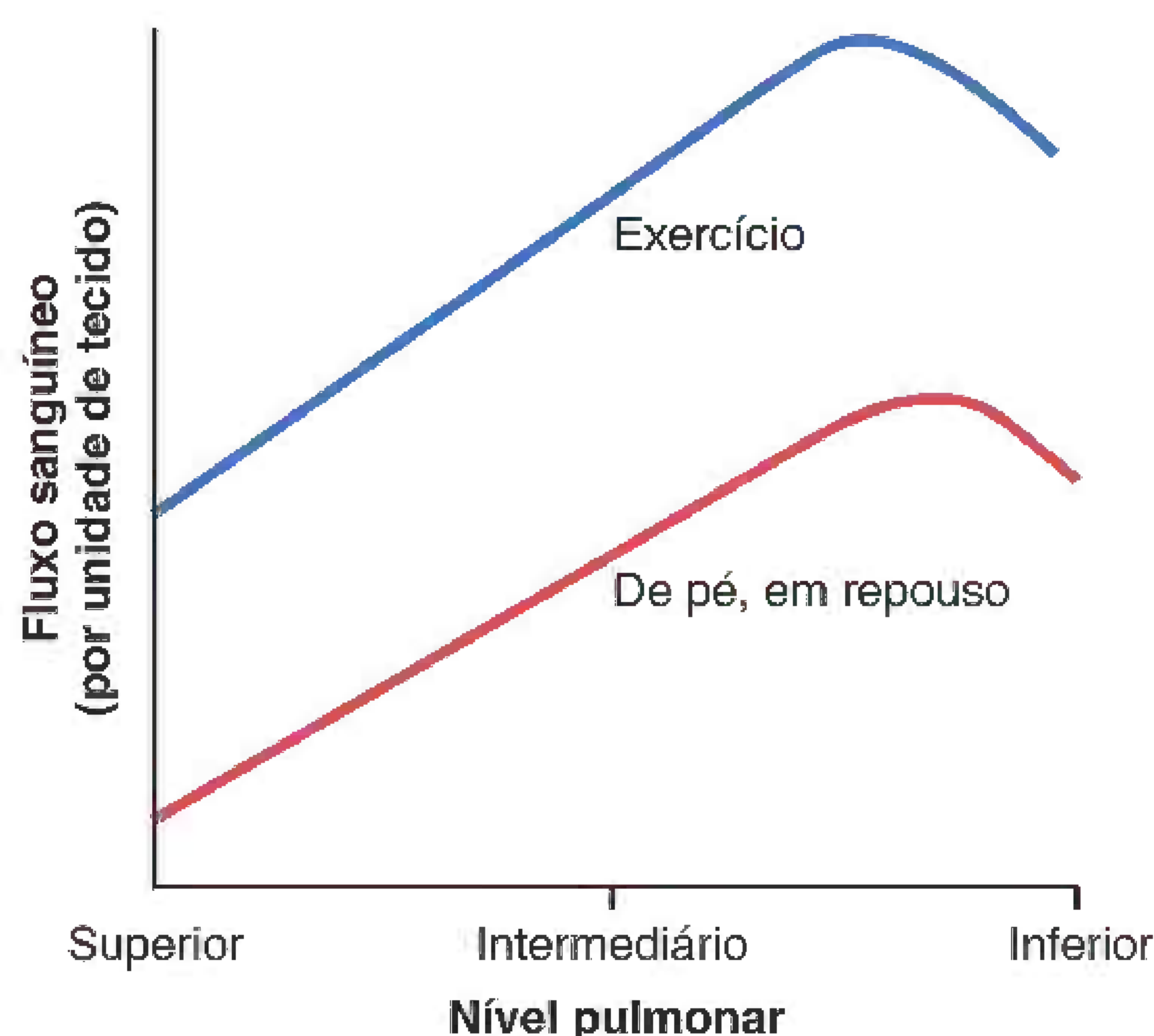



**Figura 38-3** Fluxo sanguíneo em diferentes níveis do pulmão de uma pessoa em pé em repouso e durante o exercício. Observe que, quando a pessoa está em repouso, o fluxo sanguíneo é muito baixo na parte superior dos pulmões; a maior parte do fluxo ocorre na parte inferior dos pulmões.

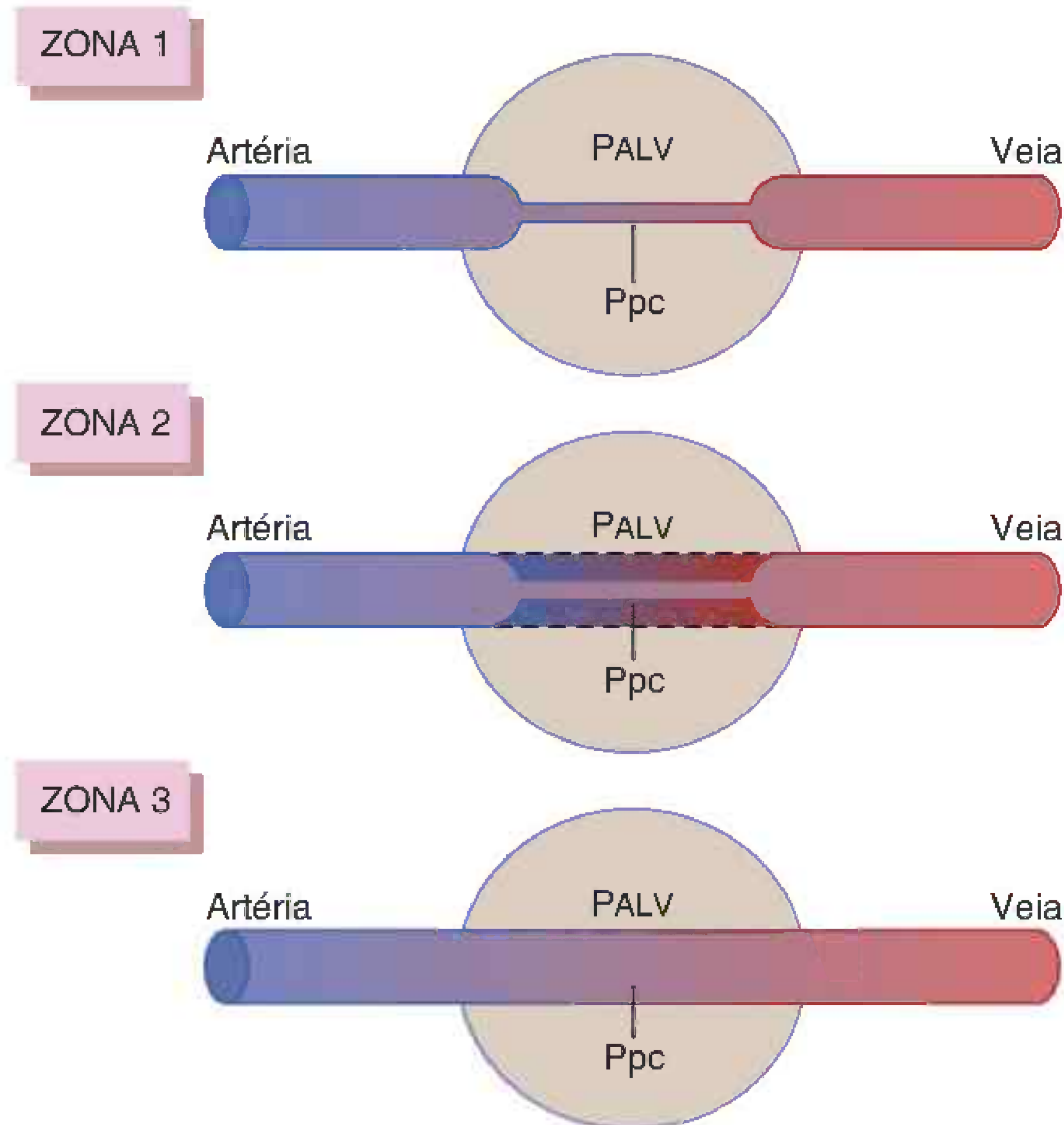



**Figura 38-4** Mecânica do fluxo de sangue nas três zonas de fluxo sanguíneo dos pulmões: ***zona 1, sem fluxo*** — a pressão do ar alveolar (PALV) é maior do que a pressão arterial; ***zona 2, fluxo intermitente*** — a pressão arterial sistólica se eleva a níveis mais altos do que a pressão do ar alveolar, mas a pressão arterial diastólica cai abaixo da pressão do ar alveolar; e ***zona 3, fluxo contínuo*** – a pressão arterial e a pressão capilar pulmonar (Ppc) permanecem maiores do que a pressão do ar alveolar durante todo o tempo.

paredes externas. Portanto, toda vez que a pressão do ar, no alvéolo pulmonar, for maior do que a pressão capilar pulmonar, os capilares se fecham, e o fluxo sanguíneo é interrompido. Sob diferentes condições pulmonares, patológicas e normais, pode ser encontrada qualquer uma das três possíveis zonas (padrões) de fluxo pulmonar:

*Zona 1: Ausência de fluxo sanguíneo, durante todas as partes do ciclo cardíaco*, porque a pressão capilar alveolar local, nessa área do pulmão, nunca se eleva acima da pressão do ar alveolar, em nenhuma parte do ciclo cardíaco

*Zona 2: Fluxo sanguíneo intermitente*, somente durante os picos da pressão arterial pulmonar porque a pressão sistólica é superior à pressão do ar alveolar, mas a pressão diastólica é inferior à pressão do ar alveolar

*Zona 3: Fluxo sanguíneo contínuo* porque a pressão capilar alveolar permanece mais alta que a pressão do ar alveolar, durante todo o ciclo cardíaco

Normalmente, os pulmões só têm as zonas de fluxo sanguíneo 2 e 3 — zona 2 (fluxo intermediário), nos ápices e zona 3 (fluxo contínuo), em todas as áreas inferiores. Por exemplo, quando a pessoa está na posição ereta, a pressão arterial pulmonar, no ápice do pulmão, é, aproximadamente, 15 mmHg menor do que a pressão no nível do coração. Portanto, a pressão sistólica apical é de somente 10 mmHg (25 mmHg, no nível cardíaco menos 15 mmHg de diferença da pressão hidrostática). Essa pressão sanguínea apical de 10 mmHg é superior à pressão alveolar zero, de modo que o sangue flui, pelos capilares pulmonares apicais, durante a sístole cardíaca. Inversamente, durante a diástole, a pressão diastólica de 8 mmHg no nível do coração não é suficiente para empurrar o sangue pelos 15 mmHg do gradiente de pressão hidrostática, necessários para causar fluxo capilar diastólico. Portanto, o fluxo sanguíneo pela parte apical dos pulmões é intermitente, com fluxo durante a sístole, mas com sua interrupção durante a diástole; essa é chamada *zona 2 de fluxo sanguíneo*. A zona 2 do fluxo sanguíneo começa, em pulmões normais, a cerca de 10 cm acima do nível médio do coração e se estende desse ponto até a região superior dos pulmões.

Nas regiões inferiores dos pulmões, aproximadamente desde 10 cm acima do nível do coração até a parte inferior dos pulmões, a pressão arterial pulmonar durante a sístole e a diástole permanece superior à pressão do ar alveolar zero. Portanto, ocorre fluxo contínuo pelos capilares alveolares, ou zona 3 do fluxo sanguíneo. Além disso, quando a pessoa está deitada, nenhuma parte do pulmão está a mais de alguns centímetros acima do nível do coração. Nesse caso, o fluxo sanguíneo na pessoa normal é totalmente zona 3, incluindo os ápices pulmonares.

**A Zona 1 de Fluxo Sanguíneo Ocorre sob Condições Anormais.** A zona 1 de fluxo sanguíneo, que representa a ausência de fluxo durante todo o ciclo cardíaco, ocorre quando a pressão arterial sistólica pulmonar é muito baixa ou quando a pressão alveolar é muito alta para permitir o fluxo. Por exemplo, se a pessoa em pé está respirando contra pressão de ar positiva de modo que a pressão do ar intra-alveolar seja pelo menos 10 mmHg acima do normal, mas a pressão sistólica do sangue pulmonar é normal, pode-se esperar uma zona 1 de fluxo sanguíneo — ausência de fluxo sanguíneo — nos ápices pulmonares. Outro exemplo, no qual a zona 1 de fluxo sanguíneo ocorre, é a pessoa na posição ereta, cuja pressão sistólica arterial pulmonar seja extremamente baixa, como pode ocorrer após grave perda sanguínea.

**Efeito do Exercício sobre o Fluxo Sanguíneo pelas Diferentes Partes dos Pulmões.** Novamente com referência à Figura 38-3, observa-se que o fluxo sanguíneo, em todas as partes dos pulmões, aumenta durante o exercício. O aumento do fluxo, na região superior dos pulmões, pode ser de 700% a 800%, enquanto a elevação, na parte inferior dos pulmões, pode não exceder 200% a 300%. O motivo para essas diferenças é que as pressões vasculares pulmonares se elevam, suficientemente, durante o exercício, para converter os ápices pulmonares de padrão zona 2 para padrão de fluxo zona 3.

## Débito Cardíaco Aumentado durante Exercício Intenso É Normalmente Acomodado pela Circulação Pulmonar sem Grandes Acréscimos na Pressão Arterial Pulmonar

Durante o exercício intenso, o fluxo sanguíneo pelos pulmões aumenta de quatro a sete vezes. Esse fluxo extra é

acomodado, nos pulmões, por três maneiras: (1) aumentando o número de capilares abertos, podendo chegar a até três vezes; (2) pela distensão de todos os capilares e pelo aumento da velocidade de fluxo, por cada capilar por mais de duas vezes; e (3) aumentando a pressão arterial pulmonar. Na pessoa normal, as duas primeiras alterações diminuem a resistência vascular pulmonar de modo que a pressão arterial pulmonar se eleva muito pouco, mesmo durante exercício intenso; esse efeito está demonstrado na Figura 38-5.

A capacidade dos pulmões de acomodarem fluxo sanguíneo muito aumentado durante o exercício, sem aumentar a pressão arterial pulmonar, conserva a energia do lado direito do coração. Essa capacidade também previne contra elevação significativa da pressão capilar pulmonar, evitando, também, o desenvolvimento de edema pulmonar.

### Função da Circulação Pulmonar Quando a Pressão Atrial Esquerda se Eleva como Resultado de Insuficiência Cardíaca Esquerda

A pressão atrial esquerda, na pessoa saudável, quase nunca se eleva acima dos +6 mmHg, mesmo durante o exercício mais vigoroso. Essas pequenas alterações da pressão atrial esquerda não têm efeito significativo sobre a circulação pulmonar, pois isso meramente expande as vênulas pulmonares e abre mais capilares, de modo que o sangue continua a fluir com facilidade quase igual à encontrada nas artérias pulmonares.

Entretanto, quando o lado esquerdo do coração falha, o sangue começa a se acumular no átrio esquerdo. Consequentemente, a pressão do átrio esquerdo pode se elevar de seu valor normal, entre 1 e 5 mmHg, até valores de 40 a 50 mmHg. A elevação inicial da pressão atrial até cerca de 7 mmHg tem muito pouco efeito sobre a circulação pulmonar. Mas, quando a pressão atrial esquerda se eleva acima de 7 ou 8 mmHg, maiores elevações da pressão do átrio esquerdo causam elevações igualmente grandes na pressão arterial pulmonar, resultando em aumento concomitante da carga sobre o lado direito do coração.

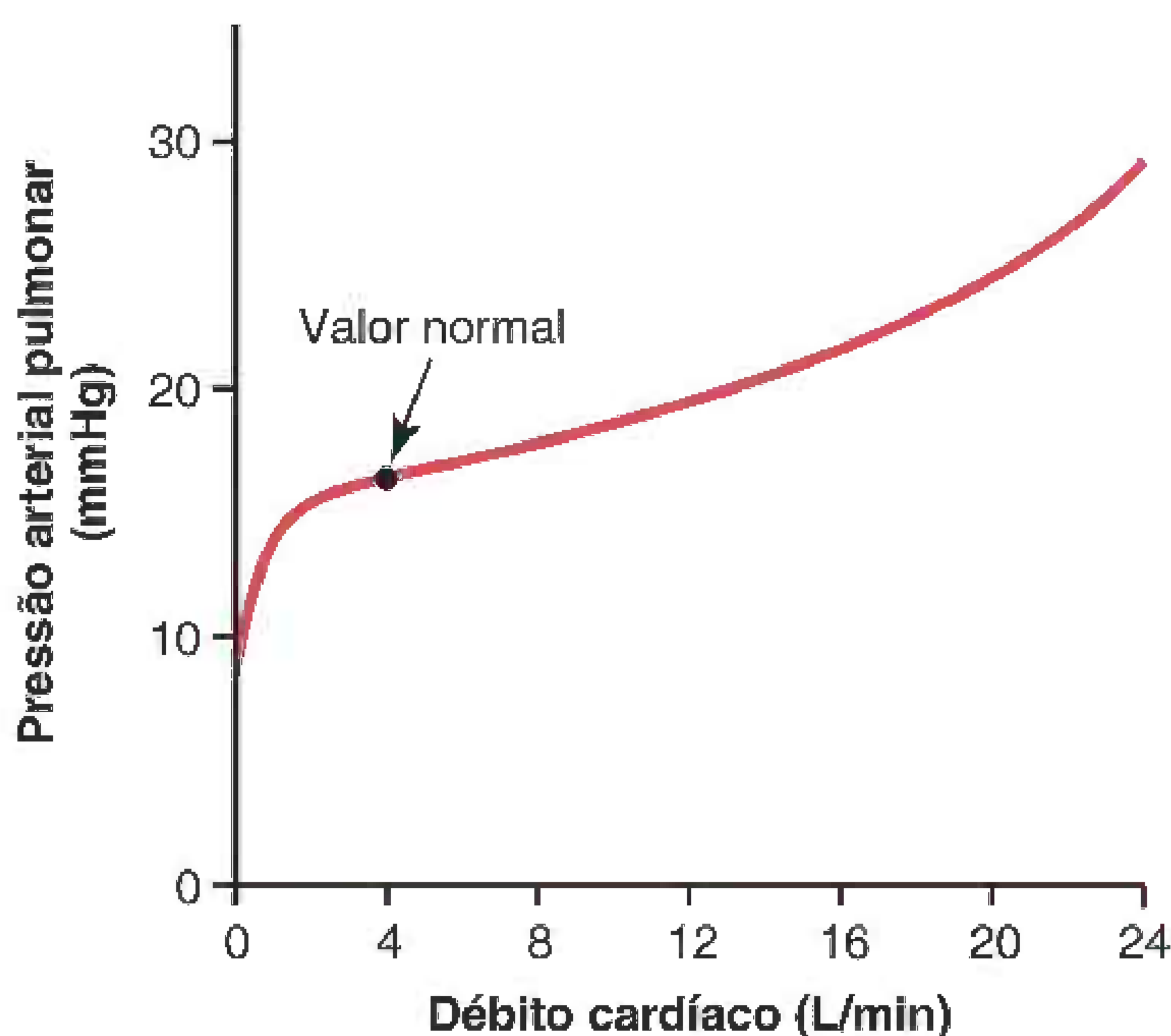



**Figura 38-5** Efeito sobre a pressão arterial pulmonar média, causado pela elevação do débito cardíaco durante o exercício.

Qualquer elevação da pressão atrial esquerda acima de 7 ou 8 mmHg aumenta a pressão capilar na mesma proporção. Quando a pressão atrial esquerda se eleva acima de 30 mmHg, causando elevações similares na pressão capilar, existe grande probabilidade de se desenvolver edema pulmonar, como discutiremos adiante, neste capítulo.

## Dinâmica Capilar Pulmonar

A troca de gases entre o ar alveolar e o sangue no capilar pulmonar será discutida no próximo capítulo. Entretanto, é importante observarmos neste capítulo que as paredes alveolares são revestidas com tantos capilares que, na maioria dos locais, os capilares quase se tocam lado a lado. Portanto, frequentemente é dito que o sangue capilar flui nas paredes alveolares como uma "lâmina de fluxo", em vez de fluir por capilares individuais.

**Pressão Capilar Pulmonar.** Nunca foram feitas medidas diretas da pressão capilar pulmonar. Entretanto, a medida "isogravimétrica" da pressão capilar pulmonar, utilizando a técnica descrita no Capítulo 16, gerou valor de 7 mmHg. Esse valor, provavelmente, é quase correto, pois a pressão média do átrio esquerdo é de cerca de 2 mmHg, e a pressão arterial pulmonar média é de somente 15 mmHg, de modo que a pressão capilar pulmonar média deve se situar em algum ponto entre esses dois valores.

**Tempo de Permanência do Sangue nos Capilares Pulmonares.** A partir do estudo histológico da área transversa total de todos os capilares pulmonares, pode-se calcular que, quando o débito cardíaco é normal, o sangue passa pelos capilares pulmonares em aproximadamente 0,8 segundo. Quando o débito cardíaco aumenta, esse tempo pode diminuir para 0,3 segundo. A diminuição deveria ser muito maior, mas, como capilares adicionais normalmente colapsados se abrem, eles acomodam o fluxo do sangue. Assim, em somente fração de segundo, o sangue que passa pelos capilares alveolares é oxigenado, perdendo seu excesso de dióxido de carbono.

### Troca de Líquidos nos Capilares Pulmonares e Dinâmica dos Líquidos no Interstício Pulmonar

A dinâmica da troca de líquidos, através das membranas dos capilares pulmonares, é *qualitativamente* a mesma encontrada nos tecidos periféricos. Entretanto, *quantitativamente*, existem importantes diferenças:

1. A pressão do capilar pulmonar é baixa, de aproximadamente 7 mmHg, em comparação com a pressão capilar funcional consideravelmente mais elevada nos tecidos periféricos, de cerca de 17 mmHg.
2. A pressão do líquido intersticial no pulmão é pouco mais negativa do que a encontrada no tecido subcutâneo periférico. (Essa pressão foi medida de duas formas: pela inserção de micropipeta no interstício pulmonar, gerando valor aproximado de −5 mmHg, e

pela medida da pressão de absorção de líquido oriundo do alvéolo, que gerou valor de −8 mmHg.)

3. Os capilares pulmonares são relativamente permeáveis às moléculas de proteínas, de modo que a pressão coloidosmótica do líquido intersticial pulmonar é de aproximadamente 14 mmHg, em comparação com menos da metade desse valor nos tecidos periféricos.
4. As paredes alveolares são relativamente finas, e o epitélio alveolar que recobre as superfícies alveolares é tão frágil que elas podem romper-se por qualquer pressão positiva superior à pressão do ar alveolar nos espaços intersticiais (> 0 mmHg), o que permite o acúmulo de líquido oriundo do espaço intersticial nos alvéolos.

A seguir, veremos como estas diferenças quantitativas afetam a dinâmica dos líquidos pulmonares.

**Inter-relações entre a Pressão do Líquido Intersticial e Outras Pressões no Pulmão.** A Figura 38-6 mostra um capilar pulmonar, alvéolo pulmonar e capilar linfático, drenando o espaço intersticial entre o capilar sanguíneo e o alvéolo. Observe o balanço das forças na membrana capilar:

| | mmHg |
|---|---|
| *Forças que tendem a causar influxo de líquido oriundo dos capilares e na direção do interstício pulmonar:* | |
| Pressão capilar | 7 |
| Pressão coloidosmótica do líquido intersticial | 14 |
| Pressão negativa do líquido intersticial | 8 |
| TOTAL DA FORÇA PARA FORA | 29 |
| *Forças que tendem a causar a absorção de líquido pelos capilares:* | |
| Pressão coloidosmótica do plasma | 28 |
| TOTAL DA FORÇA PARA DENTRO | 28 |

Assim, as forças normais, direcionadas para fora, são ligeiramente maiores do que as forças direcionadas para dentro, gerando *pressão de filtração média* na membrana do capilar pulmonar; essa pressão pode ser calculada da seguinte maneira:

| | mmHg |
|---|---|
| Total da força direcionada para fora | +29 |
| Total da força direcionada para dentro | −28 |
| PRESSÃO DE FILTRAÇÃO MÉDIA | +1 |

Essa pressão de filtração causa leve fluxo contínuo de líquido dos capilares pulmonares para os espaços intersticiais, e, exceto por pequena quantidade que se evapora nos alvéolos, esse líquido é bombeado de volta para a circulação pelo sistema linfático pulmonar.

**Pressão Intersticial Pulmonar Negativa e o Mecanismo para a Manutenção dos Alvéolos "Secos".** O que impede os alvéolos de se encher com líquido, nas condições normais? A primeira inclinação é de imaginar que o epitélio alveolar seja forte e contínuo o suficiente para evitar o vazamento de líquido dos espaços intersticiais para o alvéolo. Esse fato não é válido, pois experimentos demonstraram que sempre existem aberturas entre as células epiteliais do alvéolo, pelas quais mesmo grandes moléculas proteicas, bem como água e eletrólitos, podem passar.

Entretanto, deve ser lembrado que os capilares pulmonares e o sistema linfático pulmonar normalmente mantêm ligeira *pressão negativa* nos espaços intersticiais, ficando claro que sempre que quantidade extra de líquido aparecer nos alvéolos ela será simplesmente, sugada por processo mecânico para o interstício pulmonar pelas pequenas aberturas entre as células epiteliais alveolares. A seguir, o excesso de líquido é removido pelos linfáticos pulmonares ou é absorvido pelos capilares pulmonares. Assim, sob condições normais os alvéolos se mantêm "secos", exceto por pequena quantidade de líquido que vaza do epitélio para as superfícies de revestimento dos alvéolos para mantê-los úmidos.

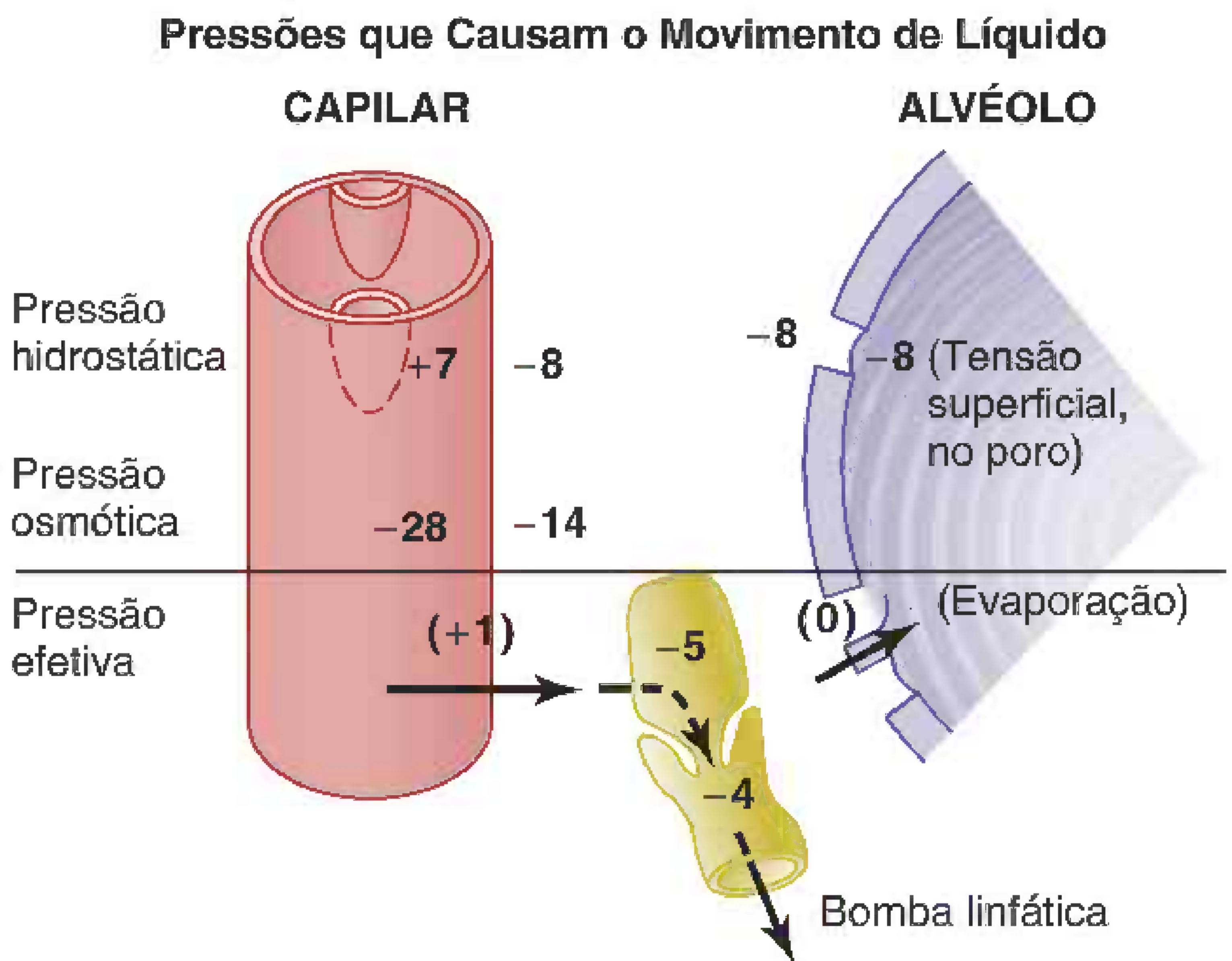



**Figura 38-6** Forças hidrostática e osmótica no capilar (*à esquerda*) e na membrana alveolar (*à direita*) dos pulmões. Também é mostrada a extremidade de vaso linfático (*centro*) que bombeia o líquido oriundo dos espaços intersticiais pulmonares. (Modificada de Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

**Edema Pulmonar**

O edema pulmonar ocorre da mesma forma que os edemas de outros locais do organismo. Qualquer fator que aumente a filtração de líquidos para fora dos capilares pulmonares ou que impeça o funcionamento dos linfáticos pulmonares provocando o aumento da pressão do líquido intersticial pulmonar, que passe da faixa negativa para a positiva, causará o rápido enchimento dos espaços intersticiais pulmonares e dos alvéolos, com grande quantidade de líquido livre.

As causas mais comuns de edema pulmonar são as seguintes:

1. Insuficiência cardíaca esquerda ou doença da válvula mitral, com grandes elevações da pressão venosa pulmonar e alagamento dos espaços intersticiais e dos alvéolos.
2. Lesão das membranas dos capilares pulmonares, causada por infecções, como a pneumonia, ou pela inalação de substâncias tóxicas, como o cloro gasoso ou o gás dióxido de enxofre. Cada um desses gases causa rápido vazamento tanto de proteínas plasmáticas quanto de líquido dos capilares para os espaços intersticiais dos pulmões e para os alvéolos.

**"Fator de Segurança do Edema Pulmonar".** Experiências em animais demonstraram que a pressão capilar pulmonar normalmente deve se elevar até valor pelo menos igual à pressão coloidosmótica do plasma nos capilares, antes de ocorrer edema pulmonar significativo. Por exemplo, a Figura 38-7 demonstra como os diferentes níveis de elevação da pressão atrial esquerda aumentam o índice de formação de edema pulmonar em cães. Lembre-se de que cada vez que a pressão do átrio esquerdo aumenta a valores muito altos a pressão capilar pulmonar se eleva em nível entre 1 e 2 mmHg mais alto do que a pressão do átrio esquerdo. Nesses experimentos, no momento em que a pressão do átrio esquerdo atingiu 23 mmHg (fazendo com que a pressão capilar pulmonar subisse para 25 mmHg), líquido começou a se acumular nos pulmões. Esse acúmulo de líquido aumentou ainda mais rapidamente com a elevação adicional da pressão capilar. A pressão coloidosmótica do plasma durante esses experimentos, foi igual a esse nível crítico de pressão de 25 mmHg. Portanto, no ser humano, cuja pressão coloidosmótica do plasma normal é de 28 mmHg, pode-se prever que a pressão capilar pulmonar deverá se elevar do nível normal de 7 mmHg para mais de 28 mmHg para causar edema pulmonar, o que gera um *fator de segurança agudo contra o edema pulmonar* de 21 mmHg.

**Fator de Segurança em Condições Crônicas.** Quando a pressão capilar pulmonar permanece cronicamente elevada (por, pelo menos, 2 semanas), os pulmões ficam ainda mais resistentes contra o edema pulmonar porque os vasos linfáticos se expandem bastante, aumentando sua capacidade de carrear o líquido para fora dos espaços intersticiais, capacidade que pode aumentar por até 10 vezes. Portanto, em pacientes com estenose mitral crônica, pressões capilares pulmonares entre 40 e 45 mmHg foram encontradas sem o desenvolvimento de edema pulmonar letal.

**Rapidez da Morte em Edema Pulmonar Agudo.** Quando a pressão capilar pulmonar se eleva, mesmo que levemente, acima do nível do fator de segurança, edema pulmonar letal pode ocorrer em questão de horas, ou mesmo em períodos de 20 a 30 minutos, se a pressão capilar se elevar entre 25 e 30 mmHg acima do nível do fator de segurança. Assim, na insuficiência cardíaca esquerda, na qual a pressão capilar pulmonar ocasionalmente pode se elevar até 50 mmHg, a morte, em geral, ocorre em menos de 30 minutos após edema pulmonar agudo.

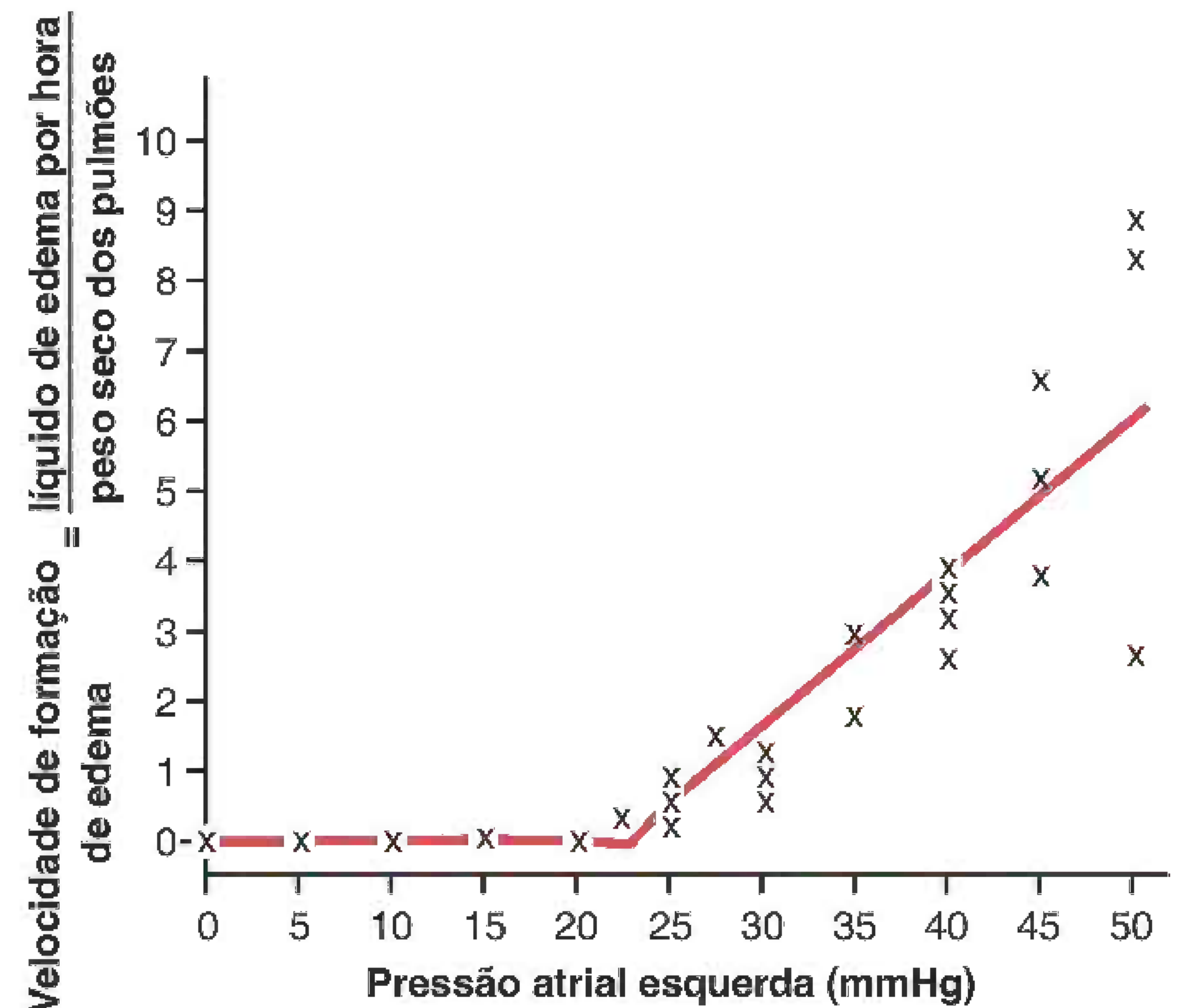



**Figura 38-7** Velocidade da perda de líquido para os tecidos pulmonares quando a pressão atrial esquerda (e a pressão capilar pulmonar) está elevada. (De Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959.)

## Líquido na Cavidade Pleural

Quando os pulmões se expandem e se contraem, durante a respiração normal, eles deslizam para frente e para trás, dentro da cavidade pleural. Para facilitar esse deslizamento, fina camada de líquido mucoide existe entre as pleuras parietal e visceral.

A Figura 38-8 demonstra a dinâmica da troca de líquidos no espaço pleural. A membrana pleural é membrana serosa, porosa e mesenquimal, da qual transudam, continuamente, pequenas quantidades de líquido intersticial para o espaço pleural. Esses líquidos carreiam proteínas teciduais, dando ao líquido pleural sua aparência mucoide, que é o fator que permite o fácil deslizamento dos pulmões em movimento.

A quantidade total de líquido em cada cavidade pleural normalmente é pequena, de somente alguns mililitros. Sempre que essa quantidade de líquido aumenta e começa a fluir para a cavidade pleural, o excesso de líquido é bombeado para fora pelos vasos linfáticos que se abrem diretamente da cavidade pleural para (1) o mediastino, (2) a superfície superior do diafragma e (3) as superfícies laterais da pleura parietal. Portanto, o *espaço pleural* — o espaço entre as pleuras parietal e visceral — é considerado *espaço potencial*, porque normalmente é tão estreito que de modo óbvio não é um espaço físico.

**"Pressão Negativa" no Líquido Pleural.** Força negativa, gerada fora dos pulmões, sempre é necessária para mantê-los expandidos. Essa força é gerada pela pressão negativa no espaço pleural normal. A causa básica dessa pressão negativa é o bombeamento de líquido do espaço pelos vasos linfáticos (que também é base da pressão negativa encontrada na maioria dos espaços teciduais do corpo). Como a tendência normal de colapso dos pulmões é de aproximadamente –4 mmHg, a pressão do líquido pleural deve ser no mínimo de –4 mmHg, para manter os pulmões expandidos. Medidas reais demonstraram que essa pressão em geral é de –7 mmHg, o que

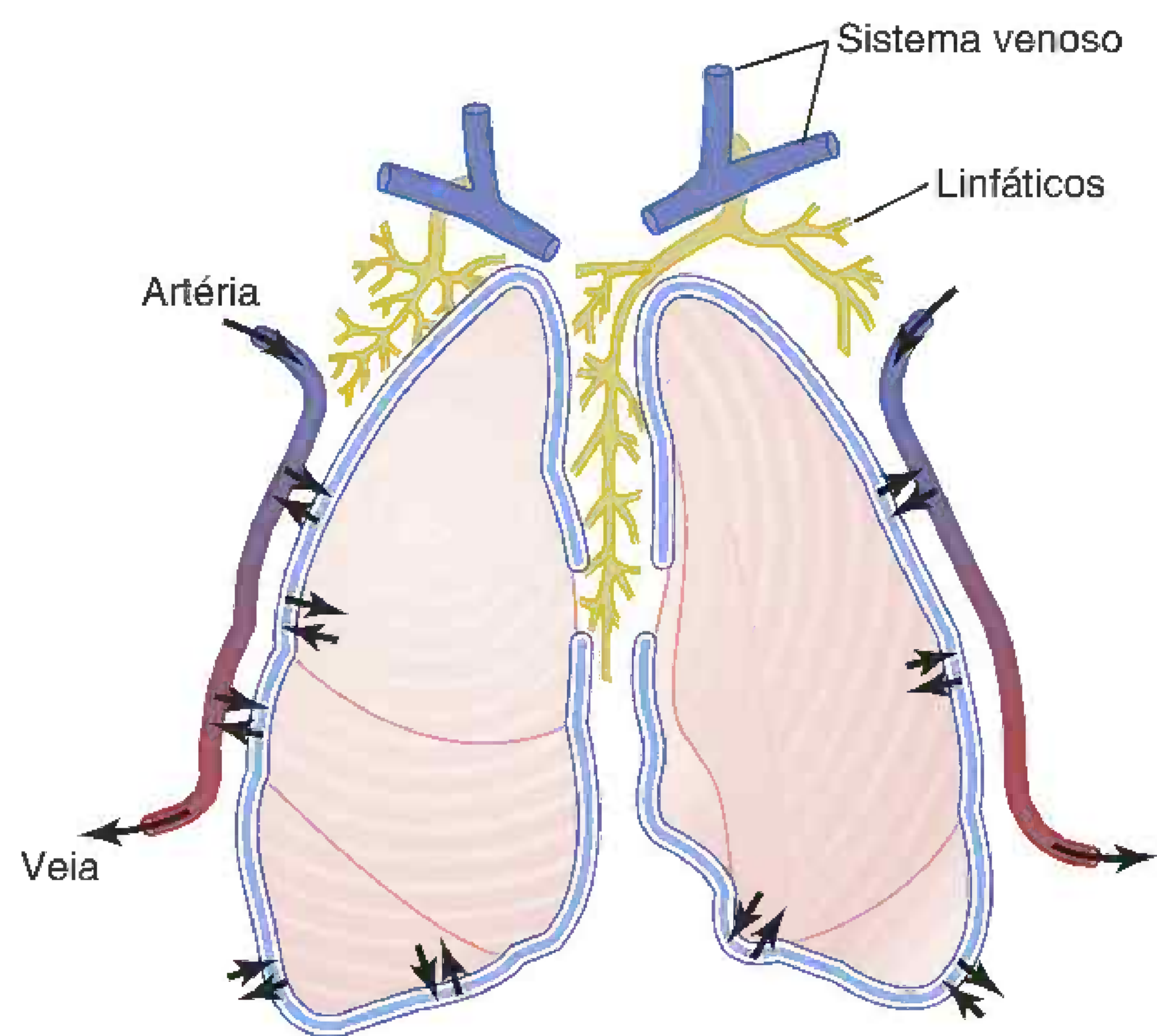



**Figura 38-8** Dinâmica da troca de líquidos no espaço intrapleural.

significa alguns milímetros de mercúrio mais negativos do que a pressão de colapso dos pulmões. Assim, a negatividade do líquido pleural mantém os pulmões tracionados contra a pleura parietal da cavidade torácica, exceto por camada extremamente fina de líquido mucoide que atua como lubrificante.

**Derrame Pleural — Coleção de Grandes Quantidades de Líquido Livre no Espaço Pleural.** O derrame é análogo ao líquido do edema nos tecidos, e pode ser chamado de "edema da cavidade pleural". As causas do derrame são as mesmas causas do edema em outros tecidos (discutidas no Capítulo 25), incluindo (1) bloqueio da drenagem linfática da cavidade pleural; (2) insuficiência cardíaca, que causa pressões capilares periférica e pulmonar muito altas, levando à excessiva transudação de líquidos para a cavidade pulmonar; (3) diminuição acentuada da pressão coloidosmótica do plasma, permitindo a transudação excessiva de líquidos; e (4) infecção ou qualquer outra causa de inflamação nas superfícies da cavidade pleural, rompendo as membranas capilares e permitindo o rápido acúmulo de proteínas plasmáticas e de líquido na cavidade.

## Referências

Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, et al: The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension, *Chest* 135:794, 2009.

Effros RM, Parker JC: Pulmonary vascular heterogeneity and the Starling hypothesis, *Microvasc Res* 78:71, 2009.

Effros RM, Pornsuriyasak P, Porszasz J, et al: Indicator dilution measurements of extravascular lung water: basic assumptions and observations, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294:L1023, 2008.

Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema, *Circ Res* 7:649, 1959.

Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Circulatory Physiology. II. Dynamics and Control of the Body Fluids*, Philadelphia, 1975, WB Saunders.

Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? *News Physiol Sci* 18:55, 2003.

Hughes M, West JB: Gravity is the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung, *J Appl Physiol* 104:1531, 2008.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange, *Physiol Rev* 84:385, 2004.

Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M: Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension, *Circulation* 118:1486, 2008.

Miserocchi G, Negrini D, Passi A, et al: Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure, *News Physiol Sci* 16:66, 2001.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.

Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.

Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA: Pulmonary vascular involvement in COPD, *Chest* 134:808, 2008.

Robertson HT, Hlastala MP: Microsphere maps of regional blood flow and regional ventilation, *J Appl Physiol* 102:1265, 2007.

West JB: *Respiratory Physiology—The Essentials*, ed 8, Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.

CAPÍTULO 39

UNIDADE VII

# Princípios Físicos das Trocas Gasosas; Difusão de Oxigênio e Dióxido de Carbono através da Membrana Respiratória



Depois que os alvéolos são ventilados com ar atmosférico, a próxima etapa, no processo respiratório, é a *difusão* do oxigênio dos alvéolos para o sangue pulmonar e difusão do dióxido de carbono na direção oposta, para fora do sangue. O processo de difusão é simplesmente o movimento aleatório de moléculas em todas as direções, através da membrana respiratória e dos líquidos adjacentes. Entretanto, na fisiologia respiratória, enfoca-se não só o mecanismo básico pelo qual a difusão ocorre, mas também a *intensidade* em que ocorre; isso é problema bem mais complexo e que requer compreensão mais profunda da física da difusão e da troca gasosa.

## Física da Difusão Gasosa e das Pressões Parciais dos Gases

### Base Molecular da Difusão Gasosa

Todos os gases envolvidos na fisiologia respiratória são moléculas simples, livres para se moverem entre si, que é o processo denominado "difusão". Isso é verdadeiro também para os gases dissolvidos nos líquidos e tecidos do corpo.

Para que ocorra difusão, é preciso haver fonte de energia que é provida pelo movimento cinético das próprias moléculas. Exceto na temperatura do zero absoluto, todas as moléculas de toda a matéria estão continuamente em movimento. No caso de moléculas livres que não estão fisicamente conectadas a outras, isso significa movimento linear em alta velocidade até que elas colidam em outras moléculas. Então, elas saltam em novas direções e continuam até bater, de novo, em outras moléculas. Dessa forma, as moléculas se movimentam rápida e aleatoriamente entre si.

**Difusão Efetiva de Gás em uma Direção — O Efeito do Gradiente de Concentração.** Se câmara gasosa ou solução tem concentração elevada de determinado gás, em extremidade da câmara e concentração baixa em outra extremidade, como ilustrado na Figura 39-1, a difusão efetiva do gás ocorrerá da área de alta concentração para a área de baixa concentração. A razão é óbvia: existem muito mais moléculas no lado A da câmara para se difundir em direção ao lado B do que existem na direção oposta. Portanto, as intensidades de difusão em cada uma das duas direções são proporcionalmente diferentes, como mostrado pelos comprimentos das setas na figura.

### Pressões Gasosas em uma Mistura de Gases — "Pressões Parciais" de Gases Individuais

A pressão é causada por múltiplos impactos de moléculas em movimento contra uma superfície. Portanto, a pressão do gás nas superfícies das vias respiratórias e dos alvéolos é proporcional à soma das forças de impacto de todas as moléculas daquele gás que atingem a superfície em determinado instante. Isto significa que *a pressão é diretamente proporcional à concentração das moléculas de gás.*

Na fisiologia respiratória, lidamos com misturas de gases, principalmente de *oxigênio, nitrogênio* e *dióxido de carbono.* A intensidade da difusão de cada um desses gases é diretamente proporcional à pressão causada por somente esse gás, que é denominada *pressão parcial* do gás. O conceito de pressão parcial pode ser assim explicado.

Considere o ar com composição aproximada de 79% de nitrogênio e 21% de oxigênio. A pressão total dessa mistura em nível do mar é em média de 760 mmHg. Fica claro, a partir da descrição acima da base molecular da pressão, que cada gás contribui para a pressão total, na proporção direta da sua concentração. Portanto, 79% de 760 mmHg são causados pelo nitrogênio (600 mmHg) e 21% pelo oxigênio (160 mmHg). Assim, a "pressão parcial" do nitrogênio, na mistura, é de 600 mmHg, e a "pressão parcial" do oxigênio é de 160 mmHg; a pressão total é de 760 mmHg, a soma das pressões parciais individuais. As pressões parciais de gases individuais em mistura são designadas pelos símbolos $Po_2$, $Pco_2$, $Pn_2$, PHe e assim por diante.

### Pressão dos Gases Dissolvidos na Água e nos Tecidos

Os gases dissolvidos na água ou nos tecidos corporais também exercem pressão porque as moléculas do gás dissolvido se movem aleatoriamente e têm energia cinética. Ademais, quando o gás dissolvido no líquido encontra superfície, tal como a membrana celular, ele exerce pressão parcial da mesma maneira que o gás na fase gasosa. As pressões parciais de cada gás dissolvido são designadas da mesma maneira que as pressões parciais no estado gasoso, ou seja, $Po_2$, $Pco_2$, $Pn_2$, PHe e assim por diante.

**Fatores que Determinam a Pressão Parcial de Gás Dissolvido em Líquido.** A pressão parcial de gás em solução é

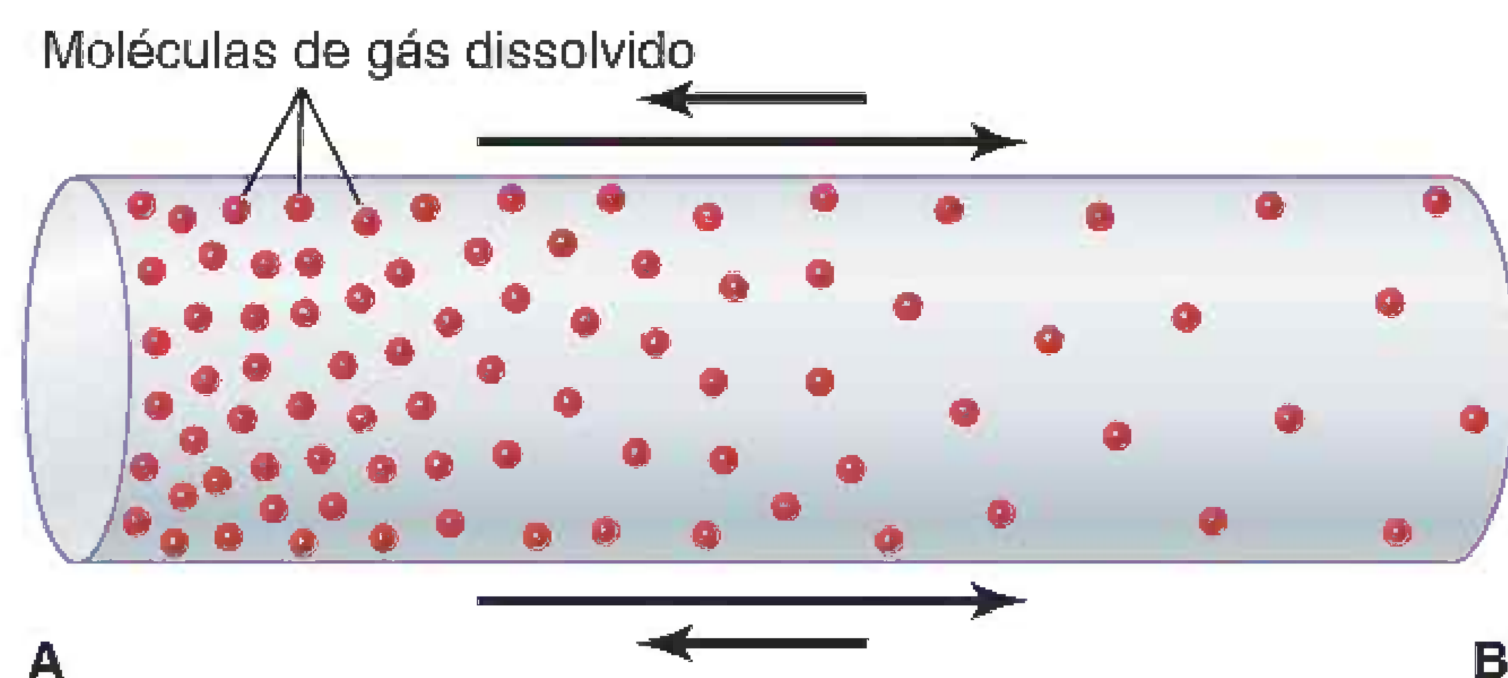



**Figura 39-1** Difusão de oxigênio de extremidade da câmara (*A*) para a outra (*B*). A diferença entre os comprimentos das setas representa a *difusão efetiva*.

determinada não só por sua concentração como também pelo seu *coeficiente de solubilidade*. Ou seja, alguns tipos de moléculas, especialmente a do dióxido de carbono, são física ou quimicamente atraídas pelas moléculas de água, enquanto outras são repelidas. Quando as moléculas são atraídas, muito mais delas podem ser dissolvidas sem gerar excesso de pressão parcial dentro da solução. Por outro lado, no caso das que são repelidas, a pressão parcial elevada se desenvolverá com menos moléculas dissolvidas. Essas relações são expressas pela seguinte fórmula — a *lei de Henry*:

$$\text{Pressão parcial} = \frac{\text{Concentração de gás dissolvido}}{\text{Coeficiente de solubilidade}}$$

Quando a pressão parcial é expressa em atmosferas (1 atmosfera de pressão é igual a 760 mmHg) e a concentração é expressa em volume de gás dissolvido em cada volume de água, os coeficientes de solubilidade dos importantes gases respiratórios, na temperatura corporal, são os seguintes:

| | |
|---|---|
| Oxigênio | 0,024 |
| Dióxido de carbono | 0,57 |
| Monóxido de carbono | 0,018 |
| Nitrogênio | 0,012 |
| Hélio | 0,008 |

Por esta tabela, é possível ver que o dióxido de carbono é por 20 vezes mais solúvel que o oxigênio. Portanto, a pressão parcial do dióxido de carbono (em determinada concentração) é menos de um vinte avos da exercida pelo oxigênio.

**Difusão de Gases entre a Fase Gasosa nos Alvéolos e a Fase Dissolvida no Sangue Pulmonar.** A pressão parcial de cada gás na mistura dos gases respiratórios alveolares tende a forçar as moléculas do gás para a solução no sangue dos capilares alveolares. Por outro lado, as moléculas do mesmo gás que já estão dissolvidas no sangue se movem aleatoriamente no líquido do sangue, e algumas dessas moléculas em movimento escapam de volta aos alvéolos. A intensidade em que elas escapam é diretamente proporcional à sua pressão parcial no sangue.

Mas em qual direção ocorrerá a *difusão efetiva* do gás? A resposta é que a difusão efetiva é determinada pela diferença entre as duas pressões parciais. Se a pressão parcial for maior na fase gasosa nos alvéolos, como normalmente é verdadeiro no caso do oxigênio, então mais moléculas se difundirão para o sangue do que na outra direção. Por outro lado, se a pressão parcial do gás for maior no estado dissolvido no sangue, o que normalmente é verdadeiro no caso do dióxido de carbono, então a difusão efetiva ocorrerá para a fase gasosa nos alvéolos.

**Pressão de Vapor da Água**

Quando ar não umidificado é inspirado para as vias aéreas respiratórias, água imediatamente se evapora das superfícies dessas vias e umidifica o ar. Isso resulta do fato de que as moléculas de água, assim como as diferentes moléculas dos gases dissolvidos, estão continuamente escapando da superfície da água para a fase gasosa. A pressão parcial exercida pelas moléculas de água para escapar da superfície é denominada *pressão de vapor* da água. À temperatura corporal normal, 37°C, essa pressão de vapor é de 47 mmHg. Portanto, quando a mistura de gases fica totalmente umidificada — ou seja, quando está em "equilíbrio" com a água — a pressão parcial do vapor de água na mistura de gases é de 47 mmHg. Essa pressão parcial, assim como as outras pressões parciais, é denominada $PH_2O$.

A pressão de vapor da água depende inteiramente da temperatura da água. Quanto maior a temperatura, maior a atividade cinética das moléculas e, portanto, maior a probabilidade de as moléculas de água escaparem da superfície da água para a fase gasosa. Por exemplo, a pressão de vapor da água a 0°C é de 5 mmHg e a 100°C é de 760 mmHg. Mas o valor mais importante a ser lembrado é a *pressão de vapor na temperatura corporal, 47 mmHg*; esse valor aparecerá em muitas das nossas discussões subsequentes.

## Difusão de Gases através dos Líquidos — A Diferença de Pressão Causa a Difusão Efetiva

Agora voltaremos ao problema da difusão. A partir da discussão precedente, fica claro que, quando a pressão parcial do gás é maior em área do que em outra, haverá difusão efetiva da área de alta pressão para a área de baixa pressão. Por exemplo, voltando à Figura 39-1, é possível ver prontamente que as moléculas da área de alta pressão, por serem mais numerosas, têm a probabilidade estatisticamente maior de se moverem aleatoriamente para a área de baixa pressão do que as moléculas que tentam ir na direção oposta. Entretanto, algumas moléculas se agitam aleatoriamente da área de baixa pressão para a área de alta pressão. Portanto, a *difusão efetiva* do gás da área de alta pressão para a área de baixa pressão é igual ao número de moléculas que se move nessa direção *menos* o número de moléculas que se move na direção oposta; isso é proporcional à diferença da pressão parcial do gás entre as duas áreas, denominada, simplesmente, *diferença de pressão que causa difusão*.

**Quantificando a Intensidade Efetiva de Difusão nos Líquidos.** Além da diferença de pressão, diversos outros fatores afetam a difusão gasosa em líquido, como (1) a solubilidade do gás no líquido, (2) a área de corte transversal do líquido, (3) a distância pela qual o gás precisa se difundir, (4) o peso molecular do gás, e (5) a temperatura do líquido. No corpo, o último desses fatores, a temperatura, permanece, razoavelmente, constante e, nas condições normais, não precisa ser considerado.

Quanto maior a solubilidade do gás, maior o número de moléculas disponíveis para se difundir em determinada diferença de pressão parcial. Quanto maior a área de corte transversal da via de difusão, maior o número total de moléculas que se difundem. Por outro lado, quanto maior a distância necessária para as moléculas se difundirem, mais tempo levará para que elas se difundam por toda a distância. Por fim, quanto maior a velocidade do movimento cinético das moléculas, que é inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular, maior a difusão do gás. Todos esses fatores podem ser expressos em uma única fórmula:

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{PM}},$$

na qual D é a taxa de difusão, ΔP é a diferença de pressão parcial entre as duas extremidades da via de difusão, A é a área de corte transversal da via de difusão, S é a solubilidade do gás, d é a distância de difusão e PM é o peso molecular do gás.

Fica claro, a partir dessa fórmula, que as características do próprio gás determinam dois fatores da fórmula: solubilidade e peso molecular. Juntos, esses dois fatores determinam o *coeficiente de difusão do gás*, que é proporcional a $S/\sqrt{PM}$, isto é, as intensidades relativas em que diferentes gases, na mesma pressão parcial, se difundirão são proporcionais a seus coeficientes de difusão. Assumindo que o coeficiente de difusão do oxigênio seja 1, os coeficientes de difusão *relativa* de diferentes gases, com importância respiratória, nos líquidos corporais são:

| | |
|---|---|
| Oxigênio | 1,0 |
| Dióxido de carbono | 20,3 |
| Monóxido de carbono | 0,81 |
| Nitrogênio | 0,53 |
| Hélio | 0,95 |

### Difusão dos Gases através dos Tecidos

Os gases de importância respiratória são todos muito solúveis nos lipídios e consequentemente são altamente solúveis nas membranas celulares. Por conseguinte, a principal limitação ao movimento dos gases nos tecidos é a intensidade com que os gases conseguem se difundir pela água tecidual em vez de através das membranas celulares. Portanto, a difusão dos gases pelos tecidos, incluindo a membrana respiratória, é quase igual à difusão dos gases na água, como mostrado antes na lista.

## As Composições do Ar Alveolar e do Ar Atmosférico São Diferentes

O ar alveolar não tem, de forma alguma, as mesmas concentrações dos gases no ar atmosférico, o que pode ser visto prontamente, comparando-se a composição do ar alveolar, na Tabela 39-1, com a do ar atmosférico. Existem várias razões para essas diferenças. Primeira, o ar alveolar é substituído apenas parcialmente pelo ar atmosférico a cada respiração. Segunda, o oxigênio é constantemente absorvido pelo sangue pulmonar do ar alveolar. Terceira, o dióxido de carbono se difunde constantemente do ar pulmonar para os alvéolos. E quarta, o ar atmosférico seco que entra nas vias respiratórias é umidificado até mesmo, antes de atingir os alvéolos.

**Umidificação do Ar nas Vias Respiratórias.** A Tabela 39-1 mostra que o ar atmosférico é composto, quase inteiramente, por nitrogênio e oxigênio, não contendo, normalmente, dióxido de carbono e apenas pouco vapor de água. Entretanto, tão logo o ar atmosférico entra nas vias respiratórias, ele é exposto a líquidos que recobrem as superfícies respiratórias. Mesmo antes de o ar entrar nos alvéolos, ele fica (para todos os fins práticos) totalmente umidificado.

A pressão parcial do vapor de água, na temperatura corporal normal de 37°C, é de 47 mmHg, que é, portanto, a pressão parcial do vapor de água no ar alveolar. Na medida em que a pressão total nos alvéolos não consegue ultrapassar a pressão atmosférica (760 mmHg, no nível do mar), esse vapor de água simplesmente *dilui* todos os outros gases no ar inspirado. A Tabela 39-1 também mostra que a umidificação do ar dilui a pressão parcial do oxigênio, no nível do mar, de média de 159 mmHg, no ar atmosférico, para 149 mmHg, no ar umidificado, e dilui a pressão parcial do nitrogênio de 597 para 563 mmHg.

### Intensidade com que o Ar Alveolar É Renovado pelo Ar Atmosférico

No Capítulo 37, apontamos que a *capacidade funcional residual* média dos pulmões de pessoa do sexo masculino (o volume de ar remanescente nos pulmões, ao final da expiração normal) mede cerca de 2.300 mililitros.

**Tabela 39-1** Pressões Parciais dos Gases Respiratórios Quando Entram e Saem dos Pulmões (no Nível do Mar)

| | Ar Atmosférico* (mmHg) | | Ar Umidificado (mmHg) | | Ar Alveolar (mmHg) | | Ar Expirado (mmHg) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $N_2$ | 597,0 | (78,62%) | 563,4 | (74,09%) | 569,0 | (74,9%) | 566,0 | (74,5%) |
| $O_2$ | 159,0 | (20,84%) | 149,3 | (19,67%) | 104,0 | (13,6%) | 120,0 | (15,7%) |
| $CO_2$ | 0,3 | (0,04%) | 0,3 | (0,04%) | 40,0 | (5,3%) | 27,0 | (3,6%) |
| $H_2O$ | 3,7 | (0,50%) | 47,0 | (6,20%) | 47,0 | (6,2%) | 47,0 | (6,2%) |
| TOTAL | 760,0 | (100,0%) | 760,0 | (100,0%) | 760,0 | (100,0%) | 760,0 | (100,0%) |

*Em dia normal, fresco e claro.

Contudo, apenas 350 mililitros de ar novo chegam aos alvéolos a cada inspiração normal, e essa mesma quantidade de ar alveolar usado é expirada. Portanto, o volume do ar alveolar substituído por ar atmosférico novo a cada respiração é de apenas um sétimo do total, de maneira que são necessárias múltiplas respirações para ocorrer a troca da maior parte do ar alveolar. A Figura 39-2 mostra essa lenta intensidade da renovação do ar alveolar. No primeiro alvéolo da figura, quantidade excessiva de gás está presente nos alvéolos, mas observe que, mesmo ao final de 16 respirações, o excesso de gás ainda não foi totalmente renovado dos alvéolos.

A Figura 39-3 demonstra, graficamente a intensidade com que o excesso de gás nos alvéolos é normalmente removido, mostrando que com a ventilação alveolar normal cerca de metade do gás é removida em 17 segundos. Quando a intensidade da ventilação alveolar da pessoa corresponde apenas à metade do normal, a metade do gás é removida em 34 segundos, e quando a ventilação é o dobro da normal, metade é removida em cerca de 8 segundos.

**Importância da Substituição Lenta do Ar Alveolar.** A lenta substituição do ar alveolar é de particular importância para evitar mudanças repentinas nas concentrações de gases no sangue. Isso torna o mecanismo do controle respiratório muito mais estável do que seria de outra forma, e ajuda a evitar aumentos e quedas excessivos da oxigenação tecidual, da concentração tecidual de dióxido de carbono, e do pH tecidual, quando a respiração é interrompida temporariamente.

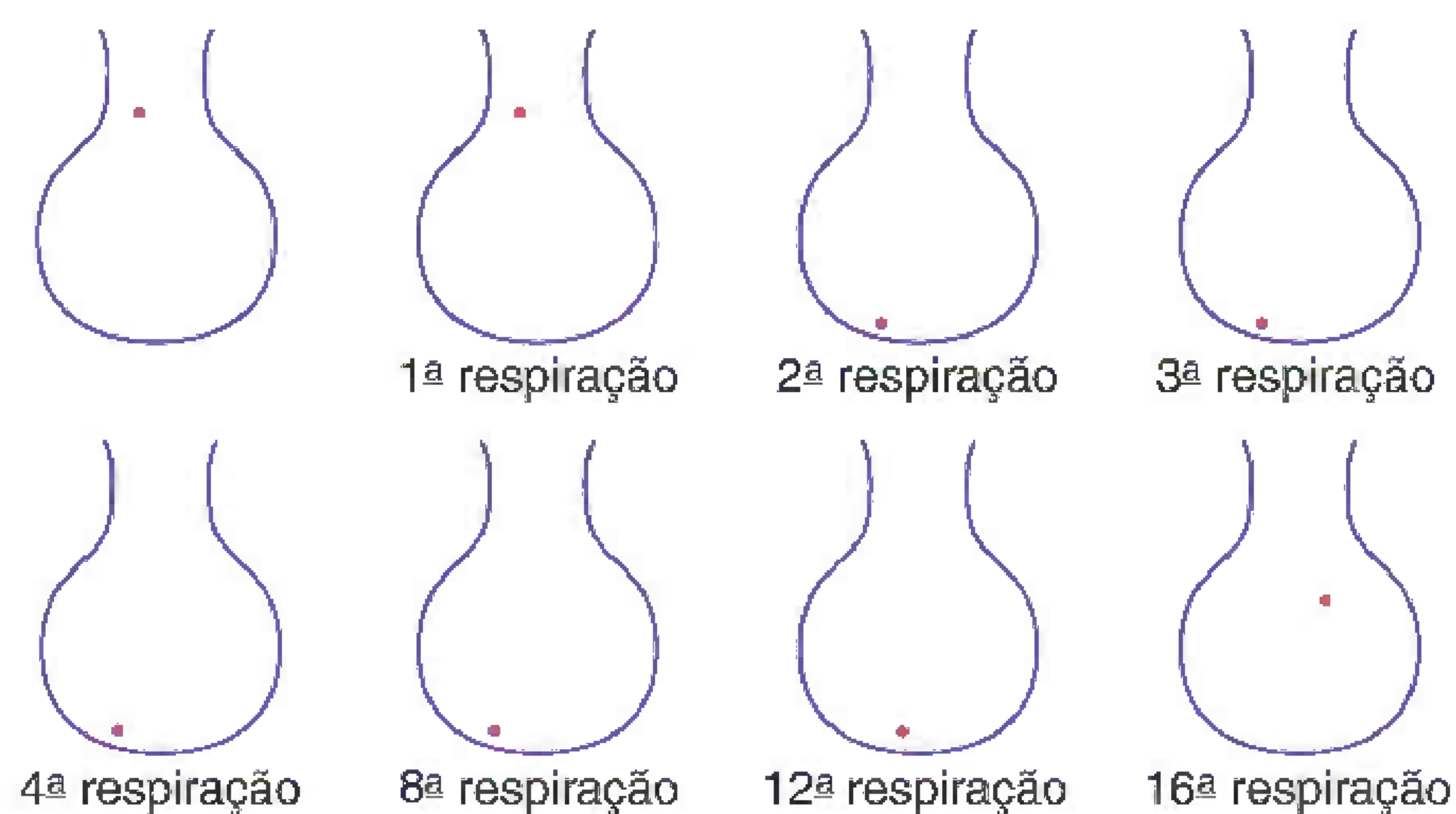



**Figura 39-2** Expiração de gás de alvéolo, com sucessivas respirações.

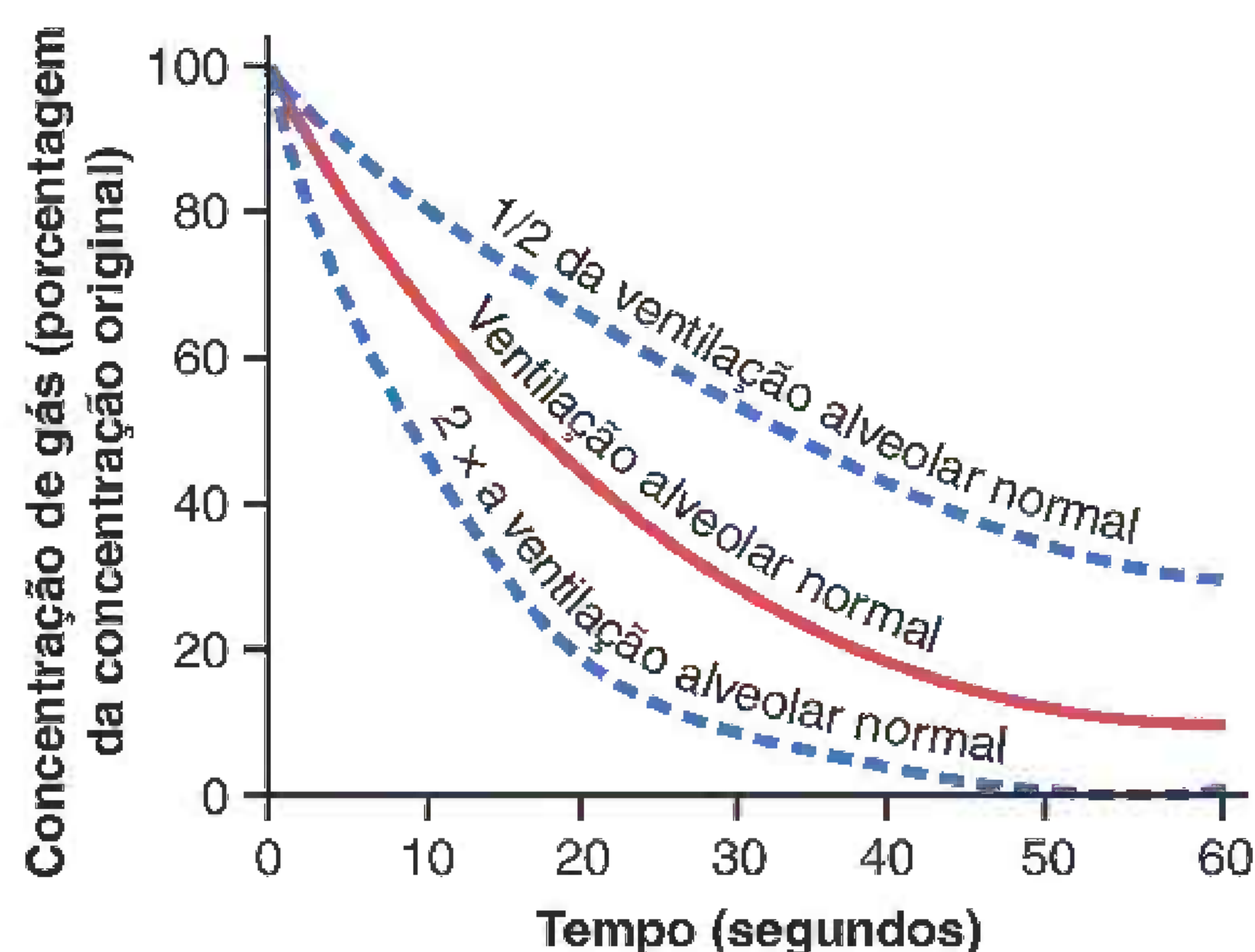



**Figura 39-3** Intensidade de remoção do excesso de gás dos alvéolos.

## Concentração de Oxigênio e Pressão Parcial nos Alvéolos

O oxigênio é continuamente absorvido dos alvéolos pelo sangue pulmonar e novo oxigênio é, também, de forma contínua, respirado pelos alvéolos, vindo da atmosfera. Quanto mais rápido o oxigênio for absorvido, menor sua concentração nos alvéolos; por outro lado, quanto mais rápido o oxigênio é respirado pelos alvéolos, vindo da atmosfera, maior fica a sua concentração. Portanto, a concentração de oxigênio nos alvéolos e também sua pressão parcial são controladas (1) pela intensidade de absorção de oxigênio pelo sangue e (2) pela intensidade de entrada de novo oxigênio nos pulmões pelo processo ventilatório.

A Figura 39-4 mostra o efeito tanto da ventilação alveolar quanto da intensidade de absorção de oxigênio no sangue sobre a pressão parcial alveolar do oxigênio ($Po_2$). Uma das curvas representa a absorção de oxigênio na intensidade de 250 mL/min, e a outra curva representa a intensidade de 1.000 mL/min. Na intensidade ventilatória normal de 4,2 L/min e com consumo de oxigênio de 250 mL/min, o ponto operacional normal, na Figura 39-4, é o ponto A. A figura mostra ainda que quando 1.000 mililitros de oxigênio estão sendo absorvidos por minuto, como ocorre durante o exercício moderado, a intensidade de ventilação alveolar precisa aumentar por quatro vezes para manter a $Po_2$ alveolar no valor normal de 104 mmHg.

Outro efeito mostrado na Figura 39-4 é que aumento extremamente acentuado na ventilação alveolar nunca consegue aumentar a $Po_2$ alveolar acima de 149 mmHg, desde que a pessoa esteja respirando ar atmosférico normal no nível da pressão do mar, pois trata-se da $Po_2$ máxima no ar umidificado com essa pressão. Se a pessoa

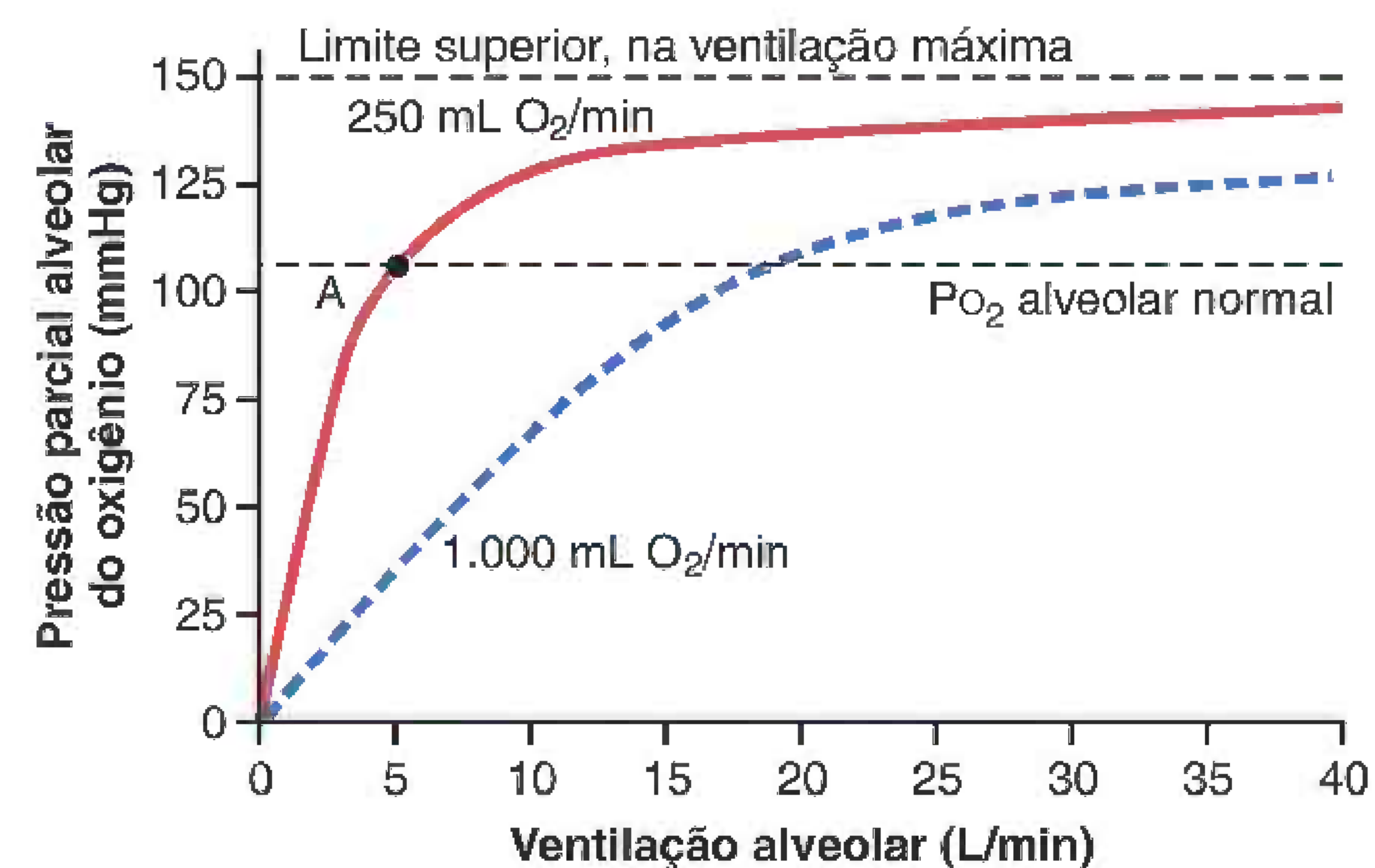



**Figura 39-4** Efeito da ventilação alveolar na $Po_2$ alveolar, em duas intensidades de absorção de oxigênio dos alvéolos — 250 mL/min e 1.000 mL/min. O *ponto A* é o ponto operacional normal.

respirar gases que contenham pressões parciais de oxigênio acima de 149 mmHg, a $Po_2$ alveolar pode se aproximar dessas pressões mais altas com intensidades elevadas de ventilação.

## Concentração e Pressão Parcial de $CO_2$ nos Alvéolos

O dióxido de carbono é continuamente formado no corpo e então transportado no sangue para os alvéolos, sendo de modo contínuo removido dos alvéolos pela ventilação. A Figura 39-5 mostra os efeitos na pressão parcial alveolar de dióxido de carbono ($Pco_2$), tanto da ventilação alveolar quanto das duas intensidades de excreção de dióxido de carbono, 200 e 800 mL/min. Uma curva representa a intensidade normal de excreção de dióxido de carbono de 200 mL/min. Na intensidade normal de ventilação alveolar de 4,2 L/min, o ponto operacional da $Pco_2$ alveolar é o ponto A na Figura 39-5 (*i. e.*, 40 mmHg).

Dois outros fatos também ficam evidentes na Figura 39-5: primeiro, *a $Pco_2$ alveolar aumenta diretamente na proporção da excreção de dióxido de carbono*, como representado pelo aumento por quatro vezes da curva (quando 800 mililitros de $CO_2$ são excretados por minuto). Em segundo lugar, *a $Pco_2$ alveolar diminui na proporção inversa da ventilação alveolar*. Portanto, as concentrações e as pressões parciais, tanto do oxigênio quanto do dióxido de carbono, nos alvéolos são determinadas pelas intensidades de absorção ou excreção dos dois gases e pelo valor da ventilação alveolar.

**Ar Expirado É a Combinação de Ar do Espaço Morto e do Ar Alveolar**

A composição geral do ar expirado é determinada (1) pela quantidade de ar expirado do espaço morto e (2) pela quantidade de ar alveolar. A Figura 39-6 mostra as variações progressivas das pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono, no ar expirado, durante o curso da respiração. A primeira porção desse ar, o ar do espaço morto nas vias respiratórias é geralmente ar umidificado, como mostrado na Tabela 39-1. Então, progressivamente mais e mais ar alveolar se mistura com o ar do espaço morto, até que todo o ar do espaço morto tenha sido por fim eliminado e nada além de ar alveolar seja expirado ao final da expiração. Portanto, o método para coletar ar alveolar para estudo é simplesmente coletar amostra da última porção do ar expirado, depois que a expiração forçada tiver removido todo o ar do espaço morto.

O ar expirado normal, contendo tanto ar do espaço morto quanto ar alveolar, tem concentrações gasosas e pressões parciais como ilustradas na Tabela 39-1 (*i. e.*, concentrações entre as do ar alveolar e as do ar atmosférico umidificado).

## Difusão de Gases através da Membrana Respiratória

**Unidade Respiratória.** A Figura 39-7 mostra a *unidade respiratória* (também denominada "lóbulo respiratório"), composta do *bronquíolo respiratório, ductos alveolares, átrios* e *alvéolos*. Existem cerca de 300 milhões de alvéolos nos dois pulmões, e cada alvéolo tem diâmetro médio em torno de 0,2 milímetro. As paredes alveolares são extremamente finas e, entre os alvéolos, existe malha quase sólida de capilares interconectados, mostrados na Figura 39-8. Na verdade, devido à extensão do plexo capilar, o fluxo de sangue na parede alveolar é descrito como "lâmina" de fluxo sanguíneo. Assim, é óbvio que os gases alveolares estão bastante próximos do sangue dos capilares pulmonares. Ademais, a troca gasosa entre o ar alveo-lar e o sangue pulmonar se dá através das membranas de todas as porções terminais dos pulmões, e não apenas nos próprios alvéolos. Todas essas membranas são conhecidas coletivamente como a *membrana respiratória*, também denominada *membrana pulmonar*.

**Membrana Respiratória.** A Figura 39-9 mostra a ultraestrutura da membrana respiratória, desenhada em

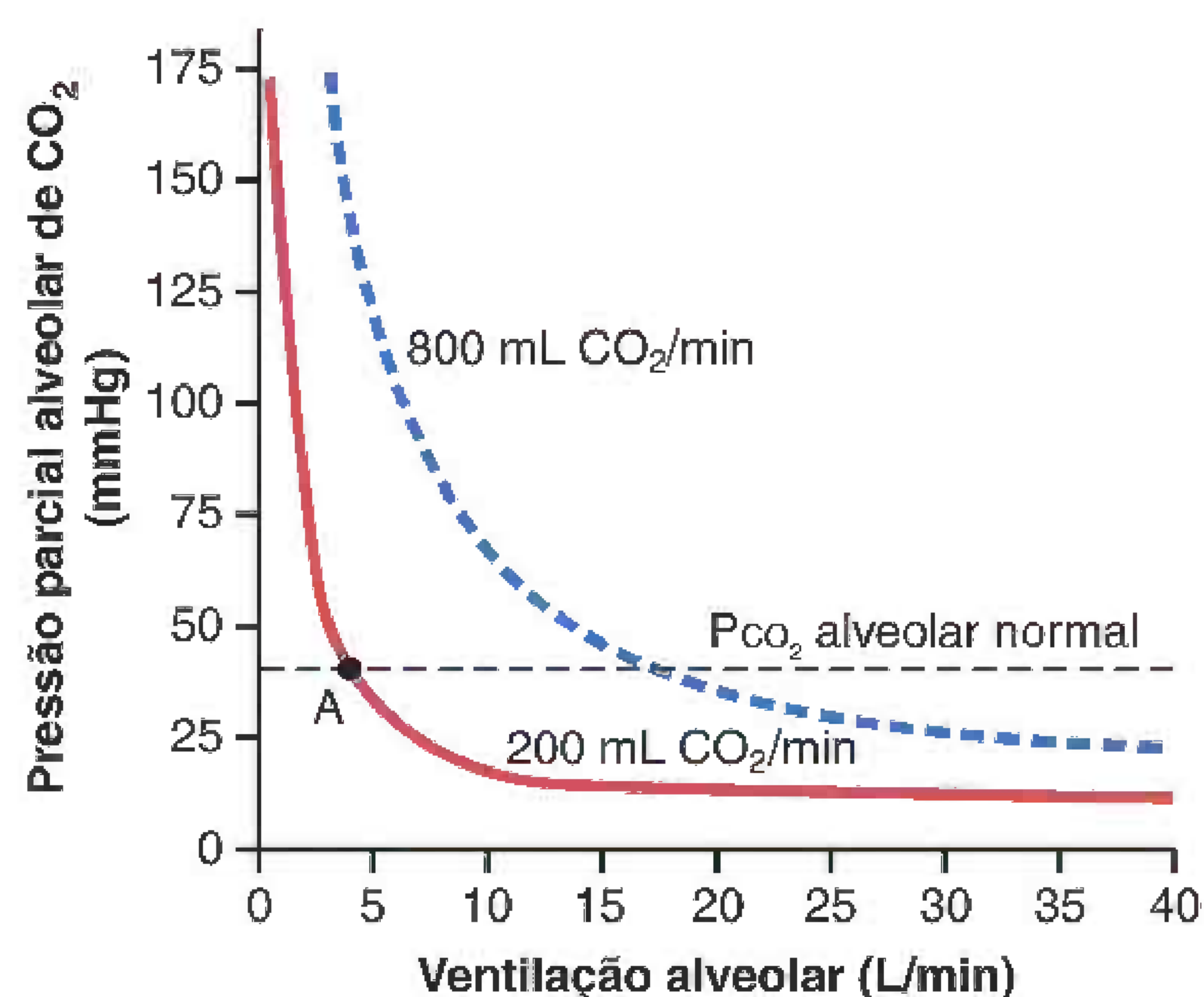



**Figura 39-5** Efeito da ventilação na $Pco_2$ alveolar em duas intensidades de excreção de dióxido de carbono do sangue — 800 mL/min e 200 mL/min. O *ponto A* é o ponto operacional normal.

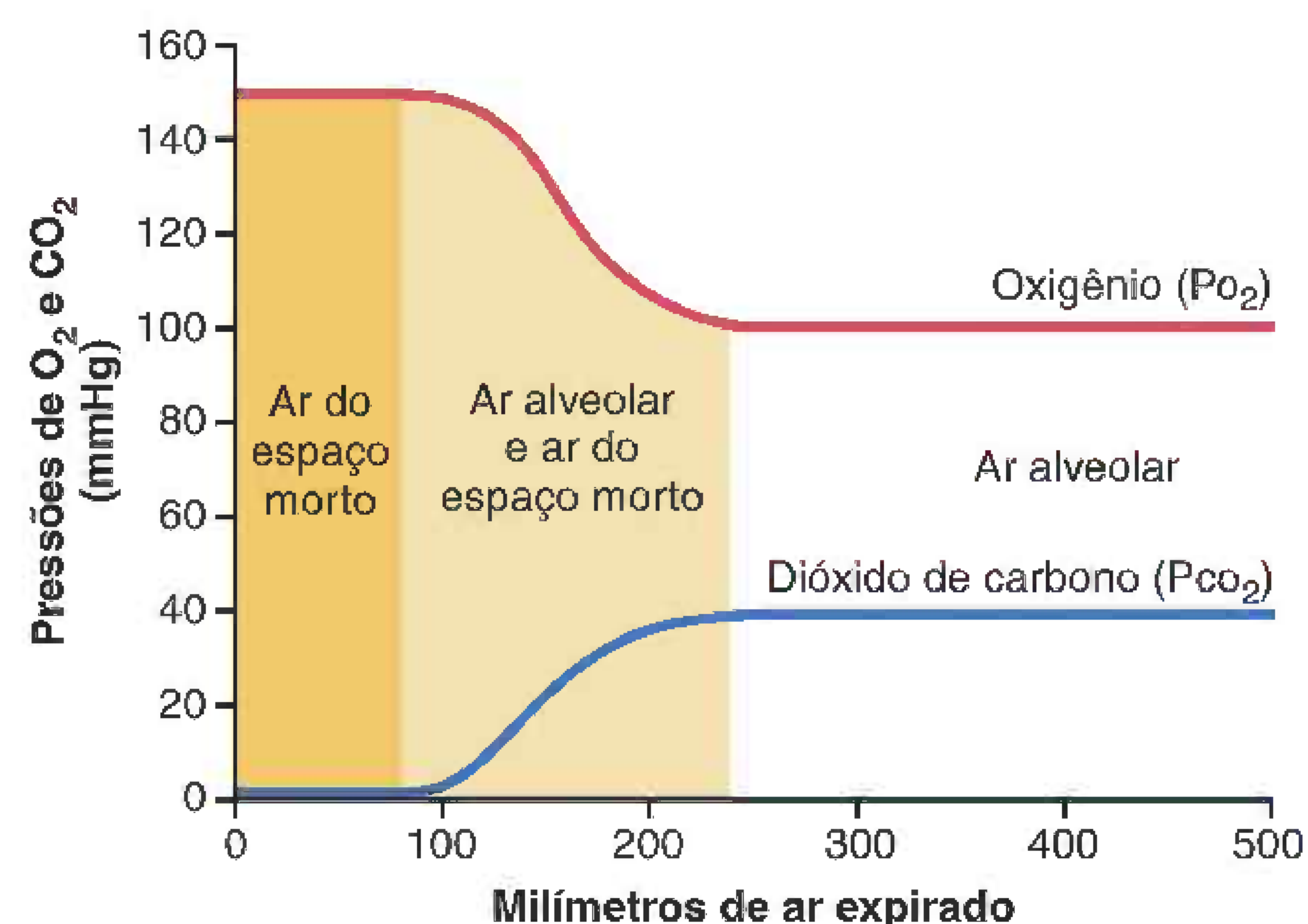



**Figura 39-6** Pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono, nas diversas porções do ar expirado normal.

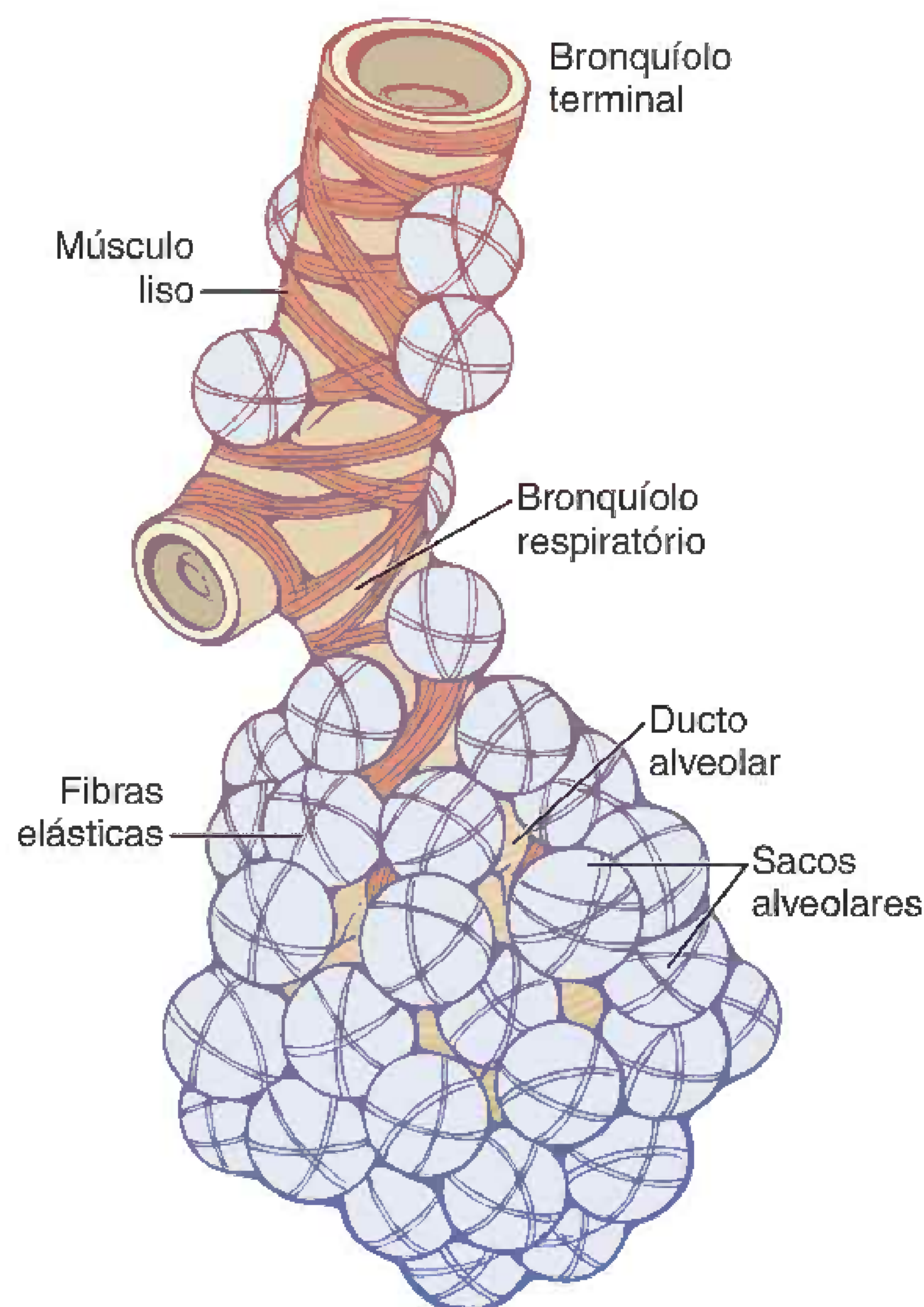



**Figura 39-7** Unidade respiratória.

corte transversal à esquerda e hemácia à direita. A figura mostra, ainda, a difusão de oxigênio dos alvéolos para a hemácia e a difusão de dióxido de carbono na direção oposta. Observe as diferentes camadas da membrana respiratória:

1. Camada de líquido revestindo o alvéolo e contendo surfactante, que reduz a tensão superficial do líquido alveolar.
2. Epitélio alveolar, composto por células epiteliais finas.
3. Membrana basal epitelial.
4. Espaço intersticial delgado entre o epitélio alveolar e a membrana capilar.
5. Membrana basal capilar que, em muitos locais, se funde com a membrana basal do epitélio alveolar.
6. Membrana endotelial capilar.

A despeito do grande número de camadas, a espessura total da membrana respiratória em algumas áreas é tão pequena quanto 0,2 micrômetro e, em média, tem 0,6 micrômetro, exceto onde ocorrem núcleos celulares. A partir de estudos histológicos, estima-se que a área superficial total da membrana respiratória seja aproximadamente de 70 metros quadrados no adulto normal do sexo masculino, o que equivale à área de um cômodo de 7,6 por 9 metros. A quantidade total de sangue nos capilares dos pulmões a qualquer momento é de 60 a 140 milímetros. Agora imagine essa pequena quantidade de sangue espalhada sobre toda a superfície de um cômodo de 7,6 por 9 metros, e fica fácil entender a rapidez da troca respiratória do oxigênio e do dióxido de carbono.

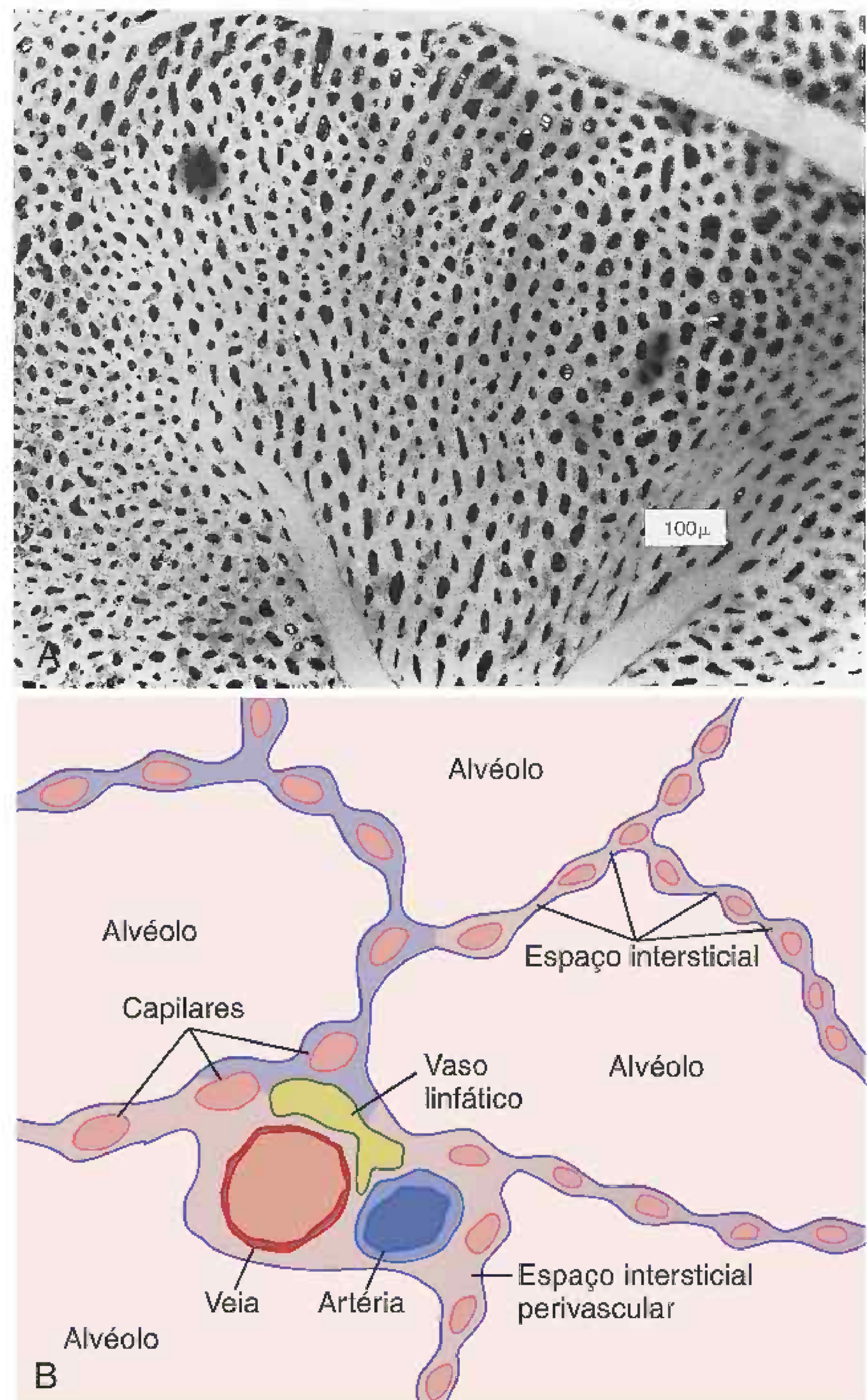



**Figura 39-8** *A*, Visão da superfície dos capilares na parede alveolar. *B*, Visão de corte transversal das paredes alveolares e seu suprimento vascular. (*A*, De Maloney JE, Castle BL: Pressure-diameter relations of capillaries and small blood vessels in frog lung. Respir Physiol 7:150, 1969. Reproduzida com permissão de ASP Biological and Medical Press, North-Holland Division.)

O diâmetro médio dos capilares pulmonares é de apenas 5 micrômetros, o que significa que as hemácias precisam se espremer ao passar por eles. A membrana das hemácias em geral toca a parede capilar, de maneira que não é preciso que o oxigênio e o dióxido de carbono atravessem quantidades significativas de plasma enquanto se difundem entre o alvéolo e a hemácia, o que também aumenta a rapidez da difusão.

### Fatores que Afetam a Intensidade da Difusão Gasosa através da Membrana Respiratória

Voltando à discussão anterior da difusão de gases na água, é possível aplicarmos os mesmos princípios e fórmulas matemáticas à difusão dos gases, através da membrana respiratória. Assim, os fatores que determinam a rapidez com que um gás atravessará a membrana são (1) a *espessura da membrana*, (2) a *área superficial da membrana*, (3) o *coeficiente de difusão* do gás na substância da mem-

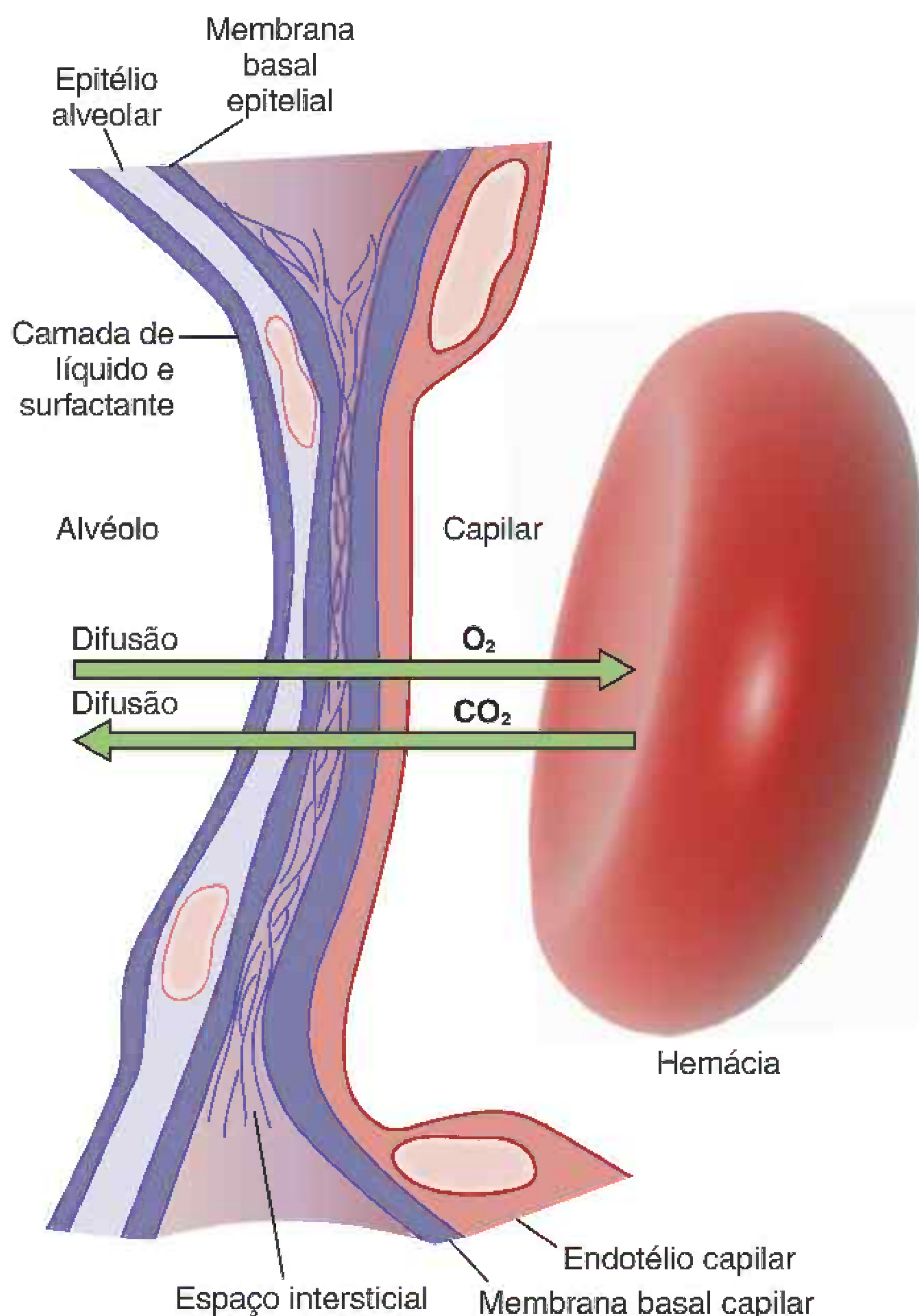



**Figura 39-9** Ultraestrutura da membrana respiratória alveolar, mostrada em corte transversal.

brana e (4) a *diferença de pressão parcial* do gás entre os dois lados da membrana.

A *espessura da membrana respiratória* ocasionalmente aumenta — por exemplo, em decorrência de líquido de edema no espaço intersticial da membrana, e nos alvéolos — de maneira que os gases respiratórios precisam então se difundir não só através da membrana mas também através desse líquido. Além disso, algumas doenças pulmonares causam fibrose dos pulmões, o que pode aumentar a espessura de algumas porções da membrana respiratória. Na medida em que a difusão através da membrana é inversamente proporcional à espessura da membrana, qualquer fator que aumente a espessura por mais de duas a três vezes da normal pode interferir, significativamente, com a troca respiratória normal de gases.

A *área da superfície da membrana respiratória* pode ser bastante reduzida em decorrência de diversas condições. Por exemplo, a remoção total de um pulmão diminui a área da superfície total à metade do normal. Além disso, no *enfisema*, muitos dos alvéolos coalescem, com dissolução de muitas paredes alveolares; portanto, as novas câmaras alveolares são muito maiores do que os alvéolos originais, mas a área da superfície total da membrana respiratória em geral diminui por até cinco vezes devido à perda das paredes alveolares. Quando a área da superfície total diminui até cerca de um terço a um quarto da normal, a troca gasosa através da membrana fica significativamente comprometida, *até mesmo sob condições de repouso*, e durante esportes de competição e outros exercícios vigorosos, até mesmo ligeira redução da área da superfície dos pulmões pode representar sério comprometimento da troca respiratória dos gases.

O *coeficiente de difusão* da transferência de cada gás, através da membrana respiratória, depende da *solubilidade* do gás na membrana e, inversamente, da *raiz quadrada* do *peso molecular* do gás. A difusão pela membrana respiratória é quase exatamente a mesma da água, por razões já explicadas. Portanto, em determinada diferença de pressão, o dióxido de carbono se difunde por cerca de 20 vezes mais rápido que o oxigênio. O oxigênio se difunde cerca de duas vezes mais rápido que o nitrogênio.

A *diferença de pressão* através da membrana respiratória é a diferença entre a pressão parcial do gás nos alvéolos e a pressão parcial do gás no sangue dos capilares pulmonares. A pressão parcial representa medida do número total de moléculas de determinado gás que atinge determinada área da superfície alveolar da membrana em determinado momento, e a pressão do gás no sangue representa o número de moléculas que tenta escapar do sangue na direção oposta. Portanto, a diferença entre essas duas pressões é medida da *tendência efetiva* das moléculas do gás em se moverem através da membrana.

Quando a pressão parcial do gás nos alvéolos é maior do que a pressão do gás no sangue, como é o caso do oxigênio, ocorre difusão efetiva dos alvéolos para o sangue; quando a pressão do gás no sangue é maior do que a pressão parcial nos alvéolos, como é o caso do dióxido de carbono, ocorre difusão efetiva do sangue para os alvéolos.

## Capacidade de Difusão da Membrana Respiratória

A capacidade da membrana respiratória de trocar um gás entre os alvéolos e o sangue pulmonar é expressa em termos quantitativos pela *capacidade de difusão da membrana respiratória*, que é definida como o *volume de gás que se difundirá através da membrana a cada minuto, para a diferença de pressão parcial de 1 mmHg*. Todos os fatores discutidos anteriormente, que afetam a difusão através da membrana respiratória, podem afetar essa capacidade de difusão.

### Capacidade Aumentada de Difusão do Oxigênio.

No homem jovem mediano, a *capacidade de difusão do oxigênio* sob condições de repouso é em média de *21 mL/min/mmHg*. O que isso significa em termos funcionais? A diferença de pressão média do oxigênio, através da membrana respiratória, durante respiração tranquila e normal, é cerca de 11 mmHg. Multiplicando-se essa pressão pela capacidade de difusão (11 × 21), temos total de cerca de 230 mililitros de difusão do oxigênio, através da membrana respiratória, a cada minuto; isto é igual à intensidade de utilização de oxigênio do corpo em repouso.

**Aumento na Capacidade de Difusão de Oxigênio durante o Exercício.** Durante exercício vigoroso ou em outras condições que aumentem muito o fluxo de sangue pulmonar e a ventilação alveolar, a capacidade de difusão do oxigênio aumenta no homem jovem até o máximo em torno de 65 mL/min/mmHg, que é o triplo da capacidade de difusão sob condições de repouso. Esse aumento é causado por diversos fatores, como (1) abertura de muitos capilares pulmonares, até então adormecidos, ou dilatação extra dos capilares já abertos, aumentando assim a área da superfície do sangue para o qual o oxigênio pode se difundir; e (2) melhor equiparação entre a ventilação dos alvéolos e a perfusão dos capilares alveolares com sangue, denominada *proporção ventilação-perfusão*, que será explicada, em mais detalhes adiante neste capítulo. Portanto, durante o exercício, a oxigenação do sangue aumenta, não só pela maior ventilação alveolar como também pela maior capacidade difusora da membrana respiratória, para transportar oxigênio para o sangue.

**Capacidade de Difusão do Dióxido de Carbono.** A capacidade de difusão do dióxido de carbono nunca foi medida por causa das seguintes dificuldades técnicas: o dióxido de carbono se difunde através da membrana respiratória tão rapidamente que a $P_{CO_2}$ média no sangue pulmonar não difere muito da $P_{CO_2}$ nos alvéolos — diferença média inferior a 1 mmHg — e com as técnicas disponíveis essa diferença é muito pequena para ser medida.

Contudo, medidas da difusão de outros gases mostram que a capacidade de difusão varia diretamente com o coeficiente de difusão de determinado gás. Na medida em que o coeficiente de difusão do dióxido de carbono é pouco mais do que 20 vezes a do oxigênio, seria esperada capacidade de difusão do dióxido de carbono, sob condições de repouso, entre 400 e 450 mL/min/mmHg, e, durante o exercício, entre 1.200 e 1.300 mL/min/mmHg. A Figura 39-10 compara as capacidades de difusão, medidas ou calculadas, do monóxido de carbono, do oxigênio e do dióxido de carbono, em repouso e durante o exercício, mostrando a extrema capacidade de difusão do dióxido de carbono e o efeito do exercício na capacidade de difusão de cada um desses gases.

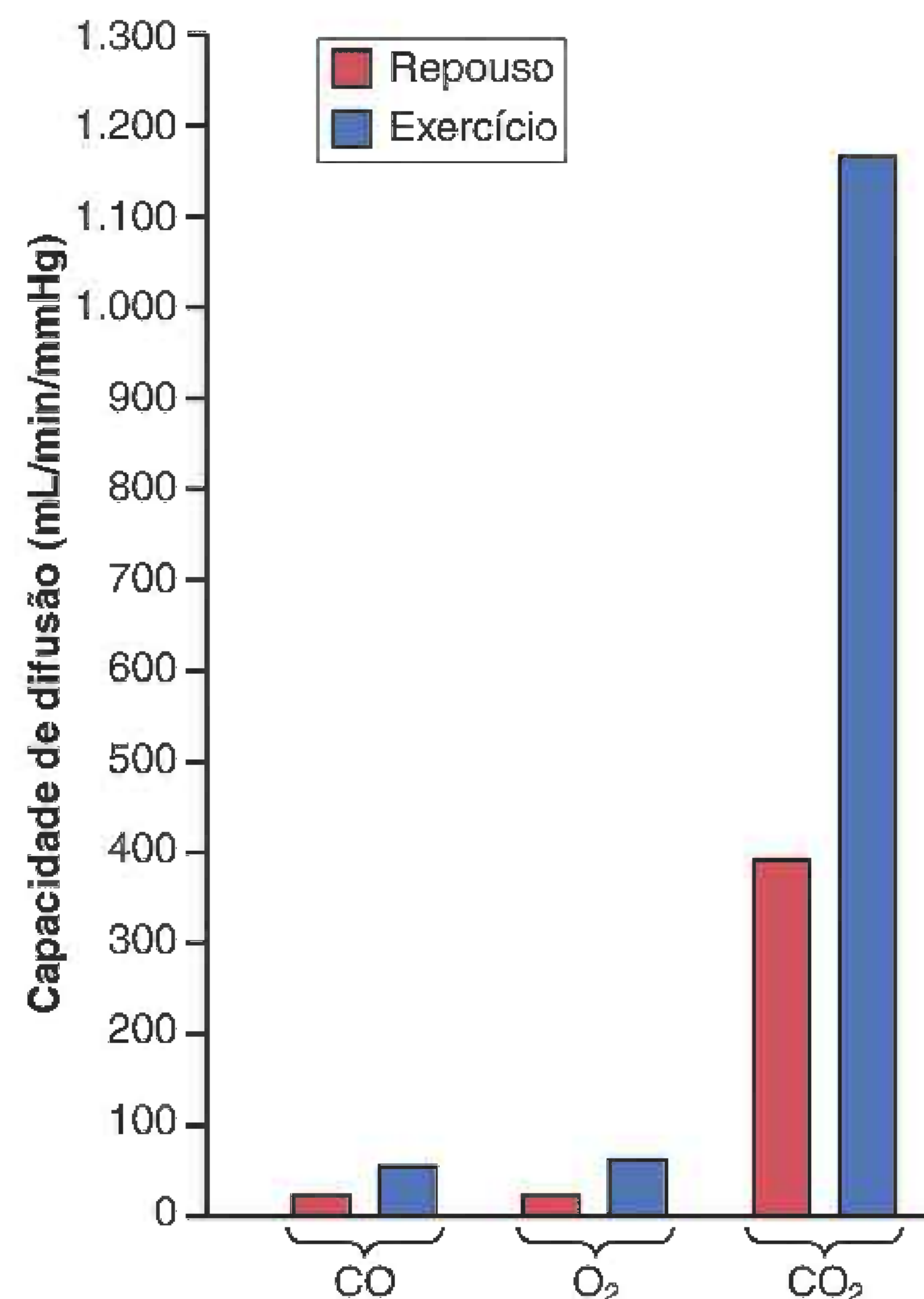



**Figura 39-10** *Capacidades de difusão* do monóxido de carbono, do oxigênio e do dióxido de carbono, nos pulmões normais, sob condições de repouso e durante o exercício.

**Medida da Capacidade de Difusão — O Método do Dióxido de Carbono.** A capacidade de difusão do oxigênio pode ser calculada a partir de medidas (1) da $P_{O_2}$ alveolar, (2) da $P_{O_2}$, no sangue capilar pulmonar e (3) da intensidade de captação do oxigênio pelo sangue. Entretanto, medir a $P_{O_2}$ no sangue capilar pulmonar é tão difícil e tão impreciso que não é prático medir a capacidade de difusão do oxigênio por procedimento direto, exceto em bases experimentais.

Para concretizar as dificuldades encontradas no medir-se diretamente a capacidade de difusão do oxigênio, os fisiologistas geralmente medem a capacidade de difusão do monóxido de carbono e então calculam a capacidade de difusão do oxigênio a partir daí. O princípio do método do monóxido de carbono é o seguinte: pequena quantidade de monóxido de carbono é respirada pelos alvéolos e a pressão parcial do monóxido de carbono é medida em amostras apropriadas de ar alveolar. A pressão do monóxido de carbono no sangue é essencialmente zero porque a hemoglobina se combina com esse gás tão rapidamente que sua pressão nunca tem tempo de se estabelecer. Portanto, a diferença de pressão do monóxido de carbono pela membrana respiratória é igual à sua pressão parcial na amostra de ar alveolar. Então, ao medir-se o volume de monóxido de carbono absorvido durante breve período e dividindo-se esse valor pela pressão parcial do monóxido de carbono alveolar, é possível determinar precisamente a capacidade de difusão do monóxido de carbono.

Para converter a capacidade de difusão do monóxido de carbono à capacidade de difusão do oxigênio, o valor é multiplicado pelo fator de 1,23 porque o coeficiente de difusão do oxigênio é 1,23 vez a do monóxido de carbono. Assim, a capacidade média de difusão do monóxido de carbono, no homem jovem em repouso, é de 17 mL/min/mmHg, e a capacidade de difusão do oxigênio é 1,23 vez isto, ou seja, 21 mL/min/mmHg.

## Efeito da Proporção Ventilação-Perfusão na Concentração de Gás Alveolar

Na parte inicial deste capítulo, aprendemos que dois fatores determinam a $P_{O_2}$ e a $P_{CO_2}$ nos alvéolos: (1) a intensidade da ventilação alveolar e (2) a intensidade da transferência de oxigênio e dióxido de carbono, através da membrana respiratória. Nas discussões anteriores, nos levaram a assumir que todos os alvéolos são ventilados igualmente e que o fluxo de sangue dos capilares alveolares é o mesmo em cada alvéolo. Entretanto, mesmo nas condições normais, até certo ponto e especialmente em muitas doenças pulmona-

res, algumas áreas dos pulmões são bem ventiladas, mas não recebem quase nenhum fluxo sanguíneo, enquanto outras áreas contam com excelente fluxo sanguíneo, mas pouca ou nenhuma ventilação. Em qualquer uma dessas condições, a troca gasosa através da membrana respiratória fica seriamente comprometida, e a pessoa pode sofrer angústia respiratória grave, a despeito tanto de ventilação *total* e um fluxo sanguíneo pulmonar *total* normais, mas com a ventilação e o fluxo sanguíneo indo para diferentes partes dos pulmões. Portanto, conceito altamente quantitativo foi desenvolvido para nos ajudar a entender a troca respiratória quando não existe balanceamento entre a ventilação alveolar e o fluxo sanguíneo alveolar. Esse conceito é denominado *proporção ventilação-perfusão*.

Em termos quantitativos, a proporção ventilação-perfusão é expressa como $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Quando a $\dot{V}_A$ (ventilação alveolar) é normal, em determinado alvéolo, e $\dot{Q}$ (fluxo sanguíneo) também está normal, no mesmo alvéolo, diz-se que a proporção ventilação/perfusão ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) está normal. Quando a ventilação ($\dot{V}_A$) é zero, porém ainda existindo perfusão ($\dot{Q}$) do alvéolo, a $\dot{V}_A/\dot{Q}$ é zero. Ou, no outro extremo, quando existe ventilação adequada ($\dot{V}_A$), mas perfusão zero ($\dot{Q}$), a proporção $\dot{V}_A/\dot{Q}$} é infinita. Na proporção zero ou infinita, não ocorre troca gasosa através da membrana respiratória do alvéolo afetado, o que explica a importância desse conceito. Portanto, explicaremos as consequências respiratórias desses dois extremos.

**Pressões Parciais Alveolares do Oxigênio e do Dióxido de Carbono Quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ É Igual a Zero.** Quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ é igual a zero — ou seja, sem qualquer ventilação alveolar — o ar nos alvéolos entra em equilíbrio com o oxigênio e o dióxido de carbono no sangue porque esses gases se difundem entre o sangue e o ar alveolar. À medida que o sangue que circula nos capilares é sangue venoso que retorna aos pulmões, proveniente da circulação sistêmica, é com os gases nesse sangue que os gases alveolares entram em equilíbrio. No Capítulo 40, aprenderemos que o sangue venoso normal ($\bar{v}$) tem $Po_2$ de 40 mmHg e $Pco_2$ de 45 mmHg. Portanto, existem também pressões parciais normais desses dois gases nos alvéolos que contam com fluxo sanguíneo, mas nenhuma ventilação.

**Pressões Parciais Alveolares do Oxigênio e do Dióxido de Carbono Quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ É Igual a Infinito.** O efeito, nas pressões parciais gasosas alveolares, quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ é igual a infinito, é totalmente diferente do efeito quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ é igual a zero porque agora não ocorre fluxo sanguíneo capilar para transportar oxigênio para fora e trazer dióxido de carbono para os alvéolos. Portanto, em vez de os gases alveolares entrarem em equilíbrio com o sangue venoso, o ar alveolar fica quase igual ao ar inspirado umidificado. Ou seja, o ar inspirado não perde oxigênio para o sangue e não ganha dióxido de carbono do sangue. E, na medida em que o ar umidificado e inspirado normal tem $Po_2$ de 149 mmHg e $Pco_2$ de 0 mmHg, essas serão as pressões parciais desses dois gases no alvéolo.

**Troca Gasosa e Pressões Parciais Alveolares Quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ É Normal.** Quando existe tanto ventilação alveolar normal quanto fluxo sanguíneo na capilaridade alveolar normal (perfusão alveolar normal), a troca de oxigênio e dióxido de carbono através da membrana respiratória é quase ideal, e a $Po_2$ alveolar fica normalmente no nível de 104 mmHg, que se situa entre o valor do ar inspirado (149 mmHg) e o do sangue venoso (40 mmHg). Da mesma maneira, a $Pco_2$ alveolar fica entre os dois extremos; normalmente é de 40 mmHg, em contraste com 45 mmHg no sangue venoso, e 0 mmHg no ar inspirado. Assim, sob condições normais, a $Po_2$ do ar alveolar é de 104 mmHg em média, e a $Pco_2$ de 40 mmHg em média.

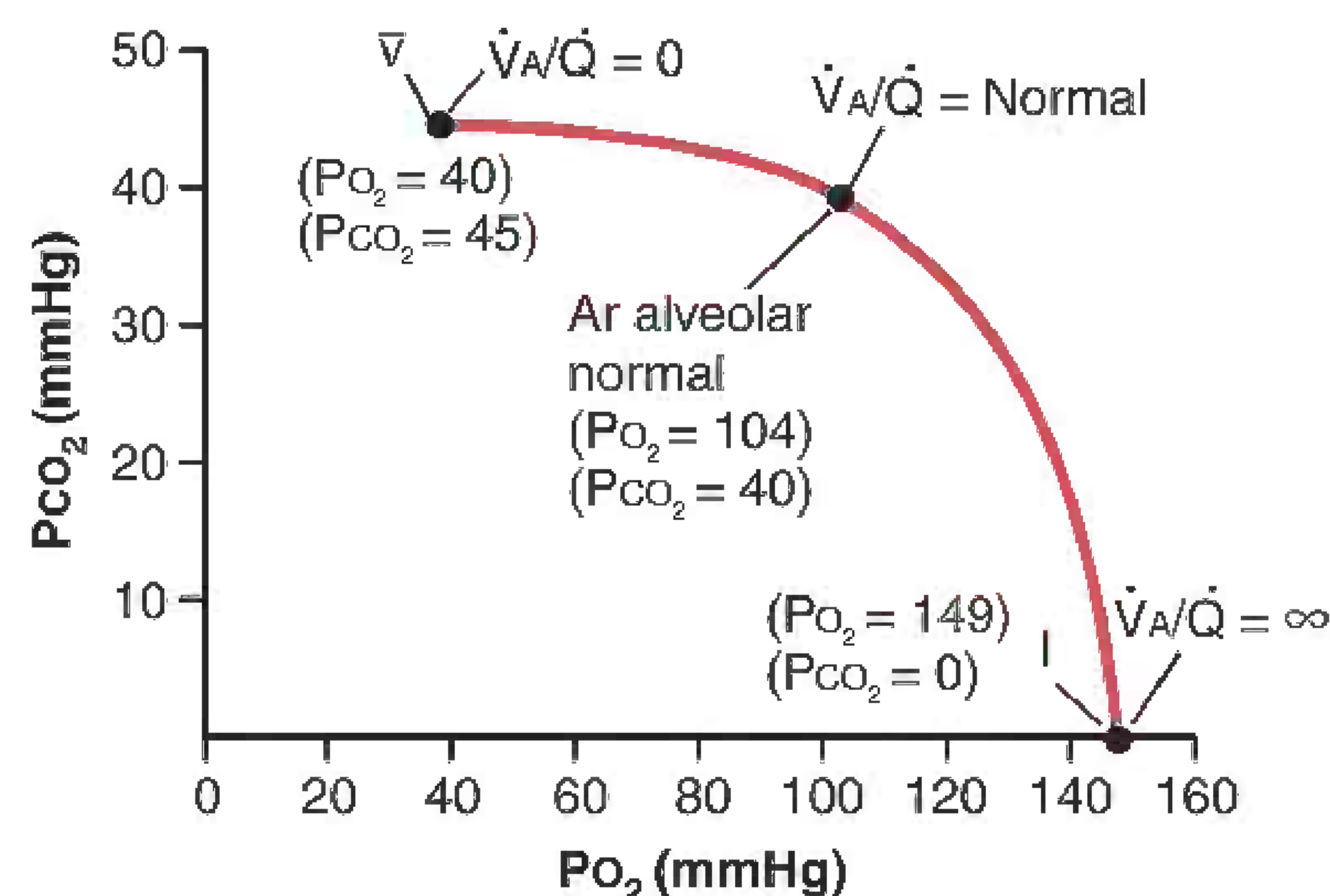



**Figura 39-11** Diagrama de $\dot{V}_A/\dot{Q}$, $Po_2$-$Pco_2$ normal.

### Diagrama de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ $Po_2$-$Pco_2$

Os conceitos apresentados nas seções anteriores podem ser ilustrados, graficamente, conforme mostrado na Figura 39-11, denominada diagrama $\dot{V}_A/\dot{Q}$, $Po_2$-$Pco_2$. A curva no diagrama representa todas as combinações possíveis de $Po_2$ e $Pco_2$ entre os limites de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ iguais a zero e a infinito, quando as pressões gasosas no sangue venoso estão normais e a pessoa está respirando ar à pressão do nível do mar. Neste ponto, a $Po_2$ é igual a 40 mmHg e a $Pco_2$ é igual a 45 mmHg, que são os valores no sangue venoso normal.

Na outra ponta da curva, quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ é igual a infinito, o ponto I representa o ar inspirado, mostrando que a $Po_2$ é 149 mmHg, enquanto a $Pco_2$ é zero. Também marcado na curva, vemos o ponto que representa o ar alveolar normal quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ está normal. Nesse ponto, a $Po_2$ é 104 mmHg e a $Pco_2$ é 40 mmHg.

### Conceito de "Derivação Fisiológica" (Quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Está Abaixo do Normal)

Sempre que $\dot{V}_A/\dot{Q}$ estiver abaixo do normal, ocorre ventilação inadequada para prover o oxigênio necessário para oxigenar completamente o sangue que flui pelos capilares alveolares. Portanto, determinada fração do sangue venoso que passa pelos capilares pulmonares não é oxigenada. Essa fração é denominada *sangue derivado*. Além disso, alguma quantidade de sangue adicional flui pelos vasos brônquicos, em vez de pelos capilares alveolares, normalmente cerca de 2% do débito cardíaco; esse sangue é também sangue derivado, não oxigenado.

O montante quantitativo total de sangue derivado por minuto é denominado *derivação fisiológica*. Essa derivação fisiológica é medida em laboratórios clínicos de função pulmonar analisando-se a concentração de oxigênio no sangue venoso e no sangue arterial misturados, em conjunto com a medida simultânea do débito cardíaco. A partir desses valores, a derivação fisiológica pode ser calculada pela seguinte equação:

$$\frac{\dot{Q}PS}{\dot{Q}T} = \frac{Ci_{O_2} - Ca_{O_2}}{Ci_{O_2} - C\overline{v}_{O_2}},$$

onde $\dot{Q}PS$ é o sangue da derivação fisiológica por minuto, $\dot{Q}T$ é o débito cardíaco por minuto, $Ci_{O_2}$ é a concentração de oxigênio no sangue arterial, se existir proporção ventilação-perfusão "ideal", $Ca_{O_2}$ é a concentração de oxigênio no sangue arterial, e $C\overline{v}_{O_2}$ é a concentração medida de oxigênio no sangue venoso misto.

Quanto maior a derivação fisiológica, maior a *quantidade de sangue que não consegue ser oxigenada*, enquanto atravessa os pulmões.

### Conceito do "Espaço Morto Fisiológico" (Quando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Estiver Acima do Normal)

Quando a ventilação de alguns alvéolos for grande, mas o fluxo de sangue alveolar for baixo, existe muito mais oxigênio disponível nos alvéolos do que pode ser transportado para fora dos alvéolos pelo sangue circulante. Assim, diz-se que a ventilação desses alvéolos é *desperdiçada*. A ventilação das áreas de espaço morto anatômico das vias respiratórias também é desperdiçada. A soma desses dois tipos de ventilação desperdiçada é denominada *espaço morto fisiológico*. Ele é medido nos laboratórios clínicos de função pulmonar, obtendo-se medidas apropriadas dos gases sanguíneos e respiratórios e empregando-se a seguinte equação, denominada equação de Bohr:

$$\frac{\dot{V}D_{fis}}{\dot{V}T} = \frac{Pa_{CO_2} - P\bar{e}_{CO_2}}{Pa_{CO_2}},$$

onde $\dot{V}D_{fis}$ é o espaço morto fisiológico, $\dot{V}T$ é o volume corrente, $Pa_{CO_2}$ é a pressão parcial do dióxido de carbono, no sangue arterial, e $P\bar{e}_{CO_2}$ é a pressão parcial média do dióxido de carbono, em todo o ar expirado.

Quando o espaço morto fisiológico é extenso, grande parte do *trabalho da ventilação* é esforço desperdiçado porque muito do ar ventilado nunca chega ao sangue.

### Anormalidades da Proporção Ventilação-Perfusão

**$\dot{V}_A/\dot{Q}$ Anormal nas Partes Superior e Inferior do Pulmão Normal.** Na pessoa normal, em posição ereta, tanto o fluxo sanguíneo da capilaridade pulmonar quanto a ventilação alveolar são consideravelmente menores na parte superior do pulmão do que na parte inferior; entretanto, o fluxo de sangue é bem menor do que a ventilação. Portanto, na parte superior do pulmão, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ é até 2,5 vezes maior do que o valor ideal, o que causa grau moderado de *espaço morto fisiológico* nessa área do pulmão.

No outro extremo, na parte inferior do pulmão, existe pouco menos de ventilação com relação ao fluxo sanguíneo, e $\dot{V}_A/\dot{Q}$ é 0,6 vez menor do que o valor ideal. Nessa área, pequena fração do sangue não consegue ser normalmente oxigenada, o que representa *derivação fisiológica*.

Em ambos os extremos as desigualdades da ventilação e da perfusão diminuem por pouco a efetividade dos pulmões nas trocas de oxigênio e dióxido de carbono. Entretanto, durante o exercício o fluxo sanguíneo para a parte superior do pulmão aumenta de forma acentuada, de modo que ocorre bem menos espaço morto fisiológico, e a efetividade da troca gasosa então se aproxima da ideal.

**$\dot{V}_A/\dot{Q}$ Anormal na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.** A maioria das pessoas que fumam durante muitos anos desenvolve graus variados de obstrução brônquica; em grande parte dessas pessoas, essa condição acaba ficando tão grave que desenvolvem sério aprisionamento de ar alveolar e, consequentemente, enfisema. O enfisema, por sua vez, faz com que muitas das paredes alveolares sejam destruídas. Assim, duas anormalidades ocorrem nos fumantes, causando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ anormal. Primeira, na medida em que muitos dos pequenos bronquíolos são obstruídos, os alvéolos, além das obstruções, não são ventilados, causando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ que se aproxima de zero. Segunda, nas áreas do pulmão onde as paredes alveolares foram destruídas, mas ainda resta ventilação alveolar, grande parte da ventilação é desperdiçada por causa do fluxo sanguíneo inadequado para transportar os gases sanguíneos.

Assim, na doença pulmonar obstrutiva crônica, algumas áreas do pulmão exibem *derivação fisiológica séria*, e outras áreas exibem *espaço morto fisiológico sério*. Ambas essas condições diminuem imensamente a efetividade dos pulmões como órgãos trocadores de gases, às vezes reduzindo sua efetividade para até um décimo da normal. Na verdade, trata-se da causa mais prevalente de incapacidade pulmonar hoje em dia.

## Referências


Albert R, Spiro S, Jett J: *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, 2002, Mosby.

Guazzi M: Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role, *Chest* 124:1090, 2003.

Hughes JM: Assessing gas exchange, *Chron Respir Dis* 4:205, 2007.

Hopkins SR, Levin DL, Emami K, et al: Advances in magnetic resonance imaging of lung physiology, *J Appl Physiol* 102:1244, 2007.

MacIntyre NR: Mechanisms of functional loss in patients with chronic lung disease, *Respir Care* 53:1177, 2008.

Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, et al: Pulmonary gas exchange in diving, *J Appl Physiol* 106:668, 2009.

Otis AB: Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In Fenn WQ, Rahn H, eds. *Handbook of Physiology*, Sec 3, vol 1, Baltimore, 1964, Williams & Wilkins, pp 681.

Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange, *News Physiol Sci* 19:55, 2004.

Rahn H, Farhi EE: Ventilation, perfusion, and gas exchange-the Va/Q concept. In Fenn WO, Rahn H, eds. *Handbook of Physiology*, Sec 3, vol 1, Baltimore, 1964, Williams & Wilkins, pp 125.

Robertson HT, Hlastala MP: Microsphere maps of regional blood flow and regional ventilation, *J Appl Physiol* 102:1265, 2007.

Wagner PD: Assessment of gas exchange in lung disease: balancing accuracy against feasibility, *Crit Care* 11:182, 2007.

Wagner PD: The multiple inert gas elimination technique (MIGET), *Intensive Care Med* 34:994, 2008.

West JB: *Pulmonary Physiology-The Essentials*, Baltimore, 2003, Lippincott Williams & Wilkins.

CAPÍTULO 40

# Transporte de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Sangue e nos Líquidos Teciduais




Quando o *oxigênio* se difunde dos alvéolos para o sangue pulmonar, ele é transportado para os capilares dos tecidos periféricos, quase totalmente em combinação com a hemoglobina. A presença de hemoglobina nas hemácias permite que o sangue transporte 30 a 100 vezes mais oxigênio do que seria transportado na forma de oxigênio dissolvido na água do sangue.

Nas células dos tecidos corporais, o oxigênio reage com diversos nutrientes, formando grande quantidade de *dióxido de carbono*. Esse dióxido de carbono penetra nos capilares dos tecidos e é transportado de volta aos pulmões. O dióxido de carbono, assim como o oxigênio, também se combina com substâncias químicas no sangue, que aumentam o transporte do dióxido de carbono por 15 a 20 vezes.

A finalidade deste capítulo é apresentar, tanto qualitativa, como quantitativamente, os princípios físicos e químicos do transporte de oxigênio e do dióxido de carbono no sangue e nos líquidos dos tecidos.

## Transporte de Oxigênio dos Pulmões para os Tecidos Corporais

No Capítulo 39, apontamos que os gases podem se mover de um ponto para outro por difusão e que a causa desse movimento sempre é uma diferença de pressão parcial do primeiro ponto para o outro. Assim, o oxigênio se difunde dos alvéolos para o sangue dos capilares pulmonares porque a pressão parcial do oxigênio ($Po_2$) nos alvéolos é maior do que a $Po_2$ no sangue capilar pulmonar. Nos outros tecidos do corpo, a $Po_2$ maior no sangue capilar do que nos tecidos faz com que o oxigênio se difunda para as células adjacentes.

Por outro lado, quando o oxigênio é metabolizado pelas células formando dióxido de carbono, a pressão intracelular do dióxido de carbono ($Pco_2$) aumenta para valor elevado, o que faz com que o dióxido de carbono se difunda para os capilares teciduais. Depois que o sangue flui para os pulmões, o dióxido de carbono se difunde para fora do sangue até os alvéolos porque a $Pco_2$, no sangue capilar pulmonar, é maior do que nos alvéolos. Assim, o transporte de oxigênio e dióxido de carbono pelo sangue depende tanto da difusão quanto do fluxo de sangue. Consideraremos agora quantitativamente os fatores responsáveis por esses efeitos.

### Difusão do Oxigênio dos Alvéolos para o Sangue Capilar Pulmonar

A parte superior da Figura 40-1 mostra alvéolo pulmonar adjacente a capilar pulmonar, demonstrando a difusão de moléculas de oxigênio entre o ar alveolar e o sangue pulmonar. A $Po_2$ do oxigênio gasoso no alvéolo é em média, de 104 mmHg, enquanto a $Po_2$ do sangue venoso que entra nos capilares pulmonares, em sua porção arterial, é em torno de apenas 40 mmHg porque grande quantidade de oxigênio foi removida desse sangue enquanto ele passava através dos tecidos periféricos. Portanto, a diferença de pressão *inicial* que faz com que o oxigênio se difunda para os capilares pulmonares é 104 − 40, ou 64 mmHg. No gráfico, na parte inferior da figura, a curva mostra o rápido aumento da $Po_2$ sanguínea, enquanto o sangue passa pelos capilares; a $Po_2$ do sangue aumenta até o nível da $Po_2$ do ar alveolar, quando o sangue já percorreu um terço de seu percurso pelos capilares, passando a ser quase 104 mmHg.

**Captação de Oxigênio pelo Sangue Pulmonar durante o Exercício.** Durante o exercício intenso, o corpo da pessoa pode precisar de até 20 vezes mais da quantidade normal de oxigênio. Além disso, devido ao maior débito cardíaco durante o exercício, o tempo que o sangue permanece nos capilares pulmonares pode ser reduzido a menos da metade do normal. Contudo, devido ao grande *fator de segurança* da difusão de oxigênio através da membrana pulmonar, o sangue ainda fica *quase saturado* com oxigênio quando deixa os capilares pulmonares, o que pode ser explicado da seguinte forma.

Primeiro, apontamos no Capítulo 39 que a capacidade de difusão do oxigênio praticamente triplica durante o exercício, o que resulta basicamente do aumento da área

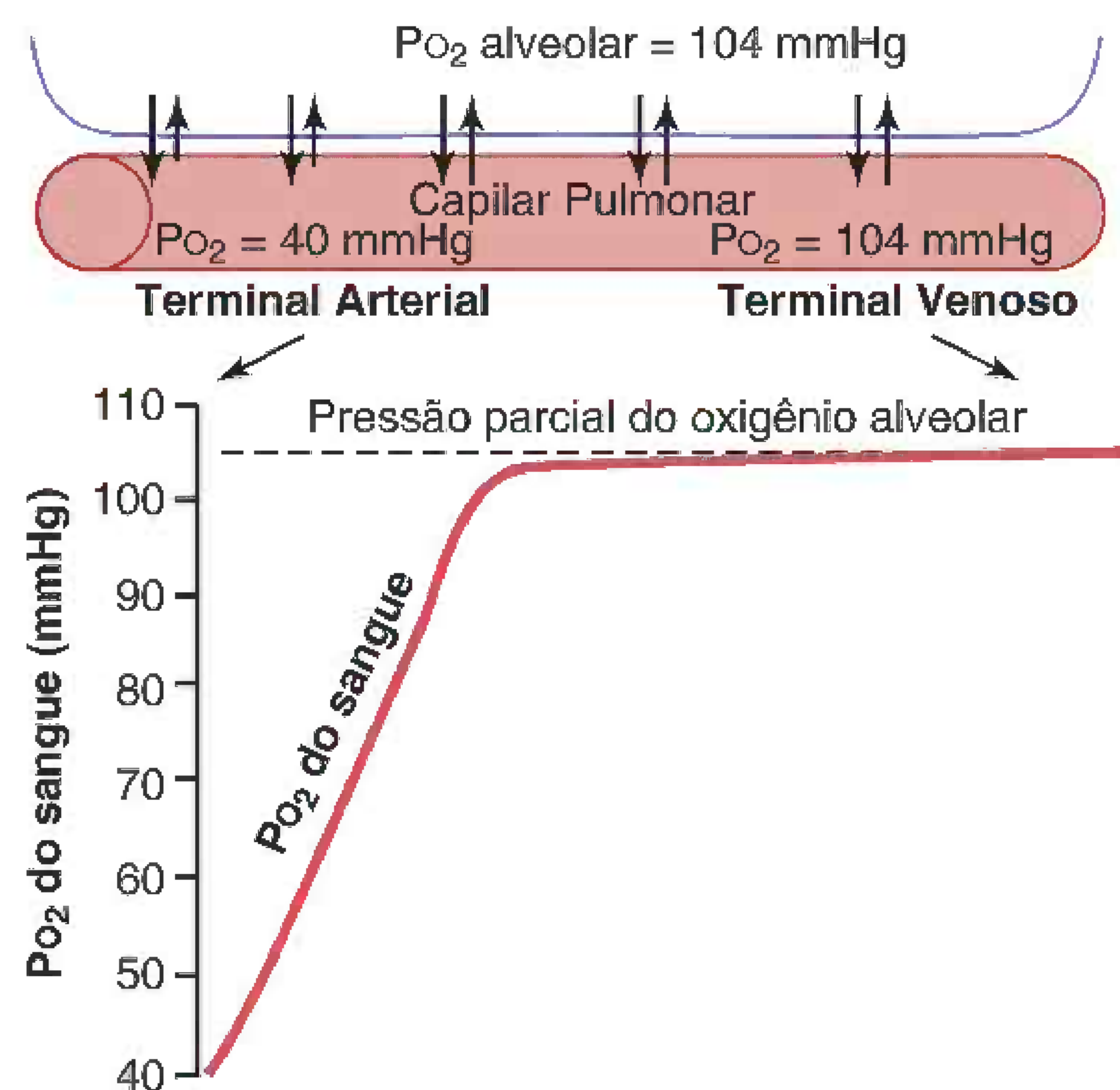



**Figura 40-1** Captação de oxigênio pelo sangue capilar pulmonar. (A curva nesta figura foi elaborada a partir de dados em Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophs J 8:337, 1968.)

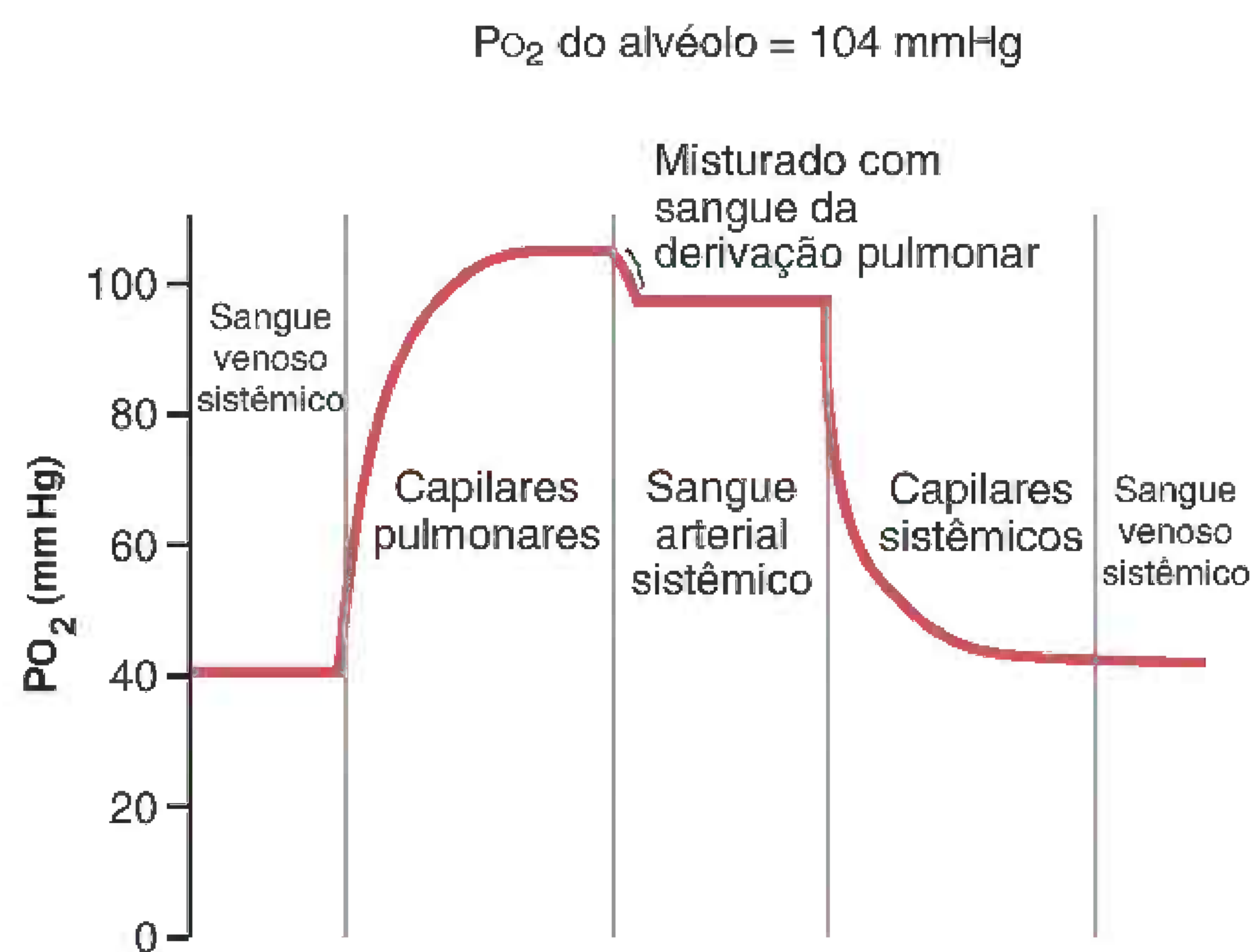



**Figura 40-2** Mudanças da $Po_2$ do sangue capilar pulmonar, do sangue arterial sistêmico e do sangue capilar sistêmico, demonstrando o efeito da "mistura venosa".

da superfície dos capilares que participam da difusão e também de proporção ventilação-perfusão mais próxima da ideal na parte superior dos pulmões.

Em segundo lugar, observe na curva da Figura 40-1, que, sob condições de não exercício, o sangue fica quase saturado com oxigênio quando já percorreu cerca de um terço do capilar pulmonar, e pouco oxigênio adicional entra no sangue durante os últimos dois terços de seu percurso. Ou seja, o sangue normalmente permanece nos capilares pulmonares cerca de três vezes mais tempo que o necessário para causar a oxigenação total. Portanto, durante o exercício, mesmo com tempo de exposição menor nos capilares, o sangue, ainda assim, fica totalmente oxigenado, ou quase isto.

## Transporte de Oxigênio no Sangue Arterial

Cerca de 98% do sangue que entra no átrio esquerdo, proveniente dos pulmões, acabou de passar pelos capilares alveolares e foi oxigenado até $Po_2$ em torno de 104 mmHg. Outros 2% do sangue vêm da aorta, pela circulação brônquica que supre basicamente os tecidos profundos dos pulmões e não é exposta ao ar pulmonar. Esse fluxo de sangue é denominado "fluxo da derivação", significando que o sangue é desviado para fora das áreas de trocas gasosas. Ao deixar os pulmões, a $Po_2$ do sangue da derivação fica em torno da $Po_2$ do sangue venoso sistêmico normal, aproximadamente, 40 mmHg. Quando esse sangue se combina nas veias pulmonares, com o sangue oxigenado dos capilares alveolares, essa chamada *mistura venosa de sangue* faz com que a $Po_2$ do sangue que chega ao coração esquerdo e é bombeado para a aorta diminua para cerca de 95 mmHg. Essas variações da $Po_2$ do sangue em diferentes pontos do sistema circulatório são mostradas na Figura 40-2.

## Difusão de Oxigênio dos Capilares Pulmonares para o Líquido Tecidual

Quando o sangue arterial chega aos tecidos periféricos, sua $Po_2$ nos capilares ainda é 95 mmHg. Contudo, como mostrado na Figura 40-3, a $Po_2$ no *líquido intersticial* que banha as células teciduais é em média de apenas 40 mmHg. Assim, existe enorme diferença da pressão inicial que faz com que o oxigênio se difunda rapidamente do sangue capilar para os tecidos — tão rapidamente que a $Po_2$ capilar diminui, quase se igualando à pressão de 40 mmHg, no interstício. Portanto, a $Po_2$ do sangue que deixa os capilares dos tecidos e entra nas veias sistêmicas é também de aproximadamente, 40 mmHg.

**Efeito da Intensidade do Fluxo Sanguíneo sobre a $Po_2$ do Líquido Intersticial.** Se o fluxo de sangue por determinado tecido aumentar, maior quantidade de oxigênio é transportada para os tecidos, e a $Po_2$ tecidual fica correspondentemente, maior, o que é mostrado na Figura 40-4. Observe que o aumento do fluxo para 400% acima do normal aumenta a $Po_2$ de 40 mmHg (no ponto A na figura) para 66 mmHg (no ponto B). Entretanto, o limite superior a que a $Po_2$ pode atingir mesmo com fluxo sanguíneo máximo é 95 mmHg, porque essa é a pressão do oxigênio no sangue arterial. Por outro lado, se o fluxo de sangue pelo tecido diminuir, a $Po_2$ tecidual também diminui, como mostrado pelo ponto C.

**Efeito da Intensidade do Metabolismo Tecidual sobre a $Po_2$ do Líquido Intersticial.** Se as células usarem mais oxigênio para seu metabolismo do que o normal, ocorrerá redução da $Po_2$ do líquido intersticial. A Figura 40-4 também mostra esse efeito com a $Po_2$ do líquido intersticial reduzida, quando o consumo de oxigênio celular aumenta, e com a $Po_2$ elevada, quando o consumo diminui.

Em suma, a $Po_2$ tecidual é determinada pelo balanço entre (1) a intensidade do transporte de oxigênio para os tecidos no sangue, e (2) a intensidade da utilização do oxigênio pelos tecidos.

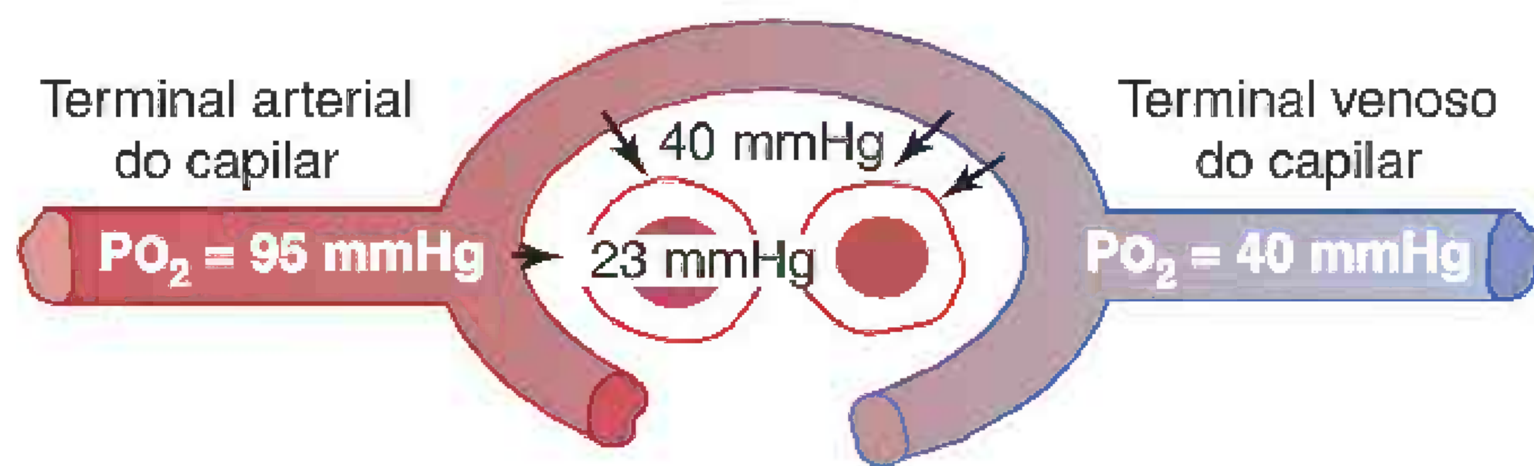



**Figura 40-3** Difusão do oxigênio do capilar tecidual para as células. ($Po_2$ no líquido intersticial = 40 mmHg e nas células dos tecidos = 23 mmHg.)

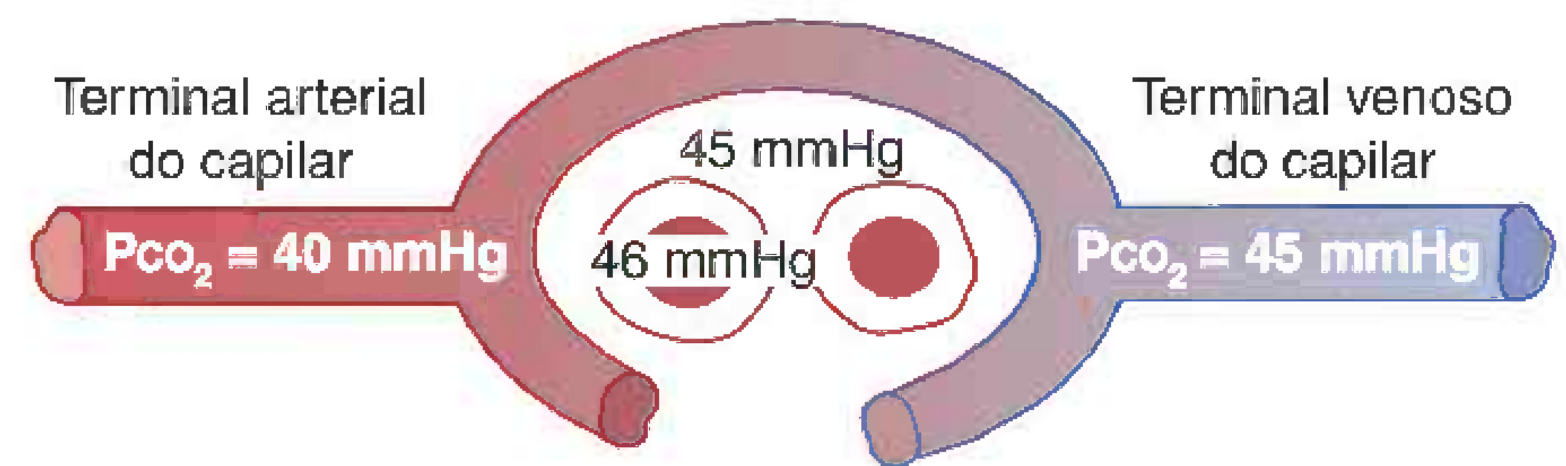



**Figura 40-5** Captação de dióxido de carbono pelo sangue nos capilares teciduais. ($Pco_2$ nas células teciduais = 46 mmHg e no líquido intersticial = 45 mmHg.)

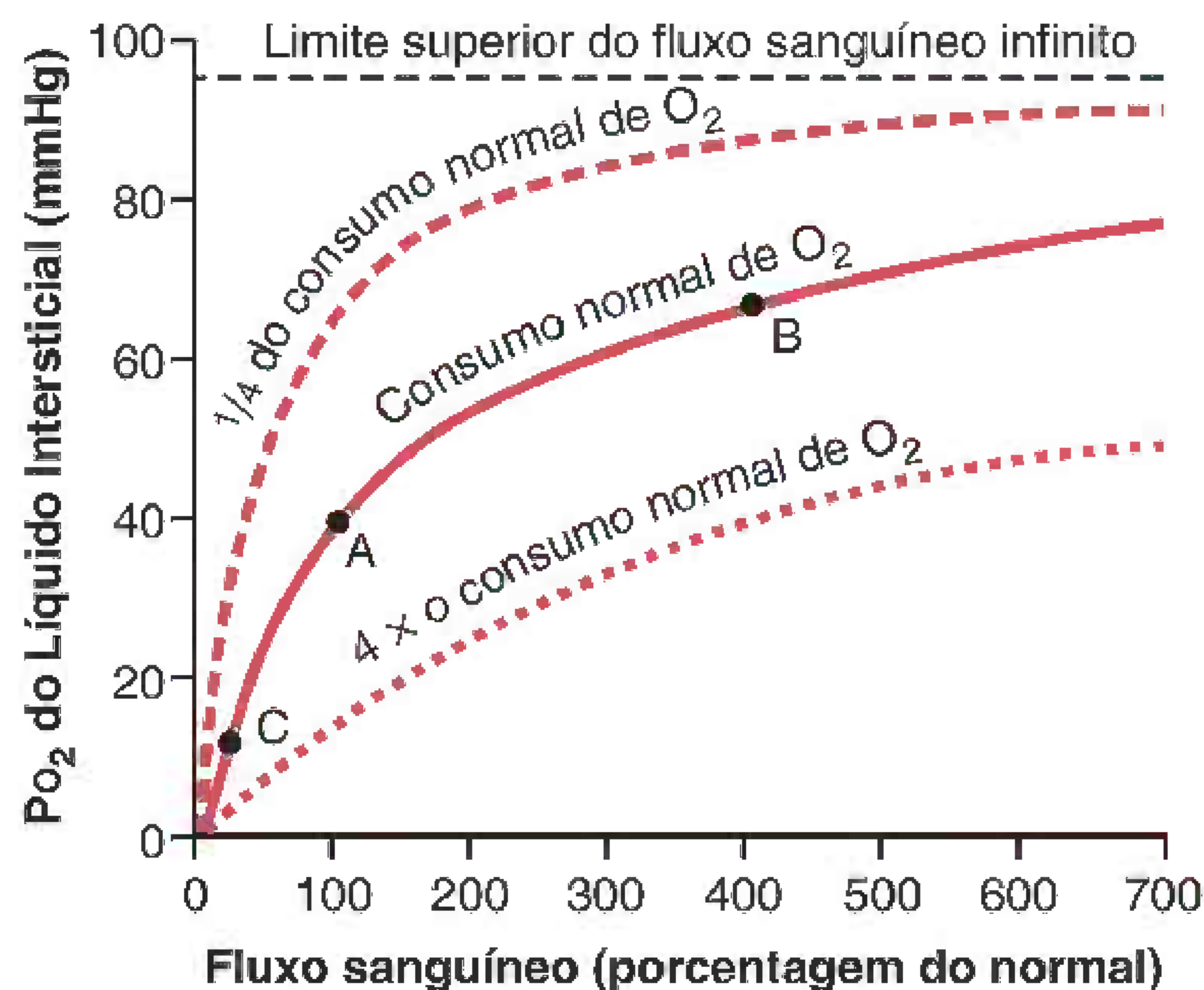



**Figura 40-4** Efeito do fluxo sanguíneo e intensidade do consumo de oxigênio na $Po_2$ tecidual.

## Difusão de Oxigênio dos Capilares Periféricos para as Células Teciduais

O oxigênio está sempre sendo utilizado pelas células. Portanto, a $Po_2$ intracelular, nas células dos tecidos periféricos, permanece menor do que a $Po_2$ nos capilares periféricos. Além disso, em muitos casos existe a distância física considerável entre os capilares e as células. Portanto, a $Po_2$ intracelular normal varia de tão baixa quanto 5 mmHg a tão alta quanto 40 mmHg, tendo, em média (por medida direta em animais inferiores), 23 mmHg. Na medida em que apenas 1 a 3 mmHg de pressão de oxigênio são normalmente necessários para o suporte total dos processos químicos que utilizam oxigênio na célula, é possível ver que mesmo essa baixa $Po_2$ intracelular de 23 mmHg é mais do que adequada e proporciona grande fator de segurança.

## Difusão de Dióxido de Carbono das Células Teciduais Periféricas para os Capilares e dos Capilares Pulmonares para os Alvéolos

Quando o oxigênio é usado pelas células, virtualmente, todo ele se torna dióxido de carbono, o que aumenta a $Pco_2$ intracelular. Devido a essa $Pco_2$ elevada das células teciduais, o dióxido de carbono se difunde das células para os capilares teciduais e é, então, transportado pelo sangue para os pulmões. Nos pulmões, ele se difunde dos capilares pulmonares para os alvéolos, onde é expirado.

Assim, em cada ponto da cadeia de transporte gasoso o dióxido de carbono se difunde em direção exatamente oposta à difusão do oxigênio. Contudo, existe grande diferença entre a difusão de dióxido de carbono e a do oxigênio: *o dióxido de carbono consegue se difundir cerca de 20 vezes mais rápido que o oxigênio*. Portanto, as diferenças de pressão necessárias para causar a difusão do dióxido de carbono são, em cada instância, bem menores que as diferenças de pressão necessárias para causar a difusão de oxigênio. As pressões do $CO_2$ são aproximadamente as seguintes:

1. $Pco_2$ intracelular, 46 mmHg; $Pco_2$ intersticial, 45 mmHg. Assim, existe diferencial de pressão de apenas 1 mmHg, como mostrado na Figura 40-5.
2. $Pco_2$ do sangue arterial que entra nos tecidos, 40 mmHg; $Pco_2$ do sangue venoso que deixa os tecidos, 45 mmHg. Assim, como mostrado na Figura 40-5, o sangue dos capilares teciduais entra quase em equilíbrio com a $Pco_2$ de 45 mmHg.
3. $Pco_2$ do sangue que entra nos capilares pulmonares, pelo terminal arterial, 45 mmHg; $Pco_2$ do ar alveolar, 40 mmHg. Assim, a diferença de pressão de apenas 5 mmHg faz com que todo o necessário dióxido de carbono se difunda para fora dos capilares pulmonares, para os alvéolos. Ademais, como mostrado na Figura 40-6, a $Pco_2$ do sangue capilar pulmonar diminui, quase se igualando à $Pco_2$ alveolar de 40 mmHg antes de ter percorrido mais de cerca de um terço do percurso pelos capilares. Esse é o mesmo efeito observado antes, em relação à difusão de oxigênio, exceto pelo fato de ocorrer na direção oposta.

**Efeito da Intensidade do Metabolismo Tecidual e do Fluxo Sanguíneo Tecidual na $Pco_2$ Intersticial.** O fluxo sanguíneo pelos capilares teciduais e o metabolismo tecidual afetam a $Pco_2$ de modo exatamente oposto a seu efeito na $Pco_2$ tecidual. A Figura 40-7 mostra esses efeitos, que são:

1. A redução do fluxo sanguíneo dos valores normais (ponto A), para um quarto do normal (ponto B), aumenta a $Pco_2$ tecidual periférica do valor normal de 45 mmHg para o valor elevado de 60 mmHg. Por outro lado, o aumento do fluxo sanguíneo por seis vezes o normal (ponto C) diminui a $Pco_2$ intersticial do valor normal de 45 mmHg para 41 mmHg, nível quase igual

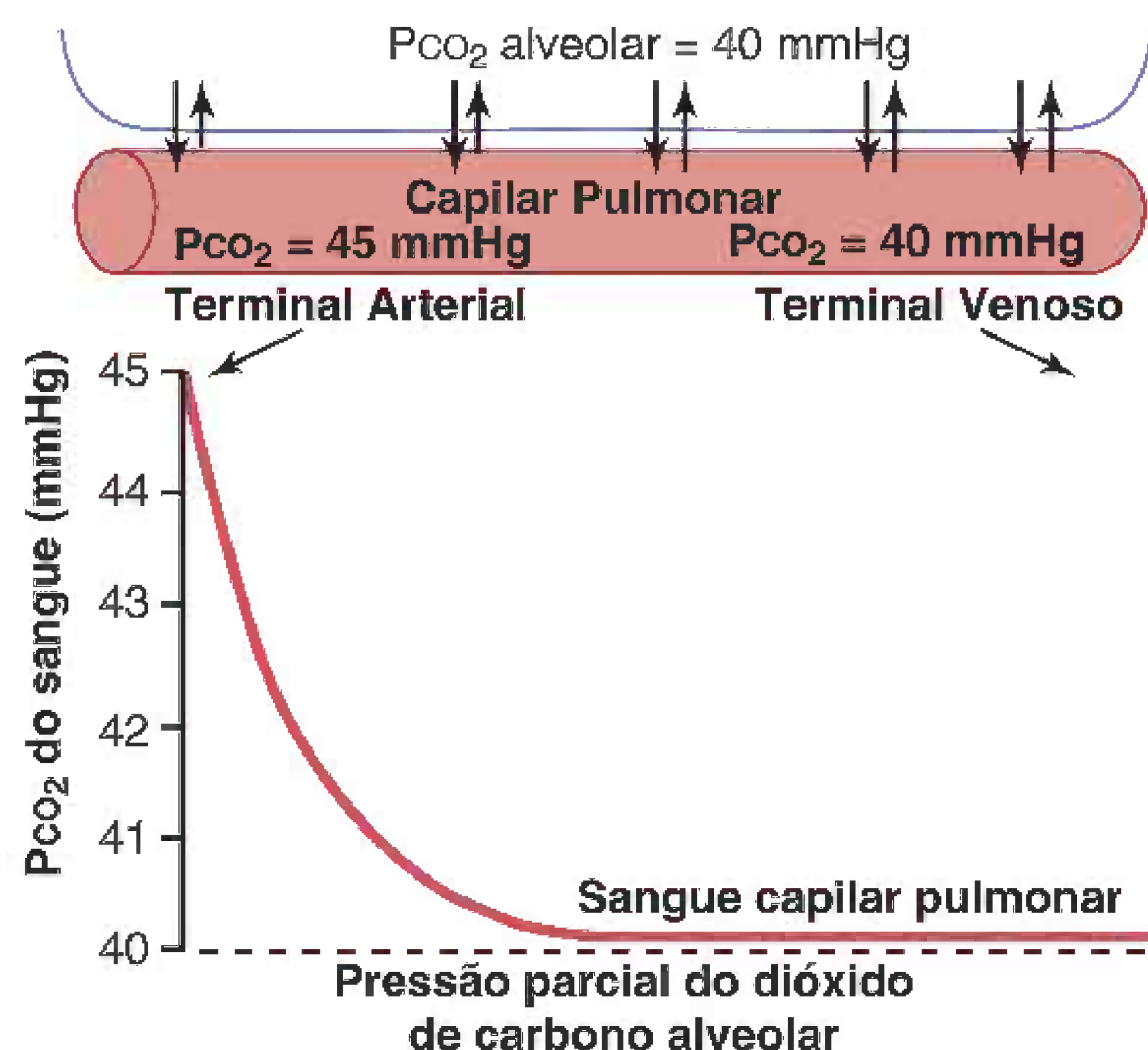



**Figura 40-6** Difusão do dióxido de carbono do sangue pulmonar para o alvéolo. (A curva nessa figura foi elaborada a partir de dados em Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophs J 8:337, 1968.)

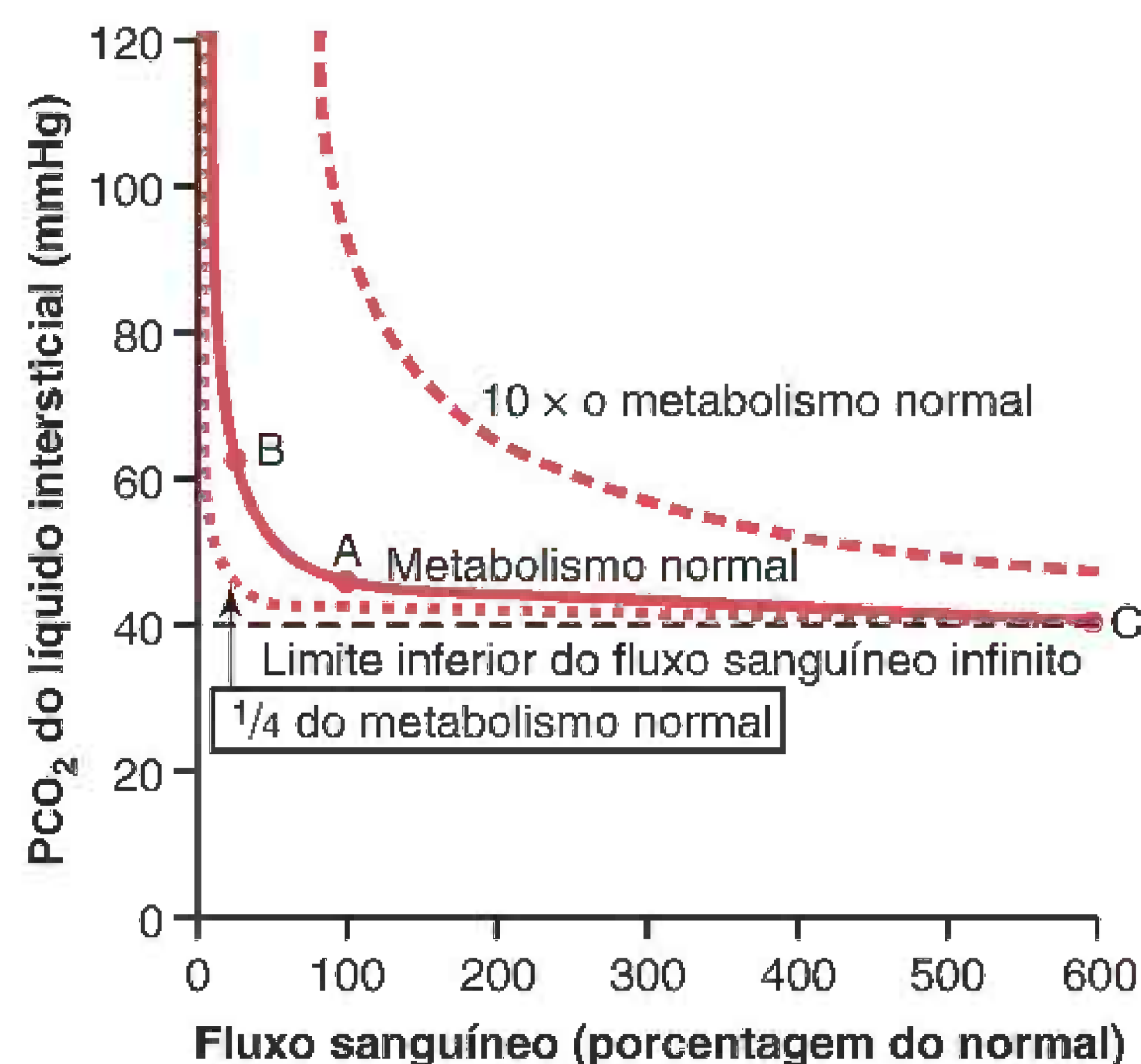



**Figura 40-7** Efeito do fluxo sanguíneo e da intensidade metabólica na $Pco_2$ dos tecidos periféricos.

à $Pco_2$ no sangue arterial (40 mmHg) que entra nos capilares teciduais.

2. Observe ainda que o aumento por 10 vezes da intensidade metabólica tecidual eleva bastante a $Pco_2$ do líquido intersticial em todas as intensidades do fluxo sanguíneo, enquanto que a diminuição do metabolismo até um quarto da normal faz com que a $Pco_2$ do líquido intersticial caia para cerca de 41 mmHg, aproximando-se bastante da $Pco_2$ do sangue arterial, 40 mmHg.

## O Papel da Hemoglobina no Transporte de Oxigênio

Normalmente, cerca de 97% do oxigênio transportado dos pulmões para os tecidos são transportados em combinação química com a hemoglobina nas hemácias. Os

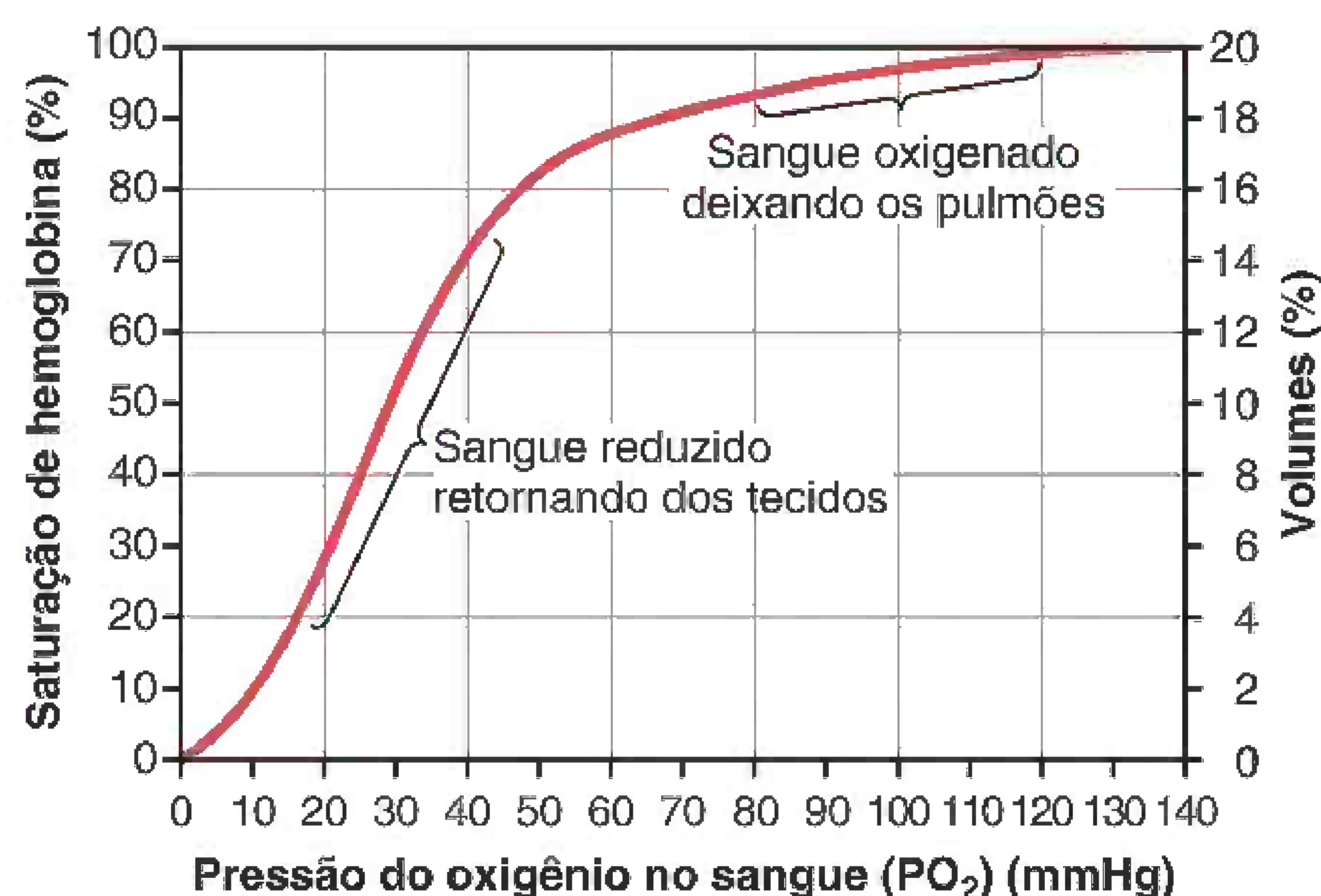



**Figura 40-8** Curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina.

3% restantes são transportados em estado dissolvido na água do plasma e células sanguíneas. Assim, *sob condições normais*, o oxigênio é transportado para os tecidos quase inteiramente pela hemoglobina.

## Combinação Reversível de Oxigênio com Hemoglobina

A química da hemoglobina é apresentada no Capítulo 32, onde se apontou que a molécula de oxigênio se combina frouxamente e de maneira reversível com a porção heme da hemoglobina. Quando a $Po_2$ é alta, como nos capilares pulmonares, o oxigênio se liga à hemoglobina, mas quando a $Po_2$ é baixa, como nos capilares teciduais, o oxigênio é liberado da hemoglobina. Essa é a base de quase todo transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos.

**Curva de Dissociação Oxigênio-Hemoglobina.** A Figura 40-8 mostra a curva de dissociação oxigênio-hemoglobina, que demonstra aumento progressivo da porcentagem de hemoglobina ligada ao oxigênio, à medida que a $Po_2$ do sangue aumenta, o que é denominado *percentual de saturação de hemoglobina*. Na medida em que o sangue que deixa os pulmões e entra nas artérias sistêmicas tem em geral a $Po_2$ em torno de 95 mmHg, é possível ver, a partir da curva de dissociação, que a *saturação usual de oxigênio do sangue arterial sistêmico é em média de 97%*. Por outro lado, no sangue venoso normal que retorna dos tecidos periféricos, a $Po_2$ é cerca de 40 mmHg e *a saturação de hemoglobina é em média de 75%*.

**Quantidade Máxima de Oxigênio que Pode Combinar-se com a Hemoglobina do Sangue.** O sangue da pessoa normal contém cerca de 15 gramas de hemoglobina em cada 100 mililitros de sangue, e cada grama de hemoglobina pode se ligar ao máximo de 1,34 mililitro de oxigênio (1,39 mililitro quando a hemoglobina é quimicamente pura, mas impurezas como a metemoglobina reduzem esse valor). Portanto, 15 vezes 1,34 é igual a 20,1, o que significa que, em média, os 15 gramas de hemoglobina em 100 mililitros de sangue conseguem se combinar com o total quase exato de 20 mililitros de oxigênio, se a

hemoglobina estiver 100% saturada. Isso, normalmente, é expresso como *20 volumes percentuais*. A curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina para a pessoa normal pode ainda ser expressa em termos de volume percentual de oxigênio, como mostrado pela escala à direita na Figura 40-8, em vez de saturação percentual de hemoglobina.

**Quantidade de Oxigênio Liberada da Hemoglobina Quando o Sangue Arterial Sistêmico Flui pelos Tecidos.** A quantidade total de oxigênio *ligado à hemoglobina* no sangue arterial sistêmico normal, que é 97% saturado, é cerca de 19,4 mililitros por 100 mililitros de sangue, como mostrado na Figura 40-9. Ao passar pelos capilares teciduais, essa quantidade é reduzida, em média, para 14,4 mililitros ($Po_2$ de 40 mmHg, hemoglobina 75% saturada). Assim, *sob condições normais, cerca de 5 mililitros de oxigênio são transportados dos pulmões para os tecidos a cada 100 mililitros de fluxo sanguíneo.*

**Transporte de Oxigênio durante o Exercício Intenso.** Durante exercício intenso, as células musculares utilizam oxigênio com intensidade acelerada, o que, em casos extremos, pode fazer com que a $Po_2$ do líquido intersticial muscular caia do valor normal de 40 mmHg para valor tão baixo quanto 15 mmHg. Nesse ponto de baixa pressão, apenas 4,4 mililitros de oxigênio permanecem ligados à hemoglobina, em cada 100 mililitros de sangue, como mostrado na Figura 40-9. Assim, 19,4 – 4,4, ou 15 mililitros são a quantidade de oxigênio realmente liberada para os tecidos, por cerca de 100 mililitros de fluxo sanguíneo. Desse modo, três vezes mais oxigênio que o normal são liberados para cada volume de sangue que passa pelos tecidos. Além disso, lembremo-nos que o débito cardíaco pode aumentar por seis a sete vezes o normal, em corredores de maratona bem treinados. Assim, multiplicando-se o aumento do débito cardíaco (seis a sete vezes) pelo aumento do transporte de oxigênio em cada volume de sangue (o triplo), resulta em aumento de 20 vezes do transporte de oxigênio para os tecidos. Veremos adiante neste capítulo que vários outros fatores facilitam o aporte de oxigênio aos músculos durante o exercício, de maneira que a $Po_2$ do tecido muscular em geral cai muito pouco abaixo do normal, até mesmo durante exercício intenso.

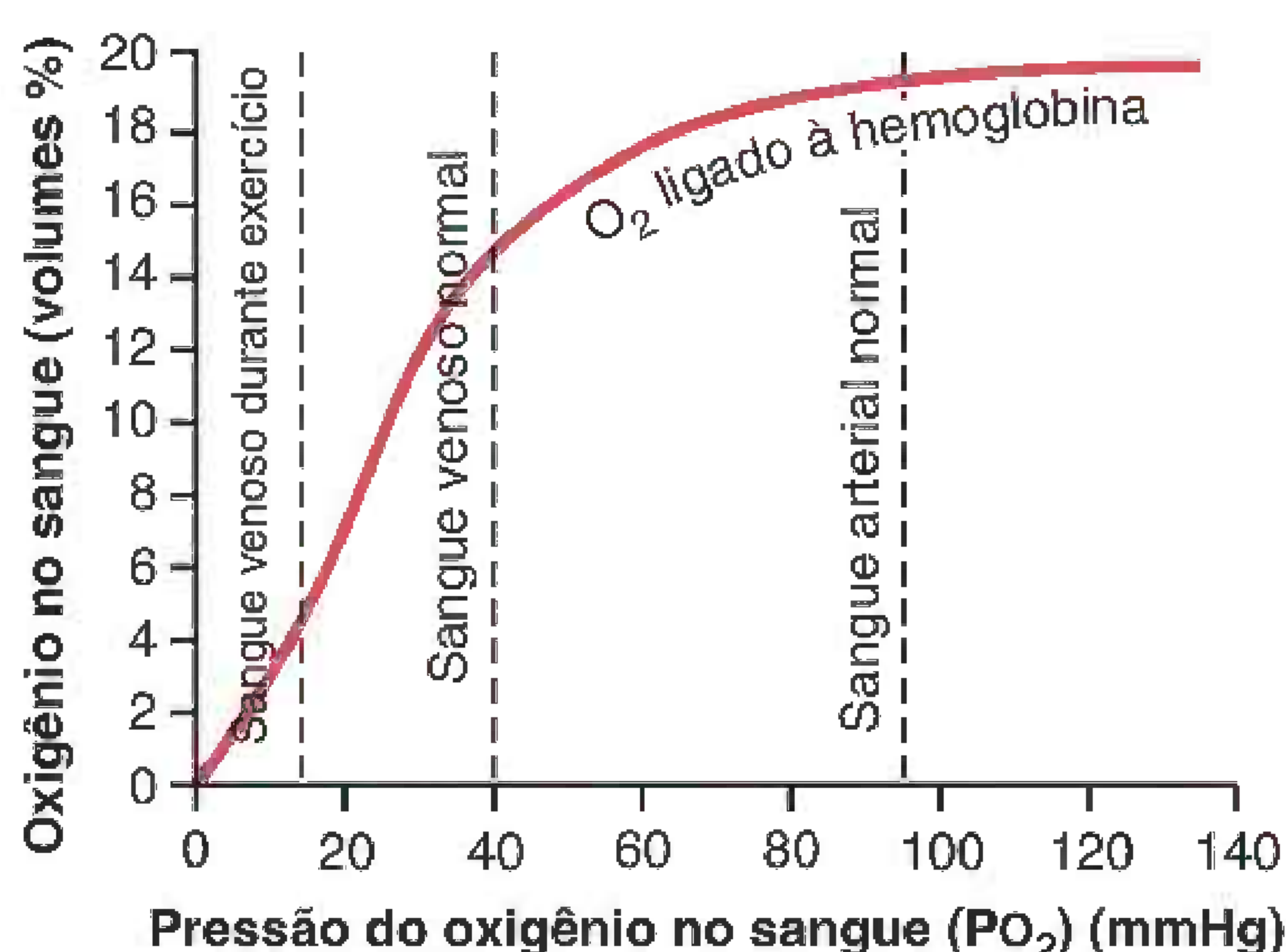



**Figura 40-9** Efeito da $Po_2$ sanguínea na quantidade de oxigênio que se liga à hemoglobina em cada 100 mililitros de sangue.

**Coeficiente de Utilização.** A porcentagem do sangue que libera seu oxigênio enquanto atravessa os capilares teciduais é denominada *coeficiente de utilização*. O valor normal desse coeficiente fica em torno de 25%, como ficou evidente pela discussão anterior — ou seja, 25% da hemoglobina oxigenada liberou seu oxigênio para os tecidos. Durante exercício intenso, o coeficiente de utilização em todo o corpo pode aumentar por 75% a 85%. E, nas áreas de tecidos locais, onde o fluxo de sangue é muito lento ou a intensidade metabólica é muito alta, já se registraram coeficientes de utilização próximos a 100% — ou seja, essencialmente todo o oxigênio é liberado para os tecidos.

## Efeito "Tampão" da Hemoglobina na $Po_2$ Tecidual

Embora a hemoglobina seja necessária para o transporte de oxigênio aos tecidos, ela desempenha outra função essencial à vida. É sua função como um sistema "tampão de oxigênio tecidual", ou seja, a hemoglobina no sangue é basicamente responsável por estabilizar a pressão do oxigênio nos tecidos. Isso pode ser explicado como se segue.

**O Papel da Hemoglobina em Manter a $Po_2$ Quase Constante nos Tecidos.** Nas condições basais, os tecidos necessitam de cerca de 5 mililitros de oxigênio de cada 100 mililitros do sangue que passa pelos capilares teciduais. Voltando à curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina, na Figura 40-9, é possível ver que para os 5 mililitros usuais de oxigênio serem liberados por 100 mililitros de fluxo sanguíneo a $Po_2$ deve cair para cerca de 40 mmHg. Portanto, a $Po_2$ tecidual normalmente não pode aumentar acima desse nível de 40 mmHg porque, se o fizer, a quantidade de oxigênio necessitada pelos tecidos não seria liberada pela hemoglobina. Dessa forma, a hemoglobina normalmente estabelece o limite superior da pressão do oxigênio nos tecidos, em torno de 40 mmHg.

Por outro lado, durante exercício intenso, quantidade extra de oxigênio (até 20 vezes o normal) precisa ser liberada da hemoglobina para os tecidos, o que pode ser atingido com pequena queda adicional da $Po_2$ tecidual por causa (1) da inclinação abrupta da curva de dissociação e (2) do aumento do fluxo de sangue tecidual, causado pela baixa da $Po_2$; ou seja, ligeira queda da $Po_2$ faz com que grande quantidade de oxigênio extra seja liberada pela hemoglobina. Podemos ver, então, que a hemoglobina no sangue automaticamente libera oxigênio para os tecidos em pressão que é mantida razoavelmente controlada entre 15 e 40 mmHg.

**Quando a Concentração Atmosférica de Oxigênio Muda Acentuadamente, o Efeito Tampão da Hemoglobina ainda Mantém a $Po_2$ Tecidual Constante.** A $Po_2$ normal, nos alvéolos, é cerca de 104 mmHg mas, quando a pessoa sobe uma montanha ou anda em avião, a

$Po_2$ pode cair facilmente a menos da metade desse valor. Por outro lado, quando a pessoa entra em área de ar comprimido, como nas profundezas do mar ou em câmaras pressurizadas, a $Po_2$ pode aumentar esse nível por até 10 vezes. Mesmo assim, a $Po_2$ tecidual pouco se altera.

É possível ver, a partir da curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina, na Figura 40-8, que quando a $Po_2$ alveolar cai tanto quanto 60 mmHg, a hemoglobina arterial ainda está 89% saturada com oxigênio — apenas 8% abaixo da saturação normal de 97%. Ademais, os tecidos ainda removem cerca de 5 mililitros de oxigênio a cada 100 mililitros do sangue que passa pelos tecidos; para remover esse oxigênio, a $Po_2$ do sangue venoso cai a 35 mmHg — apenas 5 mmHg abaixo do valor normal de 40 mmHg. Assim, a $Po_2$ tecidual pouco se altera, a despeito da queda acentuada da $Po_2$ alveolar de 104 para 60 mmHg.

Por outro lado, quando a $Po_2$ alveolar sobe até 500 mmHg, a saturação máxima de oxigênio da hemoglobina nunca consegue aumentar além de 100%, o que representa apenas 3% acima do nível normal de 97%. Apenas pequena quantidade de oxigênio adicional se dissolve no líquido do sangue, como discutiremos adiante. Então, quando o sangue cursa pelos capilares teciduais e perde vários mililitros de oxigênio para os tecidos, isso reduz a $Po_2$ do sangue capilar a valor de apenas poucos milímetros acima do valor normal de 40 mmHg. Consequentemente, o nível do oxigênio alveolar pode variar muito — desde a $Po_2$ de 60 até acima de 500 mmHg — e, ainda assim, a $Po_2$ nos tecidos periféricos não varia mais do que poucos milímetros acima do normal, *demonstrando claramente a função de "tampão do oxigênio" do sistema da hemoglobina no sangue.*

## Fatores que Desviam a Curva de Dissociação de Oxigênio-Hemoglobina — Sua Importância no Transporte do Oxigênio

As curvas de dissociação de oxigênio-hemoglobina nas Figuras 40-8 e 40-9 referem-se à média do sangue normal. Entretanto, série de fatores pode deslocar a curva em uma ou outra direção, como mostrado na Figura 40-10. Essa figura mostra que, quando o sangue fica ligeiramente ácido, com a queda do pH do valor normal de 7,4 para 7,2, a curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina se desloca em média por cerca de 15% para a direita. Por outro lado, o aumento do pH do normal de 7,4 para 7,6 desloca a curva de maneira semelhante para a esquerda.

Além das variações do pH, sabe-se que vários outros fatores alteram a curva. Três deles, todos deslocando a curva para a *direita*, são (1) maior concentração de dióxido de carbono, (2) aumento da temperatura corporal, e (3) aumento do 2,3-bifosfoglicerato (BPG), composto fosfatídico metabolicamente importante presente no sangue em diferentes concentrações, sob diferentes condições metabólicas.

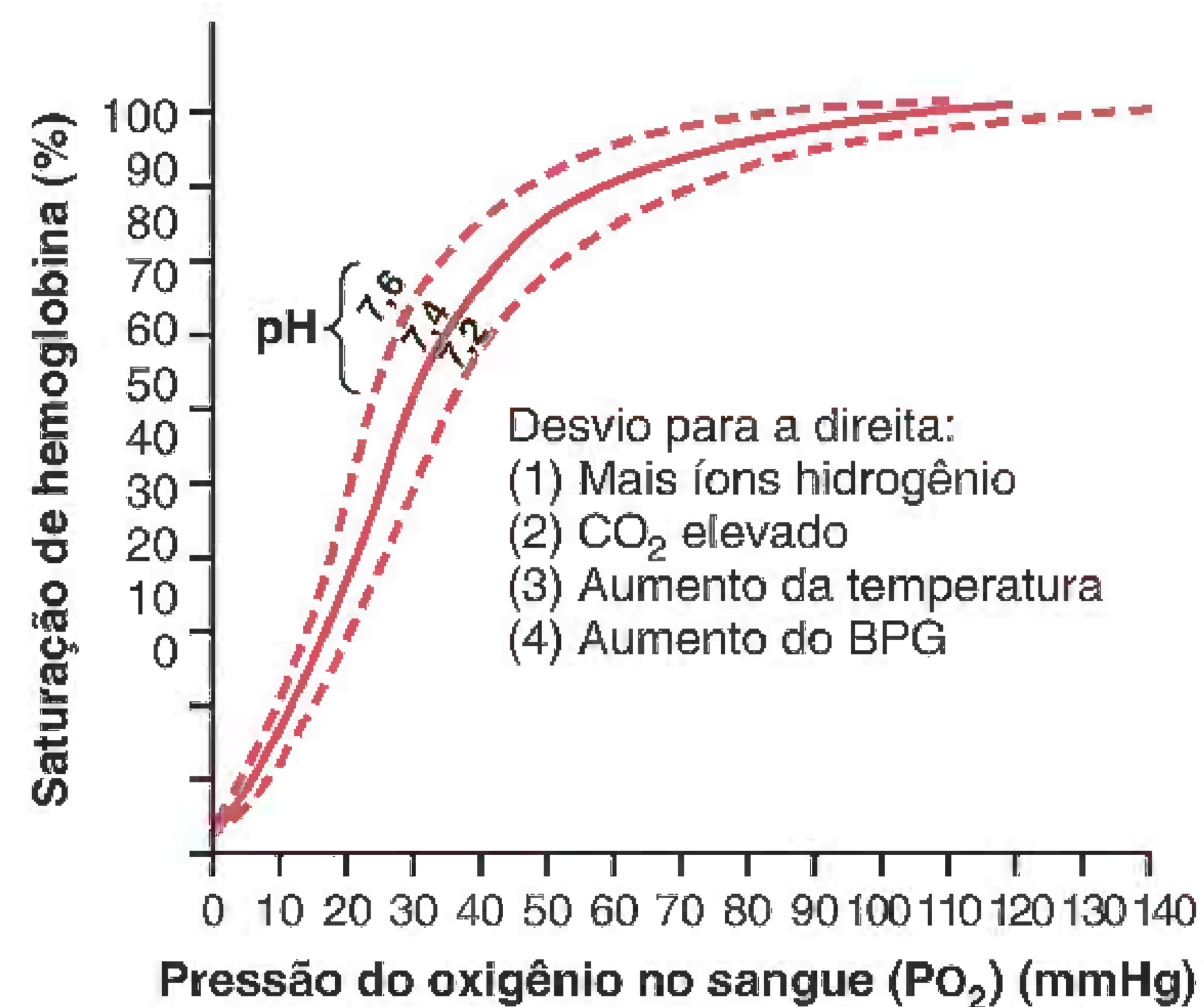



**Figura 40-10** Desvio da curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina para a direita causado por aumento na concentração de íons hidrogênio (queda no pH). BPG, 2,3-bifosfoglicerato.

**Maior Aporte de Oxigênio aos Tecidos, Quando o Dióxido de Carbono e os Íons Hidrogênio Desviam a Curva de Dissociação do Oxigênio-Hemoglobina — O Efeito Bohr.** O desvio da curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina para a direita, em resposta a aumento do dióxido de carbono e dos íons hidrogênio no sangue, tem efeito significativo de intensificar a liberação de oxigênio do sangue para os tecidos e intensificar a oxigenação do sangue nos pulmões. É o *efeito Bohr*, que pode ser assim explicado: enquanto o sangue atravessa os tecidos, o dióxido de carbono se difunde das células para o sangue, o que aumenta a $Po_2$ do sangue que, por sua vez, aumenta a concentração de $H_2CO_3$ (ácido carbônico) e dos íons hidrogênio no sangue. Esse efeito desloca a curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina para a direita e para baixo, como mostrado na Figura 40-10, forçando a liberação do oxigênio pela hemoglobina e, portanto, liberando quantidade maior de oxigênio para os tecidos.

Efeitos exatamente opostos ocorrem nos pulmões, onde o dióxido de carbono se difunde do sangue para os alvéolos, reduzindo a $Pco_2$ do sangue e diminuindo a concentração dos íons hidrogênio, deslocando a curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina para a esquerda e para cima. Portanto, a quantidade de oxigênio que se liga à hemoglobina em qualquer $Po_2$ alveolar fica consideravelmente maior, permitindo assim maior transporte de oxigênio para os tecidos.

**Efeito do BPG para Causar Desvio para a Direita da Curva de Dissociação de Oxigênio-Hemoglobina.** O BPG normal no sangue mantém a curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina ligeiramente inclinada para a direita o tempo todo. Em condições hipóxicas que durem mais do que poucas horas, a quantidade de BPG no sangue aumenta consideravelmente, deslocando assim a curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina, ainda mais para a direita, fazendo com que o oxigênio seja liberado para os tecidos em pressão de oxigênio tecidual 10 mmHg maior da que seria sem tal aumento no BPG.

Portanto, sob determinadas condições, o mecanismo do BPG pode ser importante para a adaptação à hipoxia, especialmente, a hipoxia causada por fluxo sanguíneo tecidual deficiente.

**Desvio para a Direita da Curva de Dissociação Oxigênio-Hemoglobina durante o Exercício.** Durante o exercício, vários fatores desviam a curva de dissociação consideravelmente para a direita, liberando, assim, quantidade extra de oxigênio para as fibras musculares em exercício ativo. Os músculos em exercício por sua vez liberam quantidades maiores de dióxido de carbono; este e vários outros ácidos, liberados pelos músculos, aumentam a concentração dos íons hidrogênio no sangue dos capilares musculares. Além disso, a temperatura do músculo, em geral, sobe 2° a 3°C, o que pode aumentar ainda mais a liberação de oxigênio para as fibras musculares. Todos esses fatores agem em conjunto, desviando a curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina do *sangue capilar muscular* consideravelmente para a direita. Esse desvio da curva para a direita força a liberação de oxigênio da hemoglobina sanguínea para os músculos em níveis de $Po_2$ tão elevados quanto 40 mmHg, mesmo quando 70% do oxigênio já tiverem sido removidos da hemoglobina. Então, nos pulmões, o desvio ocorre na direção oposta, permitindo a captação de quantidades extras de oxigênio dos alvéolos.

## Utilização Metabólica do Oxigênio pelas Células

**Efeito da $Po_2$ Intracelular na Intensidade de Utilização de Oxigênio.** Apenas nível diminuto de pressão de oxigênio é necessário, nas células, para que ocorram as reações químicas intracelulares normais, já que os sistemas de enzimas respiratórias da célula, discutidos no Capítulo 67, operam de tal maneira que, quando a $Po_2$ celular está acima de 1 mmHg, a disponibilidade de oxigênio não representa mais fator limitante na velocidade das reações químicas. Em vez disso, o principal fator limitante é a *concentração de difosfato de adenosina* (ADP), nas células. Esse efeito é demonstrado na Figura 40-11, que mostra a relação entre a $Po_2$ intracelular e a intensidade de utilização de oxigênio, em diferentes concentrações de ADP. Observe que sempre que a $Po_2$ intracelular é superior a 1 mmHg a utilização de oxigênio fica constante, em qualquer concentração de ADP na célula. Por outro lado, quando a concentração de ADP é alterada, a utilização do oxigênio se altera proporcionalmente à variação da concentração de ADP.

Como explicado no Capítulo 3, quando o trifosfato de adenosina (ATP) é usado pelas células para fornecer energia, ele se converte em ADP. A maior concentração de ADP aumenta a utilização metabólica de oxigênio, já que este se combina com diversos nutrientes celulares, liberando energia que reconverte o ADP, novamente, em ATP. *Sob condições funcionais normais, a utilização de oxigênio pelas células é controlada basicamente pelo consumo de energia pelas células — ou seja, pela intensidade ou velocidade com que o ADP é formado a partir do ATP.*

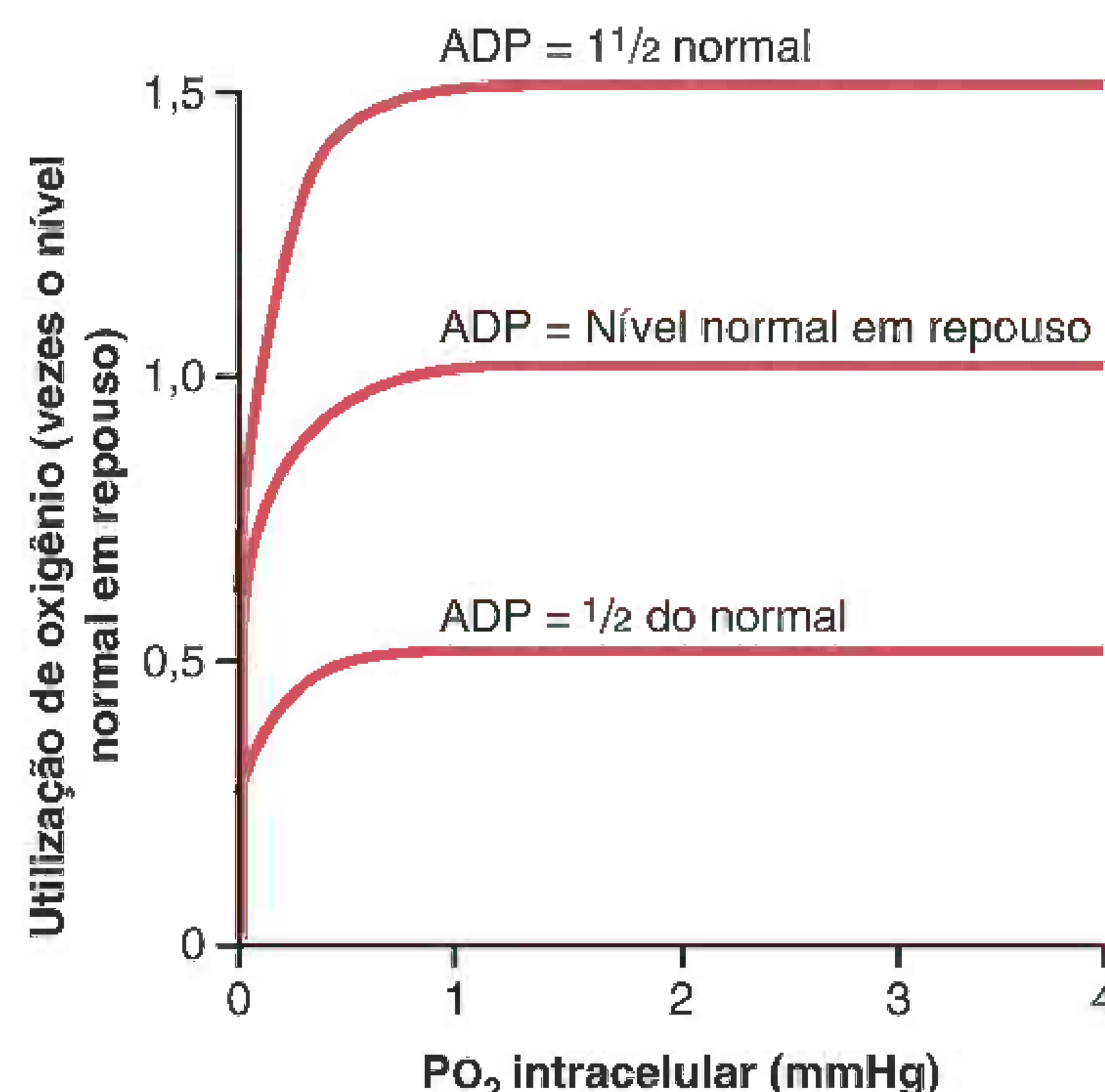



**Figura 40-11** Efeito do difosfato de adenosina (ADP) e da $Po_2$ intracelulares na intensidade da utilização de oxigênio pelas células. Observe que, desde que a $Po_2$ intracelular se mantenha acima de 1 mmHg, o fator controlador da utilização de oxigênio é a concentração intracelular de ADP.

**Efeito da Distância de Difusão entre o Capilar e a Célula na Utilização do Oxigênio.** As células dos tecidos raramente se encontram a mais de 50 micrômetros de distância de um capilar, e o oxigênio pode difundir-se com facilidade pela distância do capilar para a célula, para suprir todas as quantidades de oxigênio necessárias ao metabolismo. Entretanto, ocasionalmente as células se encontram distantes dos capilares, e a difusão do oxigênio para essas células fica tão lenta que a $Po_2$ intracelular cai abaixo do nível crítico necessário para manter o metabolismo intracelular máximo. Assim, sob essas condições, diz-se que a utilização do oxigênio pelas células está *limitada pela difusão* e não é mais determinada pela quantidade de ADP formada nas células. Entretanto, isso raramente ocorre, exceto em estados patológicos.

**Efeito do Fluxo Sanguíneo na Utilização Metabólica de Oxigênio.** A quantidade total de oxigênio disponível a cada minuto para uso em qualquer tecido é determinada (1) pela quantidade de oxigênio que pode ser transportada ao tecido em cada 100 mL de sangue e (2) pela intensidade do fluxo sanguíneo. Se o fluxo sanguíneo cai a zero, a quantidade de oxigênio disponível também cai a zero. Assim, por vezes o fluxo sanguíneo pelo tecido pode ser tão lento que a $Po_2$ do tecido cai abaixo do valor crítico de 1 mmHg necessário para o metabolismo intracelular. Sob essas condições, a utilização do oxigênio é *limitada pelo fluxo sanguíneo*. Nem os estados limitados pela difusão nem os estados limitados pelo fluxo sanguíneo podem se prolongar muito porque as células recebem menos oxigênio que o necessário para manter a vida celular.

**Transporte de Oxigênio no Estado Dissolvido**

Na $Po_2$ arterial normal de 95 mmHg, cerca de 0,29 mililitro de oxigênio é dissolvido em cada 100 mililitros de água no sangue, e quando a $Po_2$ do sangue cai abaixo do valor normal de 40 mmHg, nos capilares teciduais, resta apenas 0,12 mililitro de oxigênio dissolvido. Em outras palavras, 0,17 mililitro de oxigênio é normalmente transportado, no estado dissolvido, para os tecidos em cada 100 mililitros de fluxo de sangue arterial, o que é compatível com quase 5 mililitros de oxigênio transportados pela hemoglobina. Portanto, a quantidade de oxigênio transportada para os tecidos, no estado dissolvido, normalmente é pequena, apenas cerca de 3% do total, comparados aos 97%, transportados pela hemoglobina.

Durante exercício intenso, quando a hemoglobina libera oxigênio para os tecidos aumenta por outras três vezes, a quantidade relativa de oxigênio transportado no estado dissolvido cai até 1,5%. Mas, se a pessoa respirar oxigênio em níveis de $Po_2$ alveolar muito elevados, a quantidade transportada no estado dissolvido pode ser bem maior, muitas vezes tão grande que leva a sério estado de excesso de oxigênio nos tecidos, causando "intoxicação por oxigênio". É a condição que leva a convulsões cerebrais e até a óbito, como discutido no Capítulo 44, em relação à respiração sob alta pressão de oxigênio, entre os mergulhadores de águas profundas.

**Combinação de Hemoglobina com Monóxido de Carbono — Deslocamento do Oxigênio**

O monóxido de carbono se combina com a hemoglobina no mesmo ponto em que a molécula de hemoglobina se combina com o oxigênio; o monóxido de carbono pode, portanto, deslocar oxigênio da hemoglobina, diminuindo assim, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue. Ademais, o monóxido de carbono se liga cerca de 250 vezes mais facilmente que o oxigênio, o que é demonstrado pela curva de dissociação de monóxido de carbono-hemoglobina na Figura 40-12. Essa curva é quase idêntica à curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina, exceto pelo fato de que as pressões parciais do monóxido de carbono, mostradas na abscissa, estão em nível de 1/250 das da curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina, na Figura 40-8. Portanto, a pressão parcial de monóxido de carbono de apenas 0,4 mmHg, nos alvéolos, 1/250 da pressão parcial do oxigênio alveolar normal ($Po_2$ de 100 mmHg), permite ao monóxido de carbono competir em igualdade com o oxigênio, pela combinação com a hemoglobina, e faz com que metade da hemoglobina do sangue se ligue ao monóxido de carbono, em vez de se ligar com oxigênio. Portanto, a pressão de monóxido de carbono de apenas 0,6 mmHg (concentração de volume inferior a uma parte por mil no ar) pode ser letal.

Muito embora o conteúdo de oxigênio no sangue esteja bastante reduzido na intoxicação por monóxido de carbono, a $Po_2$ do sangue pode estar normal, o que faz com que a exposição ao monóxido de carbono seja especialmente perigosa, já que o sangue é vermelho-vivo e não existem sinais óbvios de hipoxemia, como o tom azulado das pontas dos dedos ou dos lábios (cianose). Além disso, a $Po_2$ não se mostra reduzida, e o mecanismo de *feedback* que normalmente estimula o aumento da frequência respiratória, em resposta à falta de oxigênio (geralmente refletida por $Po_2$ baixa) está ausente. Na medida em que o cérebro é um dos primeiros órgãos afetados pela falta de oxigênio, o indivíduo pode ficar desorientado e inconsciente, antes de se dar conta do perigo.

Paciente gravemente intoxicado com monóxido de carbono pode ser tratado com administração de oxigênio puro, pois o oxigênio em alta pressão alveolar pode deslocar rapidamente o monóxido de carbono da sua combinação com a hemoglobina. O paciente pode ainda se beneficiar da administração simultânea de dióxido de carbono a 5%, já que este estimula fortemente o centro respiratório, aumentando a ventilação alveolar e reduzindo o monóxido de carbono alveolar. Com a terapia intensiva de oxigênio e de dióxido de carbono, é possível remover o monóxido de carbono do sangue por até 10 vezes mais rápido do que sem a terapia.

## Transporte de Dióxido de Carbono no Sangue

O transporte de dióxido de carbono pelo sangue não é tão problemático quanto o transporte de oxigênio, pois mesmo nas condições mais anormais o dióxido de carbono usualmente pode ser transportado em quantidades bem maiores do que o oxigênio. Entretanto, a quantidade de dióxido de carbono no sangue tem muito a ver com o balanço acidobásico dos líquidos corporais, discutido no Capítulo 30. Sob condições normais de repouso, *a média de 4 mililitros de dióxido de carbono é transportada dos tecidos para os pulmões em cada 100 mililitros de sangue.*

### Formas Químicas nas Quais o Dióxido de Carbono É Transportado

Para começar o processo de transporte de dióxido de carbono, ele se difunde, pelas células dos tecidos, na forma de dióxido de carbono molecular dissolvido. Ao entrar nos capilares dos tecidos, o dióxido de carbono inicia série de reações químicas e físicas quase instantâneas, demonstradas na Figura 40-13, essenciais ao seu transporte.




**Figura 40-12** Curva de dissociação de monóxido de carbono-hemoglobina. Observe as pressões extremamente baixas do monóxido de carbono, com que ele se combina com a hemoglobina.

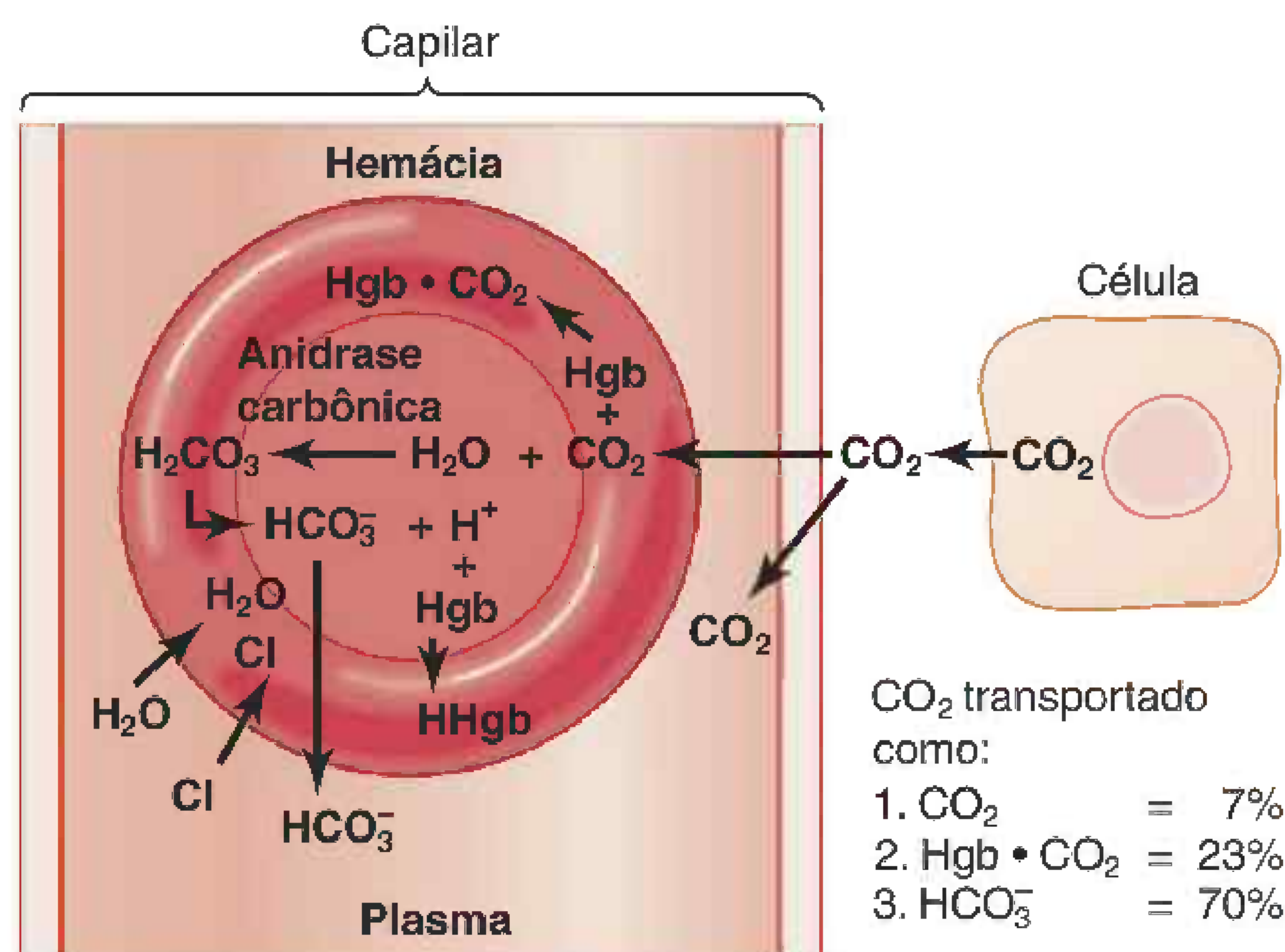



**Figura 40-13** Transporte de dióxido de carbono no sangue.

**Transporte de Dióxido de Carbono no Estado Dissolvido.** Pequena parte do dióxido de carbono é transportada, no estado dissolvido, para os pulmões. Lembre-se de que a $P_{CO_2}$ do sangue venoso é de 45 mmHg, e a do sangue arterial é de 40 mmHg. A quantidade de dióxido de carbono dissolvido no líquido do sangue a 45 mmHg é cerca de 2,7 mL/dL (2,7 volumes percentuais). A quantidade dissolvida a 40 mmHg é aproximadamente 2,4 mililitros, ou diferença de 0,3 mililitro. Portanto, apenas cerca de 0,3 mililitro de dióxido de carbono é transportado na forma dissolvida por cada 100 mililitros de fluxo sanguíneo, correspondendo a 7% de todo o dióxido de carbono normalmente transportado.

## Transporte de Dióxido de Carbono na Forma de Íon Bicarbonato

**Reação do Dióxido de Carbono com a Água nas Hemácias — O Efeito da Anidrase Carbônica.** O dióxido de carbono dissolvido no sangue reage com a água formando *ácido carbônico*. Essa reação ocorreria bem mais lentamente, para ser relevante, se não fosse pelo fato de existir nas hemácias a enzima denominada *anidrase carbônica*, que catalisa a reação entre dióxido de carbono e água e acelera sua velocidade de reação por cerca de 5.000 vezes. Portanto, em vez de levar muitos segundos a minutos para ocorrer, como ocorre no plasma, a reação ocorre tão rapidamente nas hemácias que atinge equilíbrio quase completo dentro de diminuta fração de segundo, o que permite que quantidade enorme de dióxido de carbono reaja com a água das hemácias, até mesmo antes de o sangue deixar os capilares teciduais.

**Dissociação de Ácido Carbônico em Íons Bicarbonato e Íons Hidrogênio.** Em outra fração de segundo, o ácido carbônico, formado nas hemácias ($H_2CO_3$), se dissocia em *íons hidrogênio e íons bicarbonato* ($H^+$ e $HCO_3^-$). Grande parte dos íons hidrogênio então se combina com a hemoglobina nas hemácias pois a proteína da hemoglobina é poderoso tampão acidobásico. Por sua vez, grande parte dos íons $HCO_3^-$ se difunde das hemácias para o plasma, enquanto íons cloreto se difundem para as hemácias, tomando seu lugar. Isso é possibilitado pela presença da *proteína carreadora de bicarbonato-cloreto* especial, na membrana das hemácias, que lança esses dois íons em direções opostas muito rapidamente. Assim, o conteúdo de cloreto das hemácias venosas é maior do que o das hemácias arteriais, fenômeno denominado *desvio do cloreto*.

A combinação reversível do dióxido de carbono com a água nas hemácias, sob a influência da anidrase carbônica, é responsável por cerca de 70% do dióxido de carbono transportado dos tecidos para os pulmões. Assim, esse meio de transporte do dióxido de carbono é, sem dúvida, o mais importante. Na verdade, quando inibidor da anidrase carbônica (acetazolamida) é administrado a animal para bloquear a ação da anidrase carbônica nas hemácias o transporte de dióxido de carbono dos tecidos fica tão deficiente que é possível aumentar a $P_{CO_2}$ tecidual para 80 mmHg em vez dos 45 mmHg normais.

**Transporte de Dióxido de Carbono em Combinação com Hemoglobina e Proteínas Plasmáticas — Carbaminoemoglobina.** Além de reagir com a água, o dióxido de carbono reage diretamente com radicais amina da molécula de hemoglobina, formando o composto *carbaminoemoglobina* ($CO_2$Hgb). Essa combinação de dióxido de carbono e hemoglobina é reação reversível que ocorre com elo fraco, de modo que o dióxido de carbono é facilmente liberado para os alvéolos, onde a $P_{CO_2}$ é menor do que nos capilares pulmonares.

Pequena quantidade de dióxido de carbono também reage da mesma maneira, com as proteínas plasmáticas, nos capilares teciduais. É algo bem menos significativo para o transporte de dióxido de carbono porque a quantidade dessa proteína no sangue é apenas um quarto maior do que a quantidade de hemoglobina.

A quantidade de dióxido de carbono que pode ser carreada dos tecidos periféricos para os pulmões pela combinação de carbamino com hemoglobina e proteínas plasmáticas representa cerca de 30% da quantidade total transportada — ou seja, normalmente, cerca de 1,5 mililitro de dióxido de carbono, em cada 100 mililitros de sangue. Entretanto, na medida em que essa reação é bem mais lenta do que a reação do dióxido de carbono com a água no interior das hemácias, é duvidoso que, sob condições normais, esse mecanismo carbamino transporte mais de 20% do dióxido de carbono total.

## Curva de Dissociação do Dióxido de Carbono

A curva mostrada na Figura 40-14 — denominada *curva de dissociação do dióxido de carbono* — registra a dependência do dióxido de carbono sanguíneo total, em todas as suas formas da $P_{CO_2}$. Observe que a $P_{CO_2}$ do sangue normal varia entre os limites de 40 mmHg, no sangue arterial, e 45 mmHg, no sangue venoso, o que é faixa muito estreita. Observe também, que a concentração normal de dióxido de carbono no sangue em todas as suas formas é cerca de 50 volumes percentuais, mas apenas 4 volumes percentuais são trocados durante o transporte normal

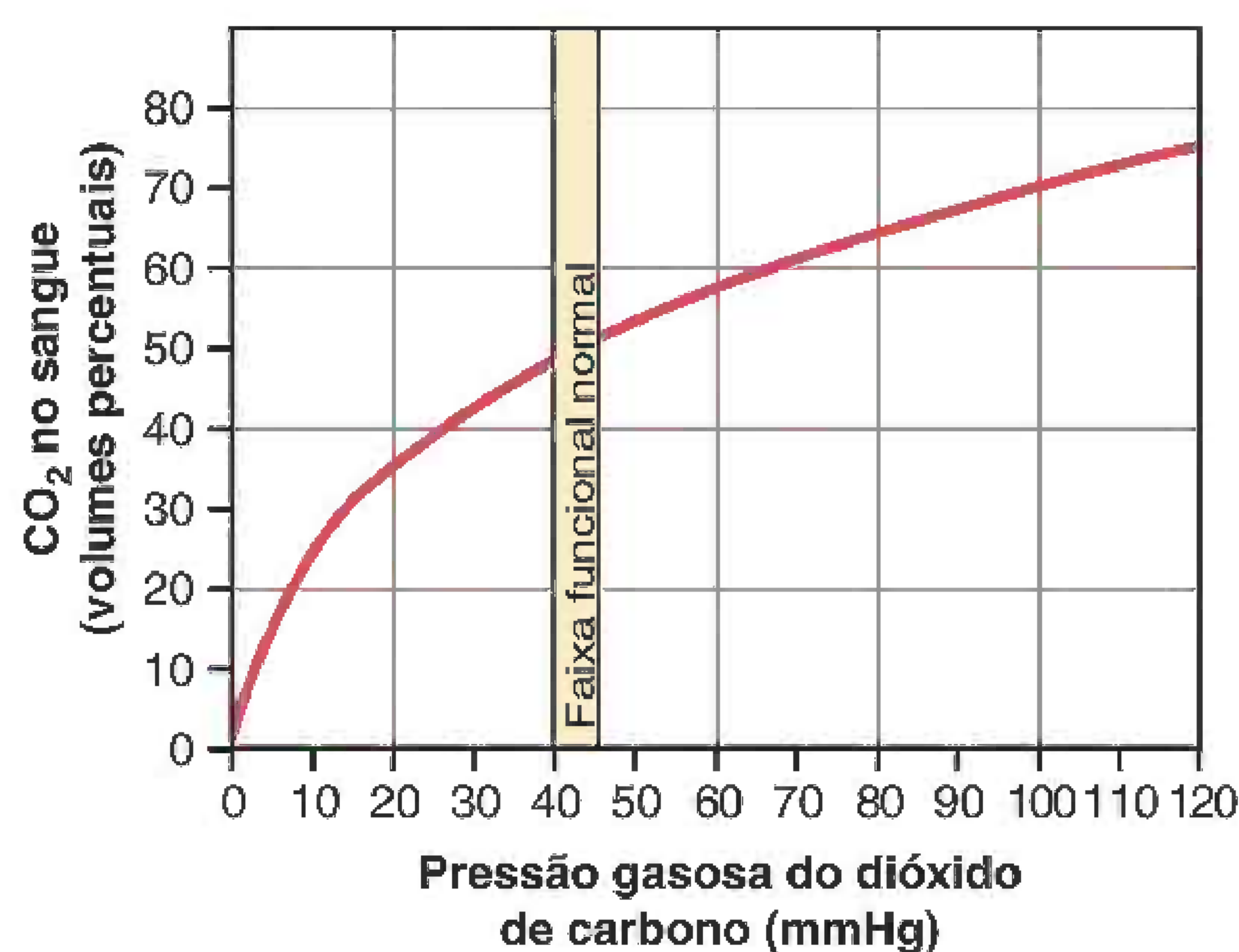



**Figura 40-14** Curva de dissociação do dióxido de carbono.

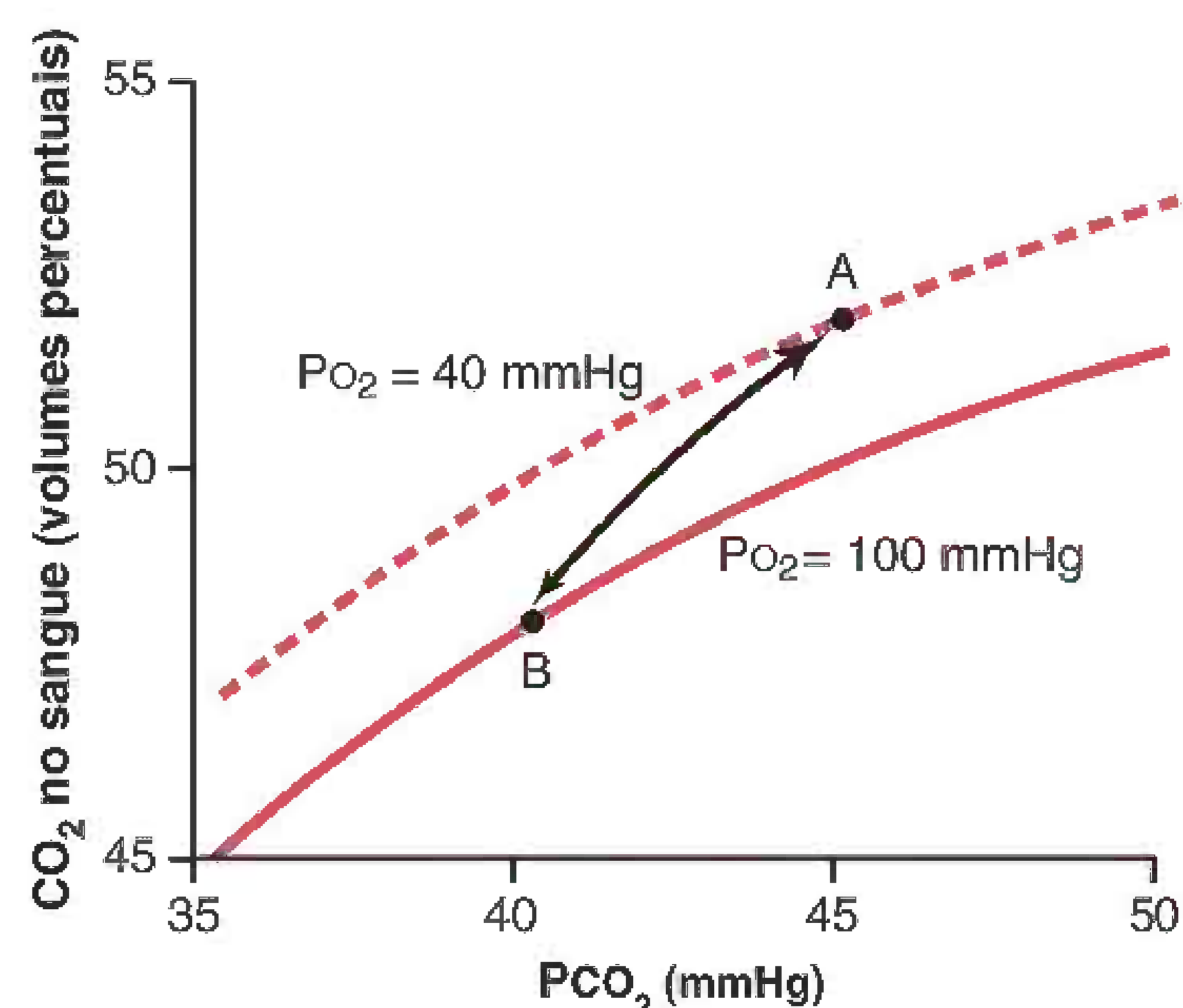



**Figura 40-15** Trechos da curva de dissociação do dióxido de carbono, quando a $Po_2$ é de 100 mmHg ou 40 mmHg. A seta representa o efeito Haldane no transporte do dióxido de carbono, como discutido no texto.

do dióxido de carbono, dos tecidos para os pulmões. Ou seja, a concentração aumenta para cerca de 52 volumes percentuais, à medida que o sangue passa para os tecidos, e cai, para cerca de 48 volumes percentuais, à medida que o sangue passa pelos pulmões.

## Quando o Oxigênio se Liga à Hemoglobina, o Dióxido de Carbono É Liberado (o Efeito Haldane) Aumentando o Transporte de $CO_2$

Antes, neste capítulo, apontamos que o aumento do dióxido de carbono sanguíneo desloca o oxigênio da hemoglobina (o efeito Bohr), o que é fator importante para aumentar o transporte de oxigênio. O inverso também é verdadeiro: a ligação do oxigênio com a hemoglobina tende a deslocar dióxido de carbono do sangue. Na verdade, esse efeito, denominado *efeito Haldane*, é quantitativamente bem mais importante, na promoção do transporte de dióxido de carbono do que o efeito Bohr na promoção do transporte de oxigênio.

O efeito Haldane resulta do simples fato de que a combinação do oxigênio com hemoglobina, nos pulmões, faz com que a hemoglobina passe a atuar como ácido mais forte, o que desloca dióxido de carbono do sangue e para os alvéolos de duas maneiras: (1) quanto mais ácida a hemoglobina, menos ela tende a se combinar com o dióxido de carbono, para formar carbaminoemoglobina, deslocando assim grande parte do dióxido de carbono presente na forma carbamino do sangue. (2) A maior acidez da hemoglobina também faz com que ela libere muitos íons hidrogênio que se ligam aos íons bicarbonato para formar ácido carbônico. Por sua vez, o ácido carbônico dissocia-se em água e dióxido de carbono, e o dióxido de carbono é liberado do sangue para os alvéolos e, finalmente, para o ar.

A Figura 40-15 demonstra, quantitativamente, a significação do efeito Haldane, no transporte de dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões. A figura mostra pequenas porções de duas curvas de dissociação do dióxido de carbono: (1) quando a $Po_2$ é de 100 mmHg, como ocorre nos capilares sanguíneos dos pulmões e (2) quando a $Po_2$ é de 40 mmHg, como ocorre nos capilares teciduais. O ponto A mostra que a $Pco_2$ normal de 45 mmHg nos tecidos faz com que 52 volumes percentuais de dióxido de carbono se combinem com o sangue. Ao entrar nos pulmões, a $Pco_2$ cai para 40 mmHg, e a $Po_2$ sobe para 100 mmHg. Se a curva de dissociação do dióxido de carbono não se desviasse devido ao efeito Haldane o conteúdo de dióxido de carbono do sangue cairia apenas a 50 volumes percentuais, o que representaria perda de apenas 2 volumes percentuais de dióxido de carbono. Entretanto, o aumento da $Po_2$, nos pulmões, diminui a curva de dissociação do dióxido de carbono da curva superior para a curva inferior da figura, de maneira que o conteúdo de dióxido de carbono cai para 48 volumes percentuais (ponto B). Isso representa perda de mais 2 volumes percentuais de dióxido de carbono. Assim, o efeito Haldane praticamente duplica a quantidade de dióxido de carbono liberada do sangue, nos pulmões e praticamente duplica a captação de dióxido de oxigênio nos tecidos.

**Mudança na Acidez do Sangue durante o Transporte de Dióxido de Carbono**
O ácido carbônico, formado quando o dióxido de carbono entra no sangue dos tecidos periféricos, reduz o pH do sangue. Entretanto, a reação desse ácido com os tampões acidobásicos do sangue evita que a concentração de $H^+$ aumente muito (e que o pH caia muito). Grosso modo, o sangue arterial tem pH em torno de 7,41, e à medida que o sangue ganha dióxido de carbono, nos capilares dos tecidos, o pH cai para o valor venoso em torno de 7,37. Em outras palavras, ocorre variação do pH de 0,04 unidade. O inverso se dá quando o dióxido de carbono é liberado do sangue, nos pulmões, com o pH subindo para o valor arterial de 7,41, mais uma vez. Durante exercícios intensos ou em outras condições de alta atividade metabólica, ou ainda quando o fluxo sanguíneo pelos tecidos estiver lento, a queda do pH do sangue tecidual (e nos próprios tecidos) pode ser de até 0,50, cerca de 12 vezes o normal, causando assim significativa acidose tecidual.

## Proporção das Trocas Respiratórias

O estudante atento terá observado que o transporte normal de oxigênio dos pulmões para os tecidos, por cada 100 mililitros de sangue, é de aproximadamente 5 mililitros, enquanto o transporte normal de dióxido de carbono, dos tecidos para os pulmões, é de aproximadamente 4 mililitros. Assim, sob condições normais de repouso, apenas cerca de 82% mais dióxido de carbono são expirados pelos pulmões do que oxigênio é captado pelos pulmões. A proporção do débito de dióxido de carbono em relação à captação de oxigênio é denominada *proporção de trocas respiratórias* (R) também chamado *quociente respiratório*. Ou seja,

$$R = \frac{\textbf{Débito de dióxido de carbono}}{\textbf{Captação de oxigênio}}$$

O valor de R muda sob condições metabólicas diferentes. Quando a pessoa está utilizando exclusivamente carboidratos, para o metabolismo corporal, R sobe para 1,00. Por outro lado, quando a pessoa está utilizando gorduras como energia metabólica, R cai para até 0,7. A razão dessa diferença é que quando o oxigênio é metabolizado com carboidratos, uma molécula de dióxido de carbono é formada para cada molécula de oxigênio consumida; quando o oxigênio reage com gorduras, grande parcela do oxigênio se combina com átomos de hidrogênio das gorduras, formando água em vez de dióxido de carbono. Em outras palavras, quando gorduras são metabolizadas, o *quociente respiratório das reações químicas* nos tecidos é cerca de 0,70, em vez de 1,00. (O quociente respiratório tecidual é discutido no Capítulo 71.) No caso de pessoa em dieta normal que consuma quantidades médias de carboidratos, gorduras e proteínas, considera-se que o valor médio de R é 0,825.

## Referências


Albert R, Spiro S, Jett J: *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, 2002, Mosby.

Amann M, Calbet JA: Convective oxygen transport and fatigue, *J Appl Physiol* 104:861, 2008.

Geers C, Gros G: Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle, *Physiol Rev* 80:681, 2000.

Hopkins SR, Levin DL, Emami K, et al: Advances in magnetic resonance imaging of lung physiology, *J Appl Physiol* 102:1244, 2007.

Hughes JM: Assessing gas exchange, *Chron Respir Dis* 4:205, 2007.

Jensen FB: Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood $O_2$ and $CO_2$ transport, *Acta Physiol Scand* 182:215, 2004.

Maina JN, West JB: Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier, *Physiol Rev* 85:811, 2005.

Piiper J: Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue $O_2$ transfer in muscle, *Acta Physiol Scand* 168:603, 2000.

Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems, *Adv Physiol Educ* 27:183, 2003.

Sonveaux P, Lobysheva II, Feron O, et al: Transport and peripheral bioactivities of nitrogen oxides carried by red blood cell hemoglobin: role in oxygen delivery, *Physiology (Bethesda)* 22:97, 2007.

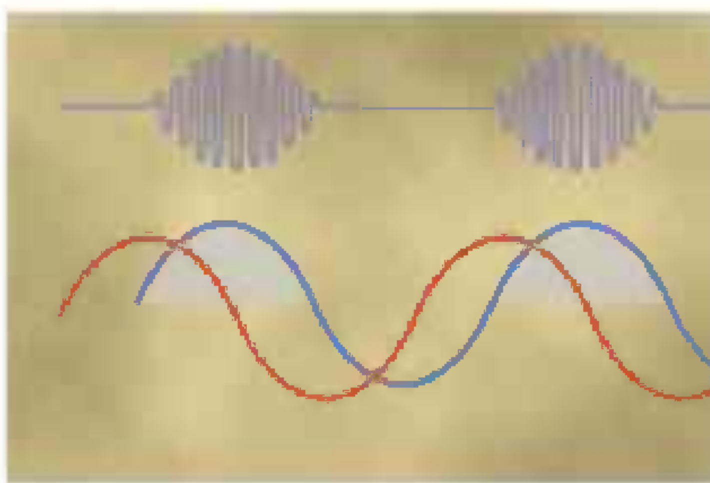
Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation, *Physiol Rev* 83:933, 2003.

West JB: *Respiratory Physiology-The Essentials*, ed 8, Baltimore, 2008, Lippincott, Williams & Wilkins.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 41

# Regulação da Respiração



O sistema nervoso normalmente ajusta a intensidade da ventilação alveolar de forma quase precisa às exigências corpóreas, de modo que as pressões do oxigênio ($Po_2$) e do dióxido de carbono ($Pco_2$) no sangue arterial pouco se alterem, mesmo durante atividade física intensa e muitos outros tipos de estresse respiratório. Este capítulo descreve a função desse sistema neurogênico para a regulação da respiração.

## Centro Respiratório

O *centro respiratório* se compõe por diversos grupos de neurônios localizados *bilateralmente* no *bulbo* e na ponte do tronco cerebral, como mostrado na Figura 41-1. Esse centro respiratório se divide em três agrupamentos principais de neurônios: (1) o *grupo respiratório dorsal*, situado na porção dorsal do bulbo, responsável principalmente pela inspiração; (2) o *grupo respiratório ventral*, localizado na parte ventrolateral do bulbo, encarregado basicamente da expiração; e (3) o *centro pneumotáxico*, encontrado na porção dorsal superior da ponte, incumbido essencialmente do controle da frequência e da amplitude respiratória.

### Grupo Respiratório Dorsal de Neurônios — Seu Controle na Inspiração e no Ritmo Respiratório

O grupo respiratório dorsal de neurônios desempenha o papel mais importante no controle da respiração e, em grande parte, se situa no interior do *núcleo do trato solitário (NTS)*, embora outros neurônios, na substância reticular adjacente do bulbo, também desempenhem papéis relevantes no controle respiratório. O NTS corresponde à terminação sensorial dos nervos vago e glossofaríngeo, que transmitem sinais sensoriais para o centro respiratório a partir de (1) quimiorreceptores periféricos, (2) barorreceptores e (3) vários tipos de receptores nos pulmões.

**Descargas Inspiratórias Rítmicas do Grupo Respiratório Dorsal.** O ritmo básico respiratório é gerado, principalmente, no grupo respiratório dorsal de neurônios. Mesmo quando todos os nervos periféricos que entram no bulbo foram seccionados e o tronco cerebral foi transeccionado tanto acima como abaixo do bulbo, esse grupo de neurônios ainda gera surtos repetitivos de *potenciais de ação neuronais inspiratórios*. No entanto, não se conhece a causa básica dessas descargas neuronais repetitivas. Em animais primitivos, foram encontradas redes neurais em que a atividade de grupo de neurônios excita um segundo grupo que, por sua vez, inibe o primeiro. Em seguida, o mecanismo se repete após certo período, tendo continuidade por toda a vida do animal. Portanto, grande parte dos fisiologistas do sistema respiratório acredita na existência de rede similar de neurônios no ser humano, toda localizada no bulbo; essa rede provavelmente envolve não apenas o grupo respiratório dorsal, mas também as áreas adjacentes do bulbo, sendo responsável pelo ritmo respiratório básico.

**Sinal Inspiratório em "Rampa".** O sinal nervoso, transmitido para os músculos inspiratórios, principalmente para o diafragma, não representa surto instantâneo dos potenciais de ação. Ao contrário disso, na respiração normal esse sinal exibe início débil com elevação constante, na forma de rampa por cerca de 2 segundos. Então o sinal apresenta interrupção abrupta durante aproximadamente os próximos 3 segundos, o que desativa a excitação do diafragma e permite a retração elástica dos pulmões e da parede torácica, produzindo a expiração. Em seguida, o sinal inspiratório se reinicia em outro ciclo; esse ciclo se repete inúmeras vezes, ocorrendo o movimento expiratório entre as repetições. Consequentemente, o sinal inspiratório é um *sinal em rampa*. A vantagem óbvia da rampa está na indução de aumento constante do volume dos pulmões durante a inspiração, e não golfadas inspiratórias.

Existem duas qualidades da rampa inspiratória passíveis de controle:

1. Controle da *velocidade do aumento do sinal em rampa*, de modo que durante respiração mais intensa a rampa aumenta com rapidez e, dessa forma, promova a rápida expansão dos pulmões.

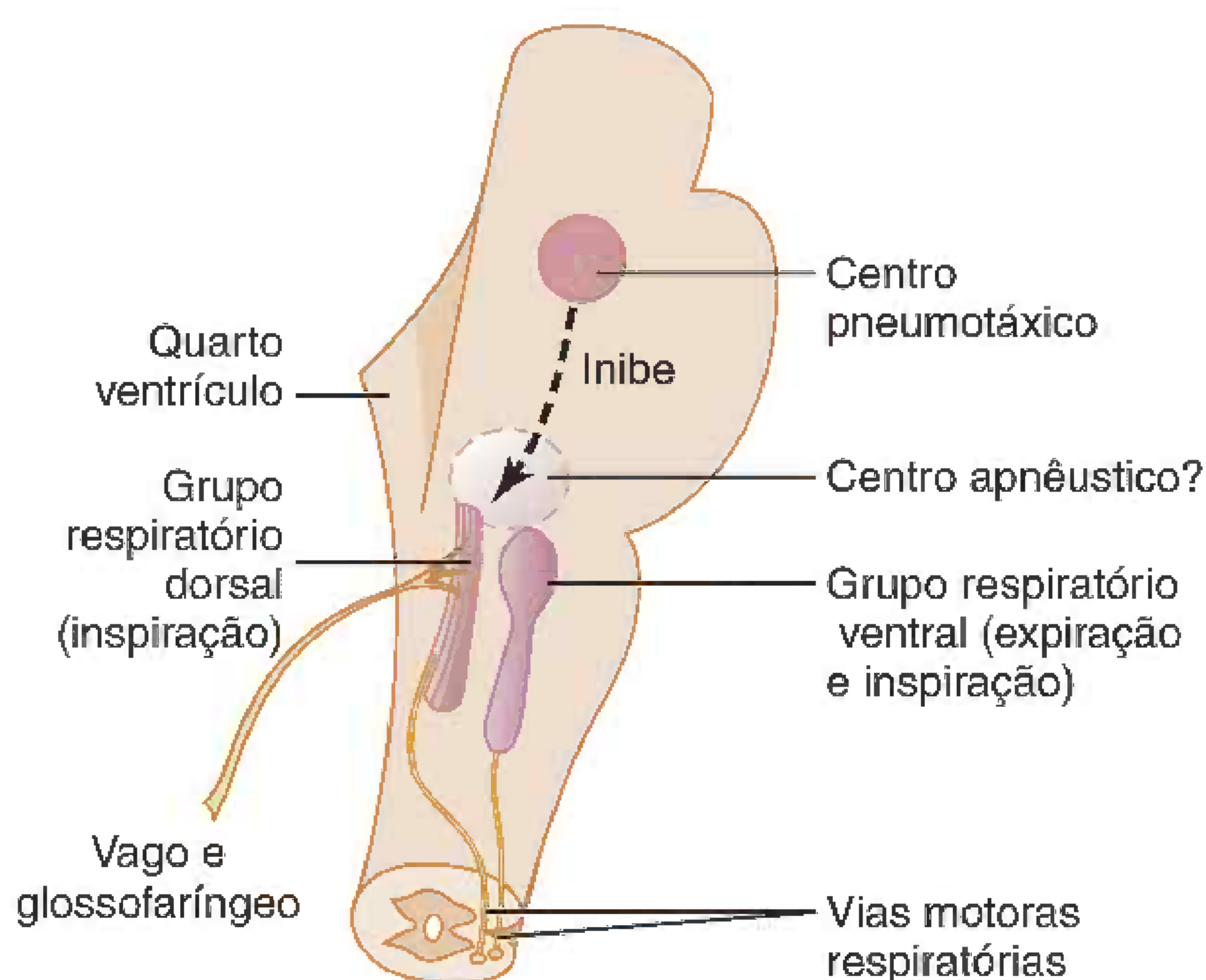



**Figura 41-1** Organização do centro respiratório.

2. Controle do *ponto limítrofe da interrupção súbita da rampa*. Esse é o método usual de controle da frequência respiratória; ou seja, quanto mais precocemente a rampa for interrompida, menor será a duração da inspiração. Isso também reduz a duração da expiração. Consequentemente, ocorre aumento da frequência respiratória.

### O Centro Pneumotáxico Limita a Duração da Inspiração e Aumenta a Frequência Respiratória

O *centro pneumotáxico*, situado dorsalmente no *núcleo parabraquial* da parte superior da ponte, transmite sinais para a área inspiratória. O efeito primário desse centro é o de controlar o ponto de "desligamento" da rampa inspiratória, controlando assim a duração da fase de expansão do ciclo pulmonar. Quando o sinal pneumotáxico é intenso, a inspiração pode durar até 0,5 segundo, promovendo apenas leve expansão dos pulmões; por sua vez, quando esse sinal é fraco, a inspiração pode prosseguir por 5 segundos ou mais, enchendo os pulmões com excesso de ar.

A função do centro pneumotáxico é basicamente a de limitar a inspiração. Essa ação apresenta o efeito secundário de aumento na frequência respiratória, já que a limitação da inspiração também reduz a expiração e o ciclo total de cada movimento respiratório. Sinal pneumotáxico intenso pode aumentar a frequência respiratória para 30 a 40 movimentos respiratórios por minuto, enquanto um sinal pneumotáxico débil pode reduzir a frequência para apenas três a cinco movimentos respiratórios por minuto.

### Grupo Respiratório Ventral de Neurônios — Funções Tanto na Inspiração como na Expiração

Situado em cada lado do bulbo, a cerca de 5 milímetros, em situação anterior e lateral ao grupo respiratório dorsal de neurônios, está o *grupo respiratório ventral de neurônios*, em posição rostral no *núcleo ambíguo*, rostral e caudalmente no *núcleo retroambíguo*. A função desse grupo neuronal difere do grupo respiratório dorsal em vários aspectos importantes:

1. Os neurônios do grupo respiratório ventral permanecem quase que totalmente *inativos* durante a respiração normal e tranquila. Portanto, esse tipo de respiração é induzido apenas por sinais inspiratórios repetitivos provenientes do grupo respiratório dorsal transmitidos principalmente para o diafragma, e a expiração resulta da retração elástica dos pulmões e da caixa torácica.
2. Os neurônios respiratórios ventrais parecem não participar da oscilação rítmica básica responsável pelo controle da respiração.
3. Quando o impulso respiratório tende para que o aumento na ventilação pulmonar fique acima da normal, os sinais respiratórios se propagam para os neurônios respiratórios ventrais, do mecanismo oscilatório básico da área respiratória dorsal. Como consequência, a área respiratória ventral também contribui para o controle respiratório extra.
4. A estimulação elétrica de alguns dos neurônios no grupo ventral provoca inspiração, enquanto a estimulação de outros leva à expiração. Portanto, esses neurônios contribuem tanto com a inspiração quanto com a expiração. Eles são especialmente importantes na provisão de sinais expiratórios vigorosos para os músculos abdominais, durante a expiração muito intensa. Assim, essa área atua mais ou menos como mecanismo suprarregulatório quando ocorre necessidade de alto nível de ventilação pulmonar, particularmente durante atividade física intensa.

### Sinais de Insuflação Pulmonar Limitam a Inspiração — O Reflexo de Insuflação de Hering-Breuer

Além dos mecanismos de controle respiratório do sistema nervoso central que atuam inteiramente no tronco cerebral, os sinais sensoriais neurais provenientes dos pulmões também ajudam a controlar a respiração. De maior relevância existem *receptores de estiramento*, situados nas porções musculares das paredes dos brônquios e dos bronquíolos, em todo o parênquima pulmonar, responsáveis pela transmissão de sinais pelos *nervos vagos* para o grupo respiratório dorsal de neurônios, quando os pulmões são excessivamente distendidos. Esses sinais influenciam intensamente a inspiração, de modo similar aos sinais provenientes do centro pneumotáxico; ou seja, quando os pulmões são excessivamente insuflados, os receptores de estiramento ativam resposta de *feedback* apropriada que "desativa" a rampa inspiratória e, consequentemente, interrompe a inspiração. Esse evento recebe o nome de *reflexo de insuflação de Hering-Breuer*. Esse reflexo também aumenta a frequência respiratória, o que também é verdade para os sinais originários do centro pneumotáxico.

Em seres humanos, o reflexo de Hering-Breuer provavelmente não é ativado até que o volume corrente aumente para valor superior a três vezes o normal (> que cerca de 1,5 litro por movimento respiratório). Portanto, esse reflexo parece ser principalmente mecanismo protetor para evitar a insuflação pulmonar excessiva, e não componente importante no controle normal da ventilação.

### Controle da Atividade Global do Centro Respiratório

Até aqui, discutimos os mecanismos básicos indutores da inspiração e da expiração. Entretanto, também é importante conhecer como os sinais de controle respiratório podem aumentar ou diminuir para atender às necessidades ventilatórias do organismo. Por exemplo, durante atividade física intensa, a intensidade de uso do oxigênio e de formação do dióxido de carbono têm aumentos frequentes de até 20 vezes o normal, exigindo elevações proporcionais da ventilação pulmonar. A principal finalidade do restante deste capítulo é discutir esse controle da ventilação, de acordo com as necessidades respiratórias do organismo.

## Controle Químico da Respiração

O objetivo fundamental da respiração é manter concentrações apropriadas de oxigênio, de dióxido de carbono e de íons hidrogênio nos tecidos. Dessa forma, é extremamente adequado que a atividade respiratória seja muito responsiva às alterações de cada um desses elementos.

O excesso de dióxido de carbono ou de íons hidrogênio no sangue atua basicamente de forma direta sobre o centro respiratório, gerando grande aumento da intensidade dos sinais motores inspiratórios e expiratórios para os músculos respiratórios.

O oxigênio, por sua vez, não apresenta efeito *direto* significativo sobre o centro respiratório no controle da respiração. Ao contrário, esse elemento atua quase que exclusivamente sobre os *quimiorreceptores* periféricos situados nos *corpos carotídeos* e *aórticos*. Tais estruturas, por sua vez, transmitem sinais neurais adequados ao centro respiratório, para o controle da respiração.

### Controle Químico Direto da Atividade do Centro Respiratório pelo Dióxido de Carbono e pelos Íons Hidrogênio

**Área Quimiossensível do Centro Respiratório.** Discutimos principalmente três áreas do centro respiratório: o grupo respiratório dorsal de neurônios, o grupo respiratório ventral e o centro pneumotáxico. Acredita-se que nenhuma dessas áreas seja diretamente influenciada pelas variações da concentração sanguínea de dióxido de carbono ou de íons hidrogênio. Em vez disso, existe outra área neural, a *área quimiossensível*, mostrada na Figura 41-2, situada bilateralmente, que se encontra a apenas

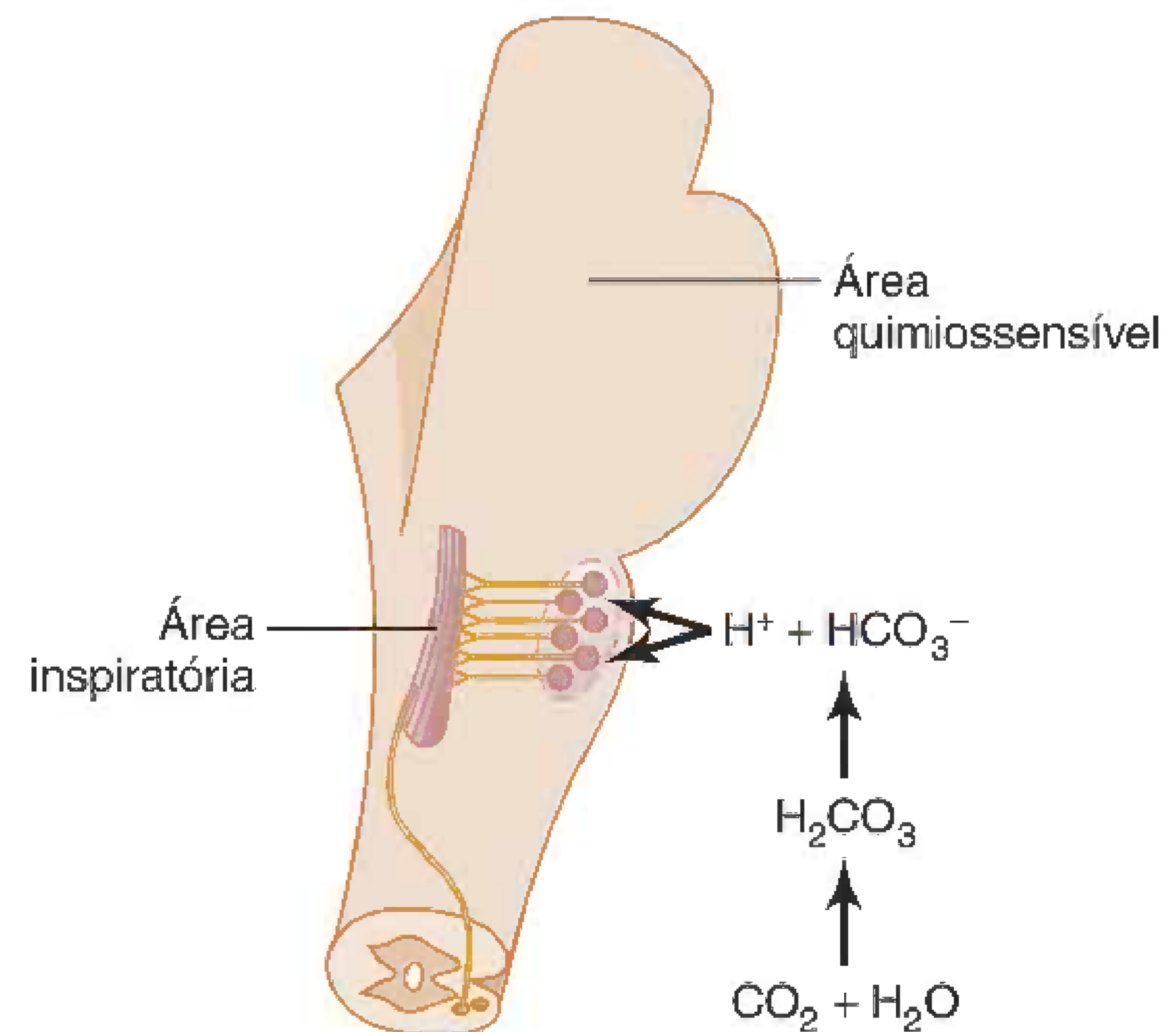



**Figura 41-2** Estimulação da área *inspiratória do tronco cerebral* por sinais provenientes da área *quimiossensível* localizada bilateralmente no bulbo, que se encontra a, apenas, fração de milímetro da superfície bulbar ventral. Observe também que os íons hidrogênio estimulam a área quimiossensível mas, o dióxido de carbono, no líquido, dá origem à grande parte dos íons hidrogênio.

0,2 milímetro da superfície ventral do bulbo. Essa área é muito sensível às alterações sanguíneas da $P_{CO_2}$ ou da concentração dos íons hidrogênio. Tal área, por sua vez, estimula outras porções do centro respiratório.

### Excitação dos Neurônios Quimiossensíveis pelos Íons Hidrogênio como o Provável Estímulo Primário

Os neurônios sensoriais na área quimiossensível são particularmente estimulados pelos íons hidrogênio; na verdade, acredita-se que esses íons possam representar o único estímulo direto relevante para esses neurônios. Contudo, os íons hidrogênio não atravessam a barreira hematoencefálica com facilidade. Por essa razão, as alterações da concentração sanguínea de tais íons têm efeito consideravelmente menor na estimulação dos neurônios quimiossensíveis, em comparação com as alterações do dióxido de carbono sanguíneo, embora se acredite que o dióxido de carbono estimule esses neurônios, de forma secundária, por meio da variação da concentração de íon hidrogênio, conforme descrito na próxima seção.

### O Dióxido de Carbono Estimula a Área Quimiossensível

Embora o dióxido de carbono apresente pequeno efeito direto sobre a estimulação dos neurônios na área quimiossensível, ele tem efeito indireto potente. Tal função ocorre mediante reação com a água dos tecidos, de modo a formar o ácido carbônico que se dissocia em íons hidrogênio e íons bicarbonato; os íons hidrogênio, então, exercem intenso efeito estimulatório direto sobre a respiração. Essas reações encontram-se ilustradas na Figura 41-2.

Então, por que o dióxido de carbono sanguíneo tem efeito mais potente na estimulação dos neurônios qui-

miossensíveis em comparação aos íons hidrogênio sanguíneos? Isso se deve à baixa permeabilidade da barreira hematoencefálica aos íons hidrogênio e à alta permeabilidade ao dióxido de carbono que atravessa a barreira como se ela não existisse. Portanto, sempre que a $P_{CO_2}$ sanguínea aumenta, também a $P_{CO_2}$ se eleva no líquido intersticial do bulbo e no líquido cefalorraquidiano. Em ambos os líquidos, o dióxido de carbono reage imediatamente com a água, para formar novos íons hidrogênio. Dessa forma, paradoxalmente, são liberados mais íons hidrogênio na área sensorial quimiossensível respiratória do bulbo quando se aumenta a concentração sanguínea do dióxido de carbono do que quando ocorre aumento da concentração sanguínea dos íons hidrogênio. Por esse motivo, a atividade do centro respiratório tem elevação muito intensa por meio das alterações no dióxido de carbono sanguíneo, fato este que discutiremos, posteriormente, do ponto de vista quantitativo.

**Efeito Estimulatório Reduzido do Dióxido de Carbono após os Primeiros 1 a 2 Dias.** A excitação do centro respiratório pelo dióxido de carbono é notável nas primeiras horas após o aumento desse elemento no sangue mas declina gradativamente em 1 a 2 dias subsequentes, reduzindo o efeito inicial para cerca de um quinto. Parte desse declínio se origina do reajuste renal da concentração de íon hidrogênio no sangue circulante de volta à normalidade, após a elevação da sua concentração resultante do aumento inicial pelo dióxido de carbono. Os rins executam esse reajuste mediante o aumento do bicarbonato sanguíneo que se une aos íons hidrogênio, no sangue e no líquido cefalorraquidiano, para reduzir a concentração desses íons. De maior relevância, entretanto, os íons bicarbonato também se difundem, lentamente, em algumas horas, através das barreiras hematoencefálica e hematoliquórica e se combinam diretamente com os íons hidrogênio adjacentes aos neurônios respiratórios, reduzindo, dessa forma, o montante dos íons hidrogênio a nível próximo da normalidade. Portanto, a variação da concentração sanguínea do dióxido de carbono exerce potente efeito *agudo* sobre o controle da atividade respiratória, mas somente fraco efeito *crônico*, após a adaptação de alguns dias.

## Efeitos Quantitativos da $P_{CO_2}$ e da Concentração Sanguínea dos Íons Hidrogênio sobre a Ventilação Alveolar

No âmbito quantitativo, a Figura 41-3 mostra os efeitos aproximados da $P_{CO_2}$ sanguínea e do pH sanguíneo (que corresponde à medida logarítmica inversa da concentração de íons hidrogênio) sobre a ventilação alveolar. Observe particularmente o aumento bastante acentuado da ventilação, causado por elevação da $P_{CO_2}$, *no limite normal*, entre 35 e 75 mmHg. Isso demonstra o extraordinário efeito das alterações do dióxido de carbono sobre o controle da respiração. Em contrapartida, a alteração da respiração no limite normal do pH sanguíneo entre 7,3 e 7,5 é um décimo menor.

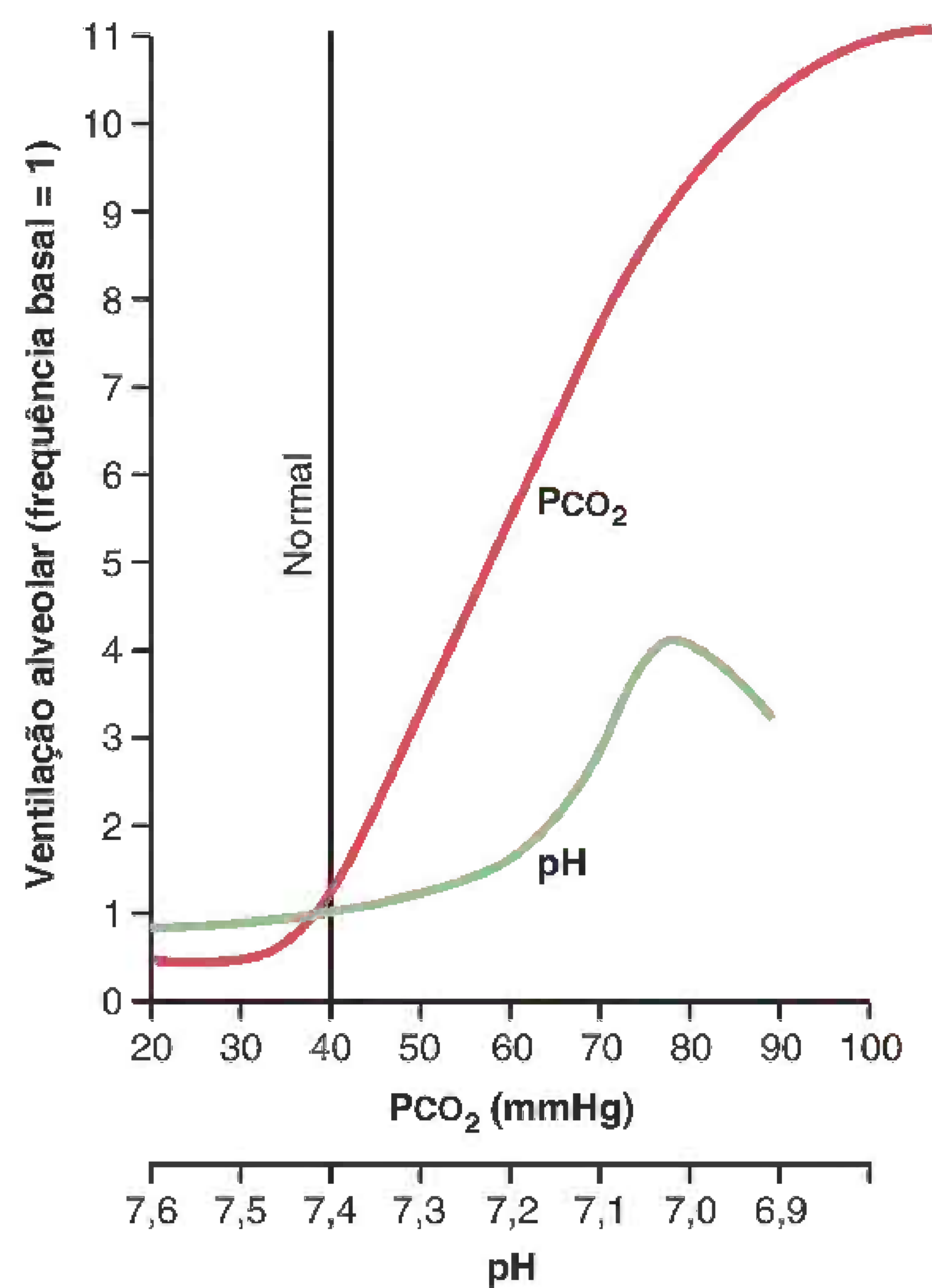



**Figura 41-3** Efeitos do aumento da $P_{CO_2}$ sanguínea arterial e da redução do pH arterial (concentração elevada de íons hidrogênio) na ventilação alveolar.

## Alterações do Oxigênio Apresentam Poucos Efeitos Diretos sobre o Controle do Centro Respiratório

As modificações da concentração de oxigênio quase não têm efeito *direto* sobre o centro respiratório, a ponto de alterar o controle respiratório (embora tais modificações tenham efeito indireto, atuando por meio dos quimiorreceptores periféricos, conforme descrito na próxima seção).

Aprendemos no Capítulo 40 que o sistema tampão hemoglobina-oxigênio distribui quantidades quase normais de oxigênio aos tecidos, mesmo quando a $P_{O_2}$ pulmonar se altera de 60 para até 1.000 mmHg. Portanto, exceto sob condições especiais, ainda pode ocorrer a distribuição adequada de oxigênio, apesar das alterações da ventilação pulmonar que varia de valores ligeiramente abaixo da metade normal até 20 ou mais vezes o normal. Isso não é verdade para o dióxido de carbono, já que tanto a $P_{CO_2}$ sanguínea quanto a tecidual se alteram inversamente com a frequência da ventilação pulmonar; assim, os processos de evolução animal fizeram com que o dióxido de carbono seja principal controlador da respiração, e não o oxigênio.

Contudo, em condições especiais de dano tecidual por falta de oxigênio, o corpo tem mecanismo específico de controle respiratório, localizado nos quimiorreceptores periféricos, externamente ao centro respiratório do cérebro; esse mecanismo entra em ação quando ocorre queda intensa do oxigênio sanguíneo, principalmente com a $P_{O_2}$ abaixo de 70 mmHg, como descrito na próxima seção.

## Sistema Quimiorreceptor Periférico para o Controle da Atividade Respiratória — O Papel do Oxigênio no Controle Respiratório

Além do controle da atividade respiratória pelo centro respiratório, ainda existe outro mecanismo disponível para o controle da respiração, representado pelo *sistema quimiorreceptor periférico*, ilustrado na Figura 41-4. Em diversas áreas externas do cérebro, existem receptores químicos neurais específicos que recebem o nome de *quimiorreceptores*. Tais receptores são especialmente relevantes para a detecção de variações sanguíneas do oxigênio, embora também respondam em menor grau às alterações das concentrações do dióxido de carbono e dos íons hidrogênio. Os quimiorreceptores transmitem sinais neurais para o centro respiratório encefálico, para ajudar a regular a atividade respiratória.

Grande parte dos quimiorreceptores está situada nos *corpos carotídeos*. Entretanto, alguns deles também se encontram nos *corpos aórticos*, mostrados na parte inferior da Figura 41-4, e pouquíssimos deles estão presentes em qualquer outro local, associados a outras artérias das regiões torácica e abdominal.

Os *corpos carotídeos* estão localizados bilateralmente nas bifurcações das artérias carótidas comuns. As fibras nervosas aferentes desses corpos cursam pelos nervos de Hering e, em seguida, para os *nervos glossofaríngeos* e para a área respiratória dorsal do bulbo. Os *corpos aórticos* estão situados ao longo do arco da aorta; as fibras aferentes neurais desses corpos cursam pelos nervos *vagos*, também rumo à área respiratória dorsal do bulbo.

Cada um dos corpos quimiorreceptores recebe sua própria irrigação sanguínea, por meio de artéria diminuta, diretamente a partir do tronco arterial adjacente. Além disso, o fluxo sanguíneo por esses corpos é extremamente alto, 20 vezes o peso dos próprios corpos, a cada minuto. Portanto, a porcentagem de oxigênio removido do fluxo sanguíneo é virtualmente zero. Isso significa que *os quimiorreceptores sempre são expostos ao sangue arterial*, e não ao sangue venoso, e sua $Po_2$ é $Po_2$ arterial.

***Redução* do Oxigênio Arterial Estimula os Quimiorreceptores.** Quando a concentração de oxigênio no sangue arterial baixa até menos que a normal, os quimiorreceptores são intensamente estimulados. Esse evento se encontra ilustrado na Figura 41-5, que exibe o efeito dos diferentes níveis da $Po_2$ *arterial* sobre a frequência dos impulsos nervosos do corpo carotídeo. Observe que a frequência dos impulsos é particularmente sensível às alterações da $Po_2$ arterial situadas entre 60 a 30 mmHg, faixa de variação onde a saturação de hemoglobina com o oxigênio diminui rapidamente.

***Aumento* da Concentração de Dióxido de Carbono e de Íons Hidrogênio Estimula os Quimiorreceptores.** O aumento da concentração de dióxido de carbono ou de íons hidrogênio também estimula os quimiorreceptores e, dessa forma, intensifica indiretamente a atividade respiratória. Contudo, os efeitos diretos de ambos os fatores sobre o centro respiratório são mais potentes que seus efeitos mediados pelos quimiorreceptores (cerca de sete vezes mais intensos). Todavia, existe diferença entre os efeitos periféricos e centrais do dióxido de carbono: a estimulação, por meio dos quimiorreceptores periféricos ocorre com rapidez cinco vezes maior que a estimulação central, assim esses quimiorreceptores podem ser particularmente importantes no aumento da velocidade da resposta ao dióxido de carbono, no início da atividade física.

**Mecanismo Básico de Estimulação dos Quimiorreceptores pela Deficiência de Oxigênio.** Os meios exatos pelos quais a baixa $Po_2$ estimula as terminações nervosas nos corpos carotídeos e aórticos ainda não estão esclarecidos. No entanto, esses corpos têm múltiplas células de tipo altamente glandular-*like* características, denominadas *células glomosas*, que fazem sinapse direta ou indireta com as terminações nervosas. Alguns pesquisadores sugerem que essas células glomosas possam atuar como quimiorreceptores e então estimular as terminações nervosas. Contudo, outros estudos propõem que as terminações nervosas, por si só, são diretamente sensíveis à $Po_2$ baixa.

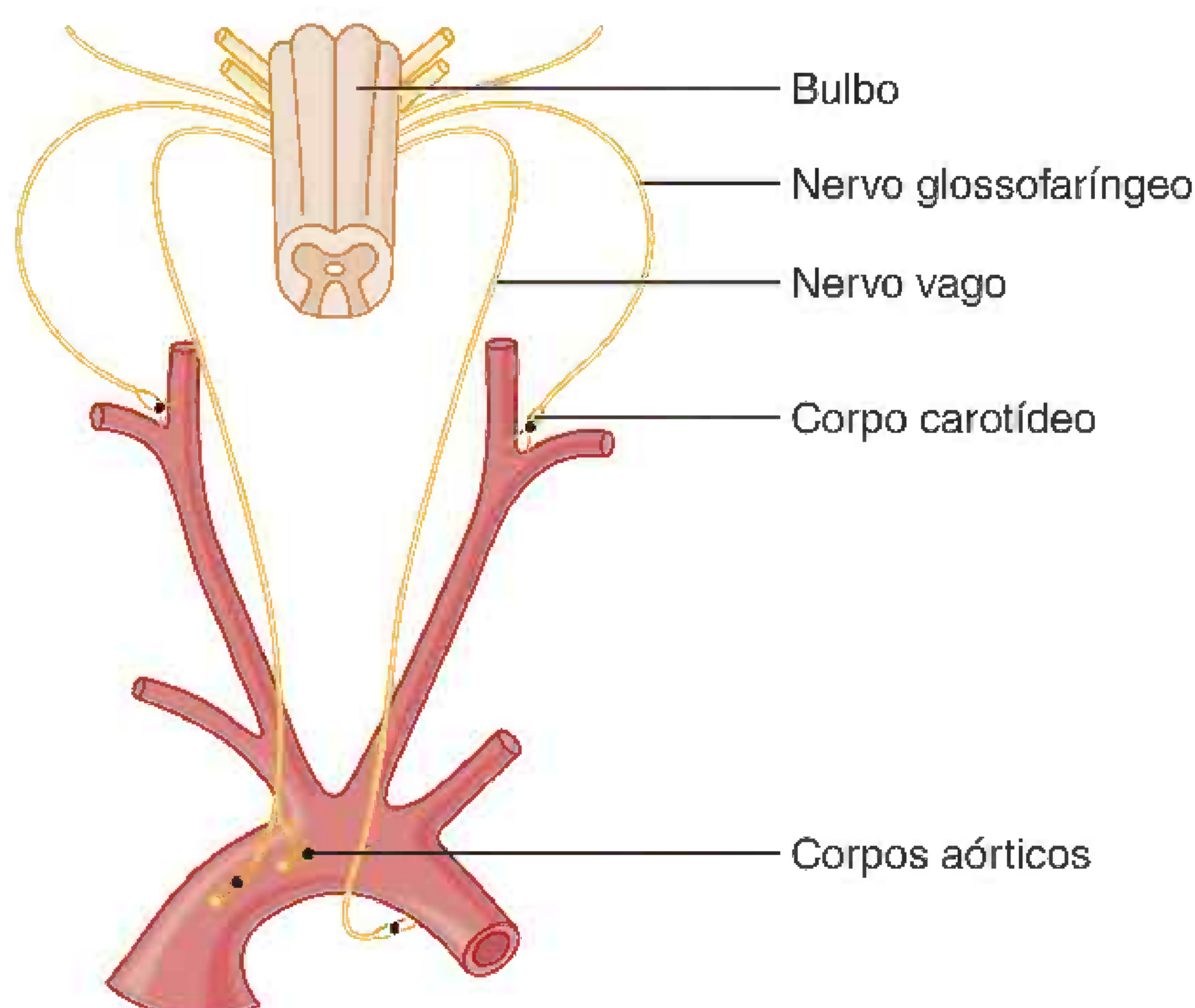



**Figura 41-4** Controle respiratório promovido pelos quimiorreceptores periféricos nos corpos carotídeos e aórticos.

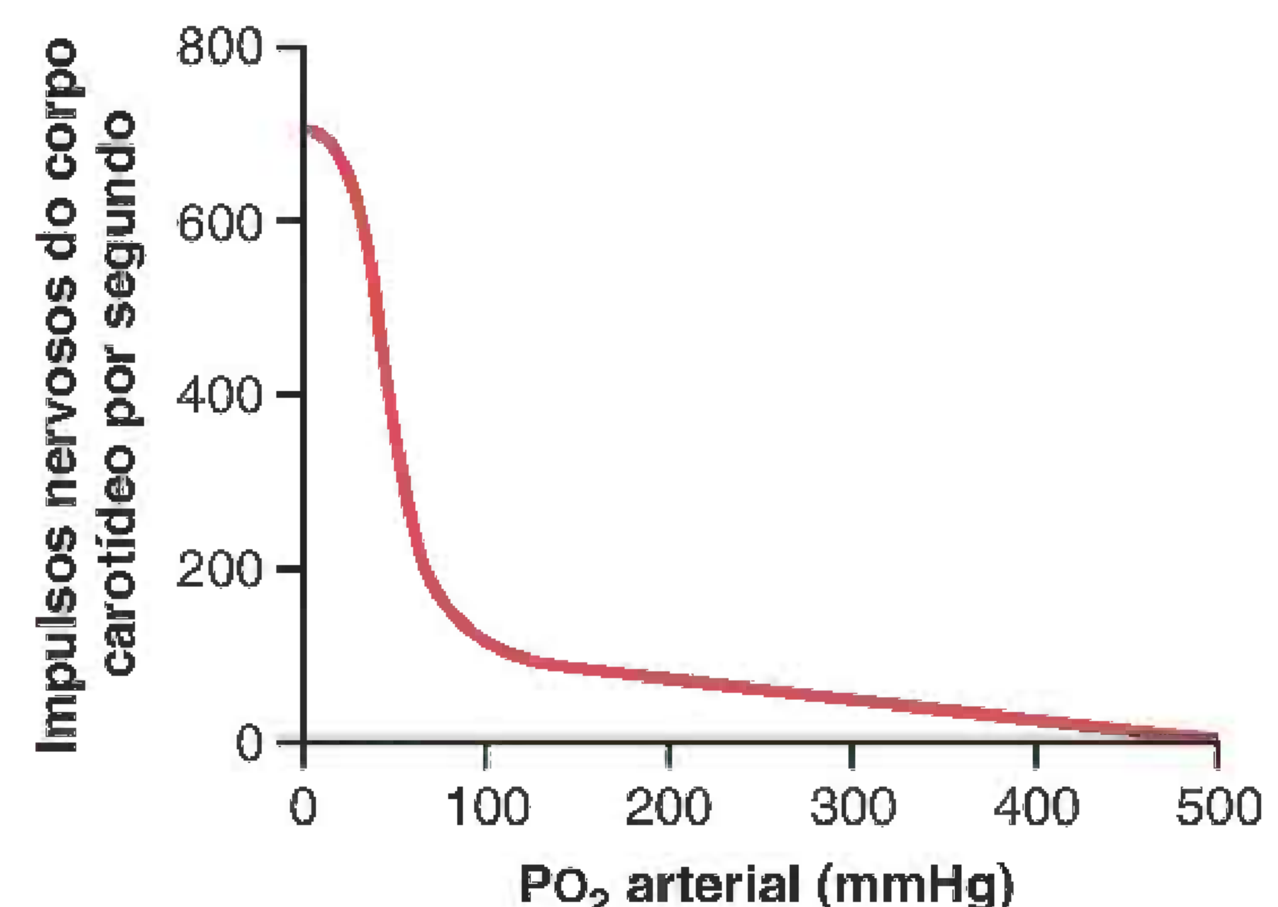



**Figura 41-5** Efeito da $Po_2$ arterial sobre a frequência de disparos neurais do corpo carotídeo.

### O Efeito da $Po_2$ Arterial Baixa para Estimular a Ventilação Alveolar Quando as Concentrações Arteriais de Dióxido de Carbono e de Íons Hidrogênio Permanecem Normais

A Figura 41-6 mostra o efeito da baixa $Po_2$ arterial sobre a ventilação alveolar, quando a $Pco_2$ e a concentração de íons hidrogênio se mantêm constantes em seus níveis normais. Em outras palavras, essa figura demonstra o estado ativo, apenas, do controle ventilatório decorrente do efeito do baixo teor de oxigênio sobre os quimiorreceptores. Essa figura mostra efeito quase nulo sobre a ventilação, enquanto a $Po_2$ arterial permanecer superior a 100 mmHg. Entretanto, sob pressões menores que 100 mmHg, a ventilação aproximadamente se duplica, quando a $Po_2$ arterial declina para 60 mmHg, e pode aumentar por até cinco vezes sob $Po_2$ muito baixa. Sob essas condições, a baixa $Po_2$ arterial evidentemente controla o processo ventilatório de forma bastante intensa.

Pelo fato de a hipóxia, na ventilação, ser modesta para $Po_2$ maiores que 60 a 80 mmHg, a $Pco_2$ e a resposta do íon hidrogênio são sobretudo as responsáveis pela regulação da ventilação em seres humanos saudáveis que se encontram em locais no nível do mar.

### Estimulação Ainda Maior da Respiração pela Inalação Crônica de Baixos Níveis de Oxigênio — O Fenômeno de "Aclimatação"

Os alpinistas verificaram que, ao escalarem a montanha lentamente, durante alguns dias e não apenas por algumas horas, apresentavam respiração muito mais profunda e, consequentemente, conseguiam suportar concentrações bem mais baixas de oxigênio atmosférico, em comparação à rápida escalada. Esse fenômeno recebe o nome de *aclimatação*.

A causa da aclimatação se deve ao fato de que, dentro de 2 ou 3 dias, o centro respiratório no tronco cerebral perde cerca de 80% de sua sensibilidade às alterações da $Pco_2$ e dos íons hidrogênio. Em decorrência, a eliminação ventilatória do excesso de dióxido de carbono que inibiria o aumento na frequência respiratória, em condições normais não ocorre e, consequentemente, baixos teores de oxigênio podem conduzir o sistema respiratório a níveis muito mais altos de ventilação alveolar do que sob condições agudas. Em vez do possível aumento de 70%, na ventilação, após a exposição aguda a baixos teores de oxigênio, a ventilação alveolar frequentemente aumenta por 400% a 500%, depois de 2 a 3 dias de redução dos níveis desse gás; isso por sua vez colabora imensamente com o suprimento adicional de oxigênio aos alpinistas.

### Efeitos Mistos da $Pco_2$, do pH e da $Po_2$ sobre a Ventilação Alveolar

A Figura 41-7 mostra rápida visão global do modo de influência dos fatores químicos reunidos $Po_2$, $Pco_2$ e pH sobre a ventilação alveolar. Para compreender esse diagrama, observe primeiro as quatro curvas de coloração vermelha. Essas curvas foram registradas com diferentes níveis da $Po_2$ arterial — 40, 50, 60 e 100 mmHg. Para cada uma dessas curvas, o nível da $Pco_2$ foi modificado em escala crescente de valores. Assim, essa "família" de curvas vermelhas representa os efeitos combinados da $Pco_2$ e da $Po_2$ alveolares sobre a ventilação.

Agora observe as curvas verdes. As curvas vermelhas foram medidas no pH sanguíneo de 7,4, enquanto as verdes no pH de 7,3. Dessa forma, temos duas famílias de curvas representando os efeitos combinados da $Pco_2$ e da $Po_2$ sobre a ventilação, para dois valores distintos de pH. Não obstante, outras famílias de curvas seriam deslocadas para a direita, com pH mais altos e à esquerda com

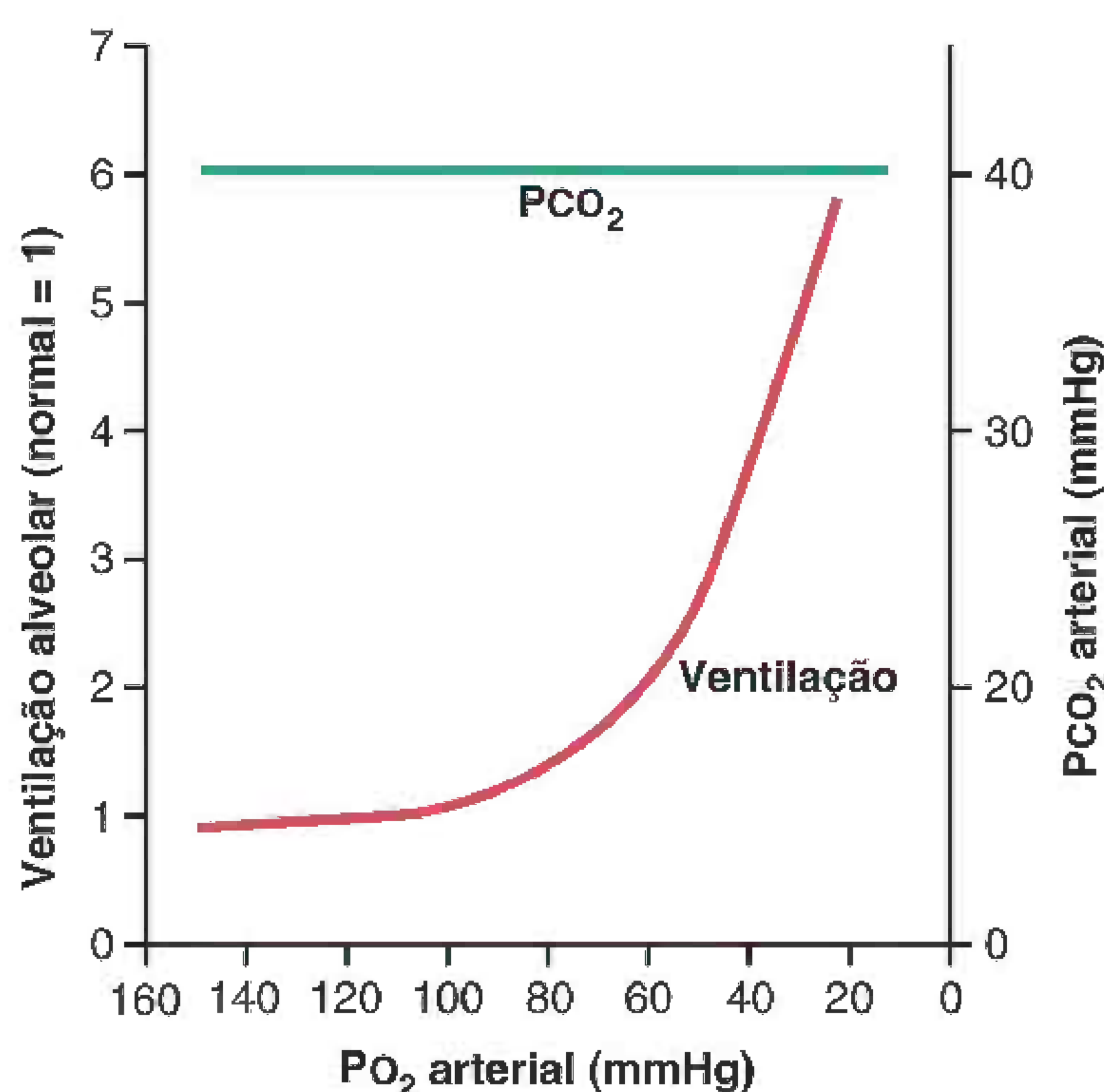



**Figura 41-6** A curva inferior demonstra o efeito de diferentes níveis da $Po_2$ arterial sobre a ventilação alveolar, mostrando aumento por seis vezes da ventilação, à medida que a $Po_2$ diminui de 100 mmHg (nível normal) para 20 mmHg. A linha superior demonstra a manutenção da $Pco_2$ arterial em nível constante, durante as medidas desse estudo; o pH também se manteve constante.

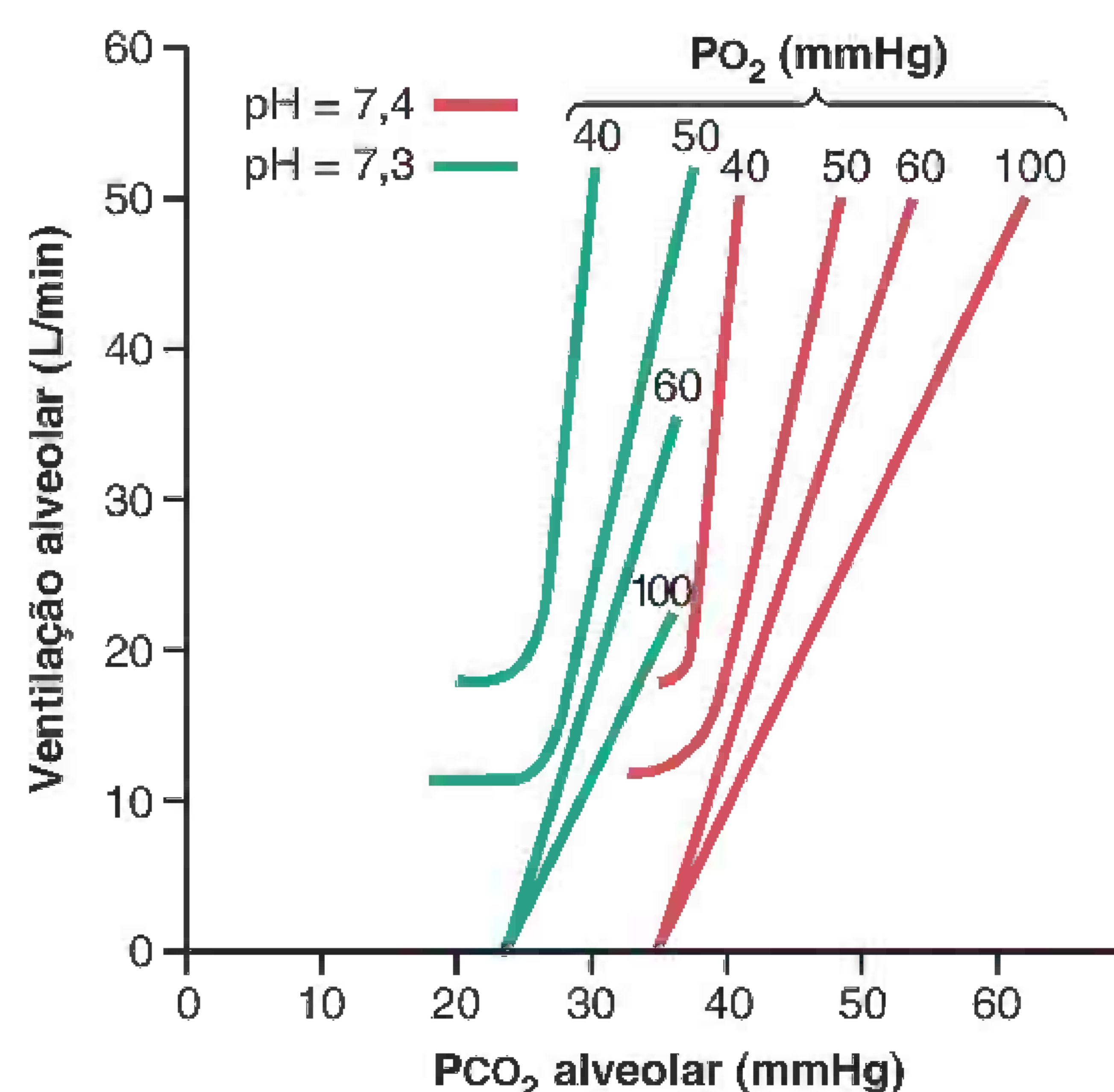



**Figura 41-7** Diagrama misto exibindo os efeitos inter-relacionados da $Pco_2$, da $Po_2$ e do pH sobre a ventilação alveolar. (Ilustração de dados obtidos de Cunningham DJC, Lloyd BB: The Regulation of Human Respiration. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.)

pH mais baixos. Portanto, por meio desse diagrama, é possível predizer o nível de ventilação alveolar com relação a quase todas as combinações de $P_{CO_2}$ alveolar, da $P_{O_2}$ alveolar e do pH arterial.

## Regulação da Respiração durante o Exercício Físico

Na atividade física vigorosa, o consumo de oxigênio e a formação de dióxido de carbono podem aumentar por até 20 vezes. Contudo, como ilustrado na Figura 41-8, a ventilação alveolar, no atleta saudável, costuma aumentar quase que proporcionalmente à elevação do nível do metabolismo de oxigênio. A $P_{O_2}$, a $P_{CO_2}$ e o pH arteriais permanecem *quase precisamente normais*.

Ao tentar analisar a causa do aumento na ventilação, durante a atividade física, fica-se induzido a atribuir tal aumento às elevações sanguíneas do dióxido de carbono e dos íons hidrogênio, somadas à redução do oxigênio sanguíneo. No entanto, isso é questionável, pois as medidas da $P_{CO_2}$, do pH e da $P_{O_2}$ arteriais revelam que nenhum desses valores se altera de forma significativa durante a atividade física; assim, nenhum deles fica suficientemente anormal para estimular a respiração de modo tão vigoroso como observado durante exercícios vigorosos. Portanto, é fundamental responder à questão: O que causa a intensa ventilação durante a atividade física? Pelo menos um efeito parece ser predominante. Acredita-se que o encéfalo, durante a transmissão de impulsos nervosos para os músculos participantes da atividade física, transmita ao mesmo tempo impulsos colaterais para o tronco cerebral, para estimular o centro respiratório. Isso é análogo à estimulação do centro vasomotor do tronco cerebral durante a atividade física indutora de aumento simultâneo na pressão arterial.

Na verdade, quando a pessoa começa a se exercitar, grande parte do aumento global da ventilação se inicia imediatamente com o começo da atividade física, antes que qualquer substância química sanguínea tenha tido tempo de se alterar. É provável que a maior parte do aumento da respiração se origine de sinais neurogênicos, transmitidos diretamente ao centro respiratório do tronco cerebral ao mesmo tempo que sinais neurais se dirigem aos músculos corporais para promoção da contração muscular.

### Correlação entre Fatores Químicos e Neurais no Controle da Respiração, durante o Exercício Físico.

Quando a pessoa se exercita, sinais neurais diretos presumivelmente estimulam o centro respiratório a nível *quase* apropriado para suprir o oxigênio extra requerido para a atividade física e para remover o dióxido de carbono adicional. Ocasionalmente, entretanto, os sinais do controle respiratório neural são muito intensos ou muito débeis. Nesse caso, os fatores químicos desempenham papel significativo na realização do ajuste final da respiração, necessário para manter as concentrações de oxigênio, dióxido de carbono e íons hidrogênio dos líquidos corporais o mais próximo possível da normalidade.

Isso é demonstrado na Figura 41-9, que mostra alterações na curva inferior da ventilação alveolar durante 1 minuto de atividade física e alterações da $P_{CO_2}$ arterial na curva superior. Observe que, no início da atividade física, a ventilação alveolar aumenta quase instantaneamente, sem a elevação inicial na $P_{CO_2}$ arterial. De fato, esse aumento da ventilação costuma ser amplo o suficiente a ponto de *diminuir* efetivamente a $P_{CO_2}$ arterial abaixo da normal, conforme mostrado na figura. O fator presumido para que a ventilação tome a dianteira do aumento de dióxido de carbono sanguíneo está no fato de o sistema nervoso central realizar estimulação "antecipatória" da respiração, no início da atividade física, provocando ventilação alveolar extra antes de ela ser necessária. Contudo,

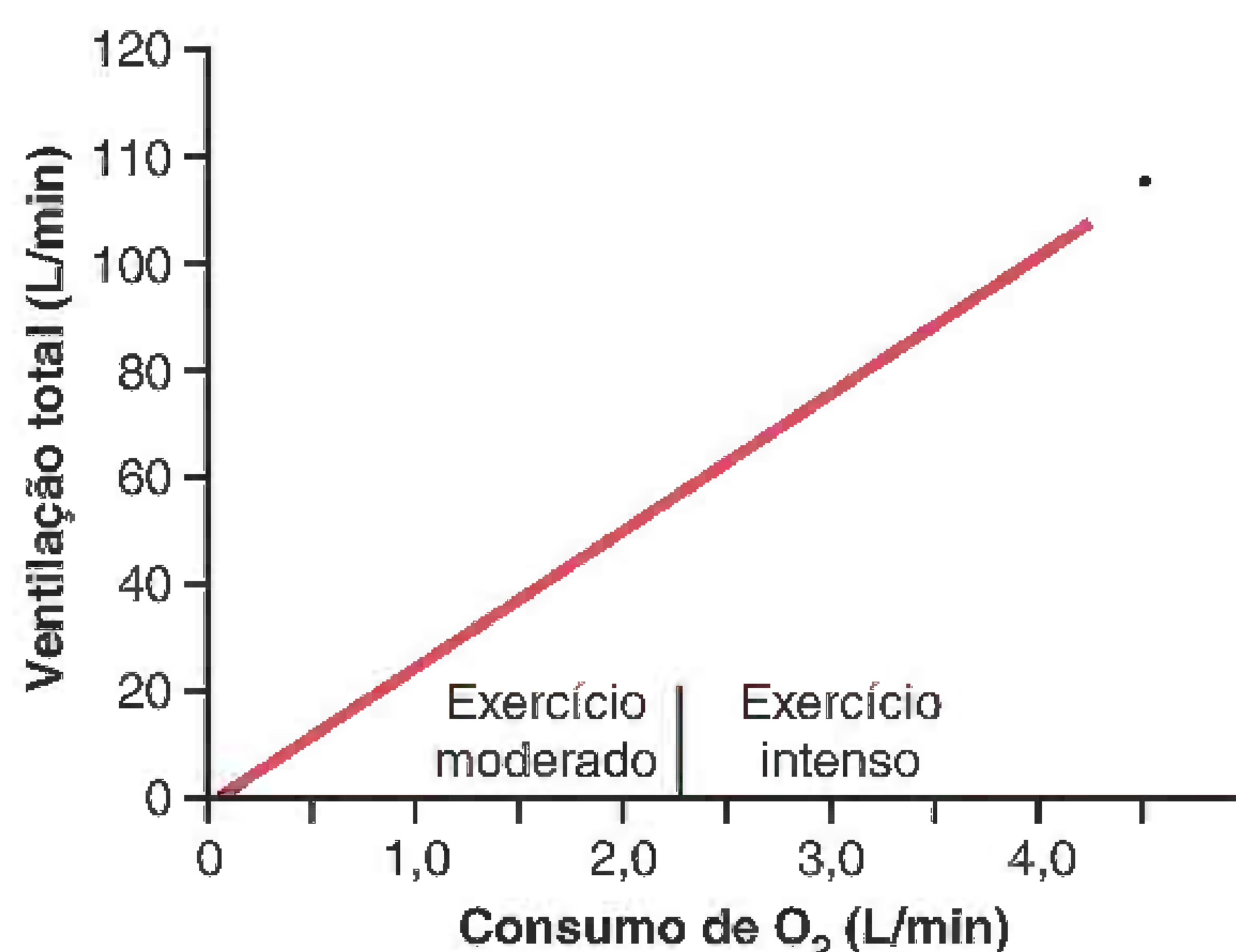



**Figura 41-8** Efeito do exercício físico sobre o consumo de oxigênio e a frequência ventilatória. (De Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill: Charles C. Thomas, 1950.)

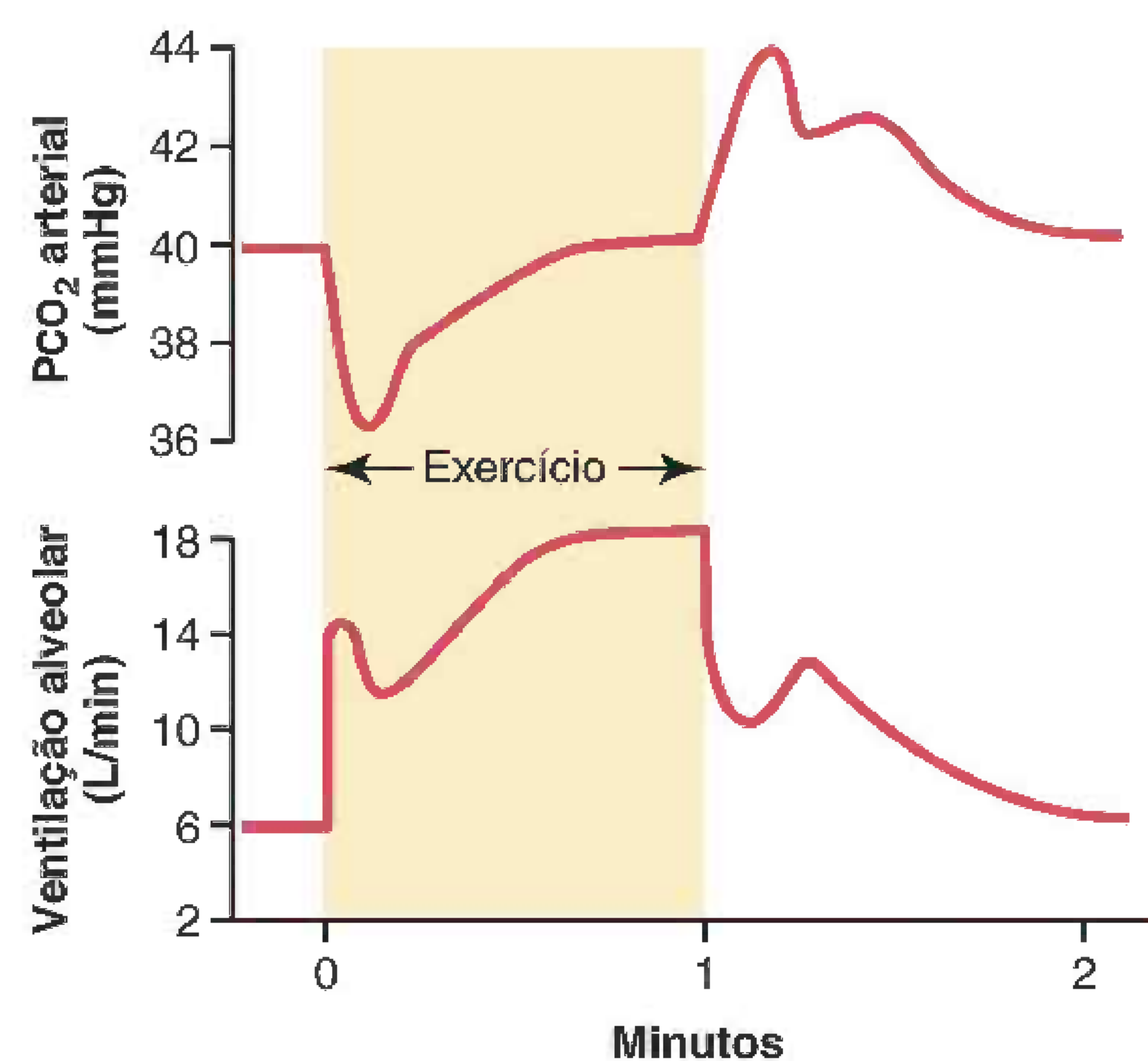



**Figura 41-9** Modificações da ventilação alveolar (*curva inferior*) e da $P_{CO_2}$ arterial (*curva superior*) durante o período de 1 minuto de exercício e, também, após seu término. (Extrapolada para o ser humano de dados obtidos em cães de Bainton CR: Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33:778, 1972.)

após cerca de 30 a 40 segundos, a quantidade de dióxido de carbono liberada no sangue a partir dos músculos ativos se iguala aproximadamente ao aumento da frequência da ventilação, e a $P_{CO_2}$ arterial retorna basicamente à normal mesmo com o prosseguimento da atividade física, conforme ilustrado no término do período de um minuto da atividade, na figura.

A Figura 41-10 resume o controle da respiração durante a atividade física em outro aspecto, ou seja, de forma mais quantitativa. A curva inferior dessa figura revela o efeito de diferentes níveis da $P_{CO_2}$ arterial sobre a ventilação alveolar, quando o corpo se encontra em repouso, ou seja, não submetido à prática de exercícios. A curva superior exibe o desvio aproximado dessa curva ventilatória, causado pelo controle neurogênico do centro respiratório que ocorre durante a atividade física intensa. Os pontos indicados nas duas curvas demonstram a $P_{CO_2}$ arterial primeiro no estado de repouso e, em seguida, no estado ativo. Observe que em ambos os casos a $P_{CO_2}$ permanece no nível normal de 40 mmHg. Em outras palavras, o fator neurogênico desvia a curva por cerca de 20 vezes na direção ascendente, assim a ventilação quase se iguala à velocidade de liberação do dióxido de carbono, mantendo a $P_{CO_2}$ arterial próxima a seu valor normal. A curva superior da Figura 41-10 também mostra que, se durante a atividade física, a $P_{CO_2}$ arterial não se alterar de seu valor normal de 40 mmHg, ocorrerá efeito estimulatório extra sobre a ventilação, em $P_{CO_2}$ maior que 40 mmHg e efeito depressor em $P_{CO_2}$ menor que 40 mmHg.

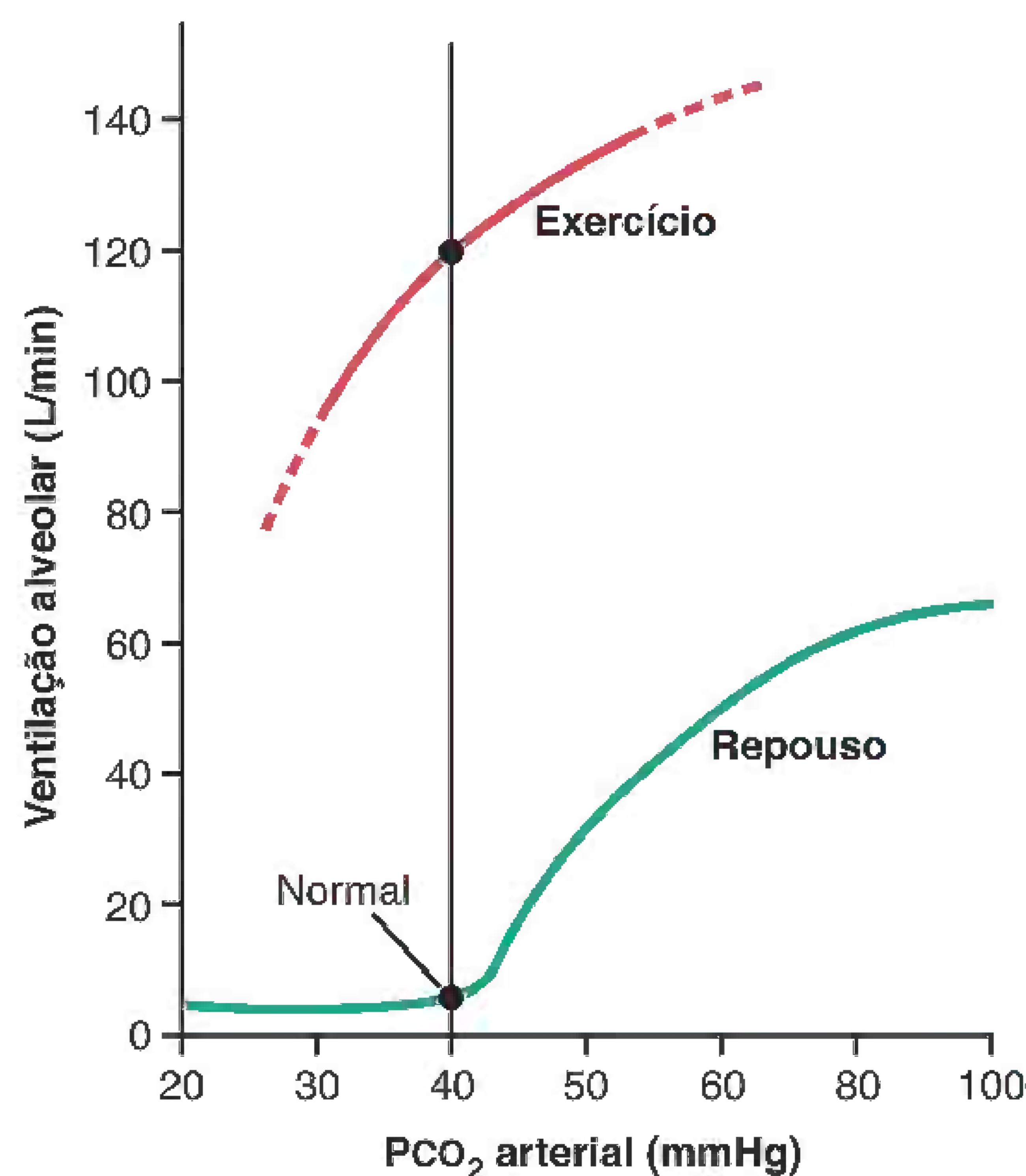



**Figura 41-10** Efeito aproximado do exercício máximo em atleta, para desviar a curva de resposta da $P_{CO_2}$-ventilação alveolar para nível muito mais alto que o normal. O desvio, supostamente causado por fatores neurogênicos, corresponde, quase exatamente, à quantidade certa para manter a $P_{CO_2}$ arterial ao nível normal de 40 mmHg tanto no estado de repouso como durante o exercício intenso.

**Controle Neurogênico da Ventilação durante o Exercício Físico Pode Ser, Em Parte, uma Resposta Aprendida.** Muitos experimentos sugerem que a capacidade do encéfalo de desviar a curva de resposta ventilatória durante a prática de exercícios, como mostrado na Figura 41-10, seja pelo menos em parte resposta *aprendida*. Ou seja, em períodos repetidos de atividade física, o cérebro fica progressivamente mais apto a produzir os sinais apropriados e necessários para manter a $P_{CO_2}$ sanguínea em seu nível normal. Além disso, existe razão para se acreditar que o córtex cerebral esteja envolvido nesse aprendizado, já que os experimentos que bloqueiam somente o córtex também bloqueiam a resposta aprendida.

### Outros Fatores que Influenciam a Respiração

**Controle Voluntário da Respiração.**
Até aqui, discutimos o sistema involuntário de controle da respiração. No entanto, reconhecemos a possibilidade de controle voluntário da respiração, por curtos períodos e, ainda, as possíveis atividades de hiperventilação ou hipoventilação, capazes de provocar sérios distúrbios da $P_{CO_2}$, do pH e da $P_{O_2}$ no sangue.

**Efeito de Receptores Irritativos as Vias Aéreas.** Os epitélios traqueal, brônquico e bronquiolar são inervados por terminações nervosas sensoriais que recebem o nome de *receptores irritativos pulmonares* e são estimuladas por muitos eventos. Esses agentes irritativos provocam tosse e espirro, conforme discutido no Capítulo 39. Além disso, podem causar constrição brônquica, em doenças como a asma e o enfisema.

**Função dos "Receptores J" Pulmonares.** Foi descrita a presença de algumas terminações nervosas sensoriais nas paredes alveolares, em *justaposição* aos capilares pulmonares — daí o nome "receptores J". Tais receptores são estimulados especialmente em casos de congestão dos capilares pulmonares ou de ocorrência de edema pulmonar, sob condições como a insuficiência cardíaca congestiva. Embora o papel funcional dos receptores J não esteja esclarecido, sua excitação pode gerar a sensação de dispneia.

**Edema Cerebral Deprime o Centro Respiratório.** A atividade do centro respiratório pode ser deprimida ou até mesmo inativada por edema cerebral agudo resultante de concussão cerebral. Por exemplo, a cabeça pode se chocar contra determinado objeto maciço e, após tal evento, os tecidos cerebrais lesados ficam tumefatos, o que comprime as artérias cerebrais contra a abóbada craniana e, consequentemente, provoca o bloqueio parcial da irrigação sanguínea cerebral.

Ocasionalmente, a depressão respiratória decorrente de edema cerebral, pode ser aliviada de forma temporária por meio da injeção intravenosa de soluções hipertônicas, como solução de manitol muito concentrada. Essas soluções promovem a remoção osmótica de certa quantidade de líquido cerebral, aliviando a pressão intracraniana e restabelecendo, algumas vezes, a respiração dentro de alguns minutos.

**Anestesia.** Talvez a causa mais prevalente de depressão e parada respiratórias seja a superdosagem de agentes anestésicos ou narcóticos. Por exemplo, o pentobarbital sódico causa depressão consideravelmente maior do centro respiratório em comparação a outros anestésicos, como o halotano. A morfina era utilizada como anestésico mas atualmente é

usada apenas como um fármaco adjunto dos agentes anestésicos, devido à sua intensa depressão do centro respiratório, embora tenha menor capacidade de indução da anestesia do córtex cerebral.

**Respiração Periódica.** Anormalidade respiratória denominada *respiração periódica* ocorre em diversas condições patológicas. A pessoa tem respiração profunda por um curto intervalo de tempo e, em seguida, apresenta respiração superficial ou ausente por intervalo adicional, com repetição frequente desse ciclo. O tipo de respiração periódica, *a respiração de Cheyne-Stokes*, se caracteriza por movimento respiratório lento crescente e decrescente, que ocorre a cada 40 a 60 segundos, como ilustrado na Figura 41-11.

**Mecanismo Básico da Respiração de Cheyne-Stokes.** A causa fundamental dessa respiração é a seguinte: quando a pessoa respira excessivamente, promovendo a remoção de grande quantidade do dióxido de carbono do sangue pulmonar e aumento simultâneo do oxigênio sanguíneo, leva-se alguns segundos para que o sangue pulmonar (fruto da troca gasosa) possa ser transportado para o cérebro e iniba a ventilação excessiva. Nesse momento, a pessoa já hiperventilou por alguns segundos adicionais. Portanto, quando o sangue hiperventilado finalmente chega ao centro respiratório cerebral, esse centro vem a ficar muito deprimido. Então, inicia-se o ciclo oposto, ou seja, a quantidade do dióxido de carbono aumenta e a do oxigênio diminui nos alvéolos. Novamente, demoram alguns segundos antes que o encéfalo consiga responder a essas novas alterações. Quando responde, a pessoa respira com dificuldade mais uma vez e o ciclo se repete.

A causa básica da respiração de Cheyne-Stokes ocorre em qualquer indivíduo. Contudo, sob condições normais, esse mecanismo é muito "amortecido", ou seja, os líquidos do sangue e as áreas de controle do centro respiratório contêm grande quantidade de dióxido de carbono e de oxigênio dissolvidos e quimicamente ligados. Por conseguinte, os pulmões normalmente não costumam ser capazes de aumentar o dióxido de carbono extra ou deprimir o oxigênio suficientemente, em alguns segundos, a ponto de induzir ao próximo ciclo da respiração periódica. Em duas condições isoladas, no entanto, os fatores de amortecimento podem ser superados, dando lugar à respiração de Cheyne-Stokes:

1. Quando *ocorre retardo prolongado do transporte de sangue dos pulmões ao cérebro*, as trocas de dióxido de carbono e oxigênio, nos alvéolos, podem ter continuidade por mais tempo, alguns segundos a mais, que o usual. Sob tais condições, as capacidades de armazenamento dos alvéolos e do sangue pulmonar para esses gases são excedidas; nesse caso, após mais alguns segundos, a pulsão (*drive*) respiração fica extrema, dando início à respiração de Cheyne-Stokes. Esse tipo de respiração de Cheyne-Stokes ocorre com frequência em pacientes com *insuficiência cardíaca grave*, pois o fluxo sanguíneo fica lento, retardando o transporte dos gases sanguíneos dos pulmões para o cérebro. De fato, nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a respiração de Cheyne-Stokes pode ocorrer algumas vezes, de forma intermitente, durante meses.
2. A segunda causa da respiração de Cheyne-Stokes é o *aumento do feedback negativo* nas áreas de controle respiratório. Isso significa que a alteração do dióxido de carbono ou do oxigênio sanguíneo provoca variação muito maior da ventilação do que o normal. Por exemplo, em vez da ocorrência de aumento normal de duas a três vezes da ventilação, quando a $P_{CO_2}$ aumenta por 3 mmHg, a mesma elevação de 3 mmHg pode aumentar a ventilação por 10 a 20 vezes. Nesse momento, a tendência do *feedback* neural para a respiração periódica é forte o suficiente a ponto de provocar a respiração de Cheyne-Stokes, sem atraso extra do fluxo sanguíneo entre os pulmões e o cérebro. Esse tipo de respiração de Cheyne-Stokes ocorre principalmente em pacientes com *dano cerebral*. Muitas vezes a lesão cerebral impede completamente o controle respiratório por alguns segundos; em seguida, um intenso aumento adicional no dióxido de carbono sanguíneo retoma esse controle com grande força. A respiração de Cheyne-Stokes desse tipo é frequentemente prelúdio de óbito por disfunção cerebral.

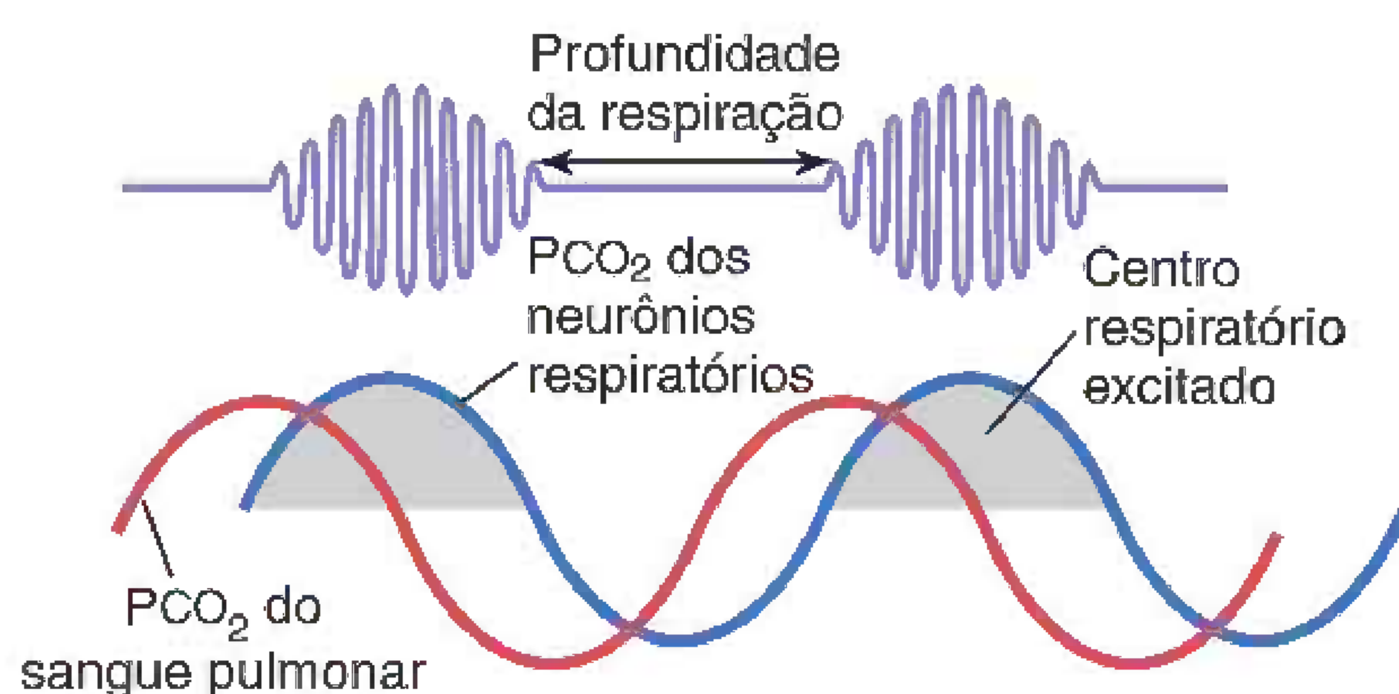



**Figura 41-11** Respiração de Cheyne-Stokes, mostrando a modificação da $P_{CO_2}$ no sangue pulmonar (*linha vermelha*) e as mudanças tardias da $P_{CO_2}$ dos líquidos do centro respiratório (*linha azul*).

Os registros típicos das alterações na $P_{CO_2}$ dos centros pulmonar e respiratório, durante a respiração de Cheyne-Stokes estão ilustrados na Figura 41-11. Observe que a alteração da $P_{CO_2}$ do sangue pulmonar ocorre *antes* da $P_{CO_2}$ dos neurônios respiratórios. Entretanto, a profundidade da respiração corresponde à $P_{CO_2}$ no cérebro, e não à $P_{CO_2}$ no sangue pulmonar, onde a ventilação está ocorrendo.

## Apneia do Sono

O termo *apneia* significa ausência de respiração espontânea. Durante o período de sono normal, ocorrem apneias ocasionais. No entanto, em indivíduos acometidos pela *apneia do sono*, a frequência e a duração são bastante elevadas, com episódios de 10 segundos ou mais e ocorrendo 300 a 500 vezes por noite. As apneias do sono podem ser causadas por obstrução das vias aéreas superiores, especialmente da faringe, ou por comprometimento do controle respiratório do sistema nervoso central.

**Apneia Obstrutiva do Sono É Causada pelo Bloqueio das Vias Aéreas Superiores.** Os músculos da faringe normalmente mantêm essa passagem aberta, permitindo o fluxo de ar para dentro dos pulmões durante a inspiração. Durante o sono, esses músculos costumam relaxar, mas a passagem das vias aéreas permanece aberta o suficiente para permitir o fluxo adequado do ar. Alguns indivíduos têm a passagem particularmente estreita, e o relaxamento desses músculos, durante o sono, leva ao fechamento completo da faringe, impedindo o fluxo do ar para os pulmões.

Em indivíduos acometidos de apneia do sono, ocorre forte *respiração sonora* (com roncos) e *laboriosa* imediatamente

após adormecerem. O ronco prossegue e frequentemente se torna mais alto, sendo interrompido em seguida por longo período de silêncio, correspondente à ausência da respiração (apneia). Esses períodos de apneia resultam em significativos declínios da $Po_2$ e aumentos da $Pco_2$, o que estimula intensamente a respiração. Isso, por sua vez, provoca tentativas abruptas de movimentos respiratórios, o que culmina em resfôlegos e suspiros, seguidos por roncos e episódios repetidos de apneia. Os períodos de apneia e respiração laboriosa repetem-se diversas vezes durante a noite, resultando em sono agitado e fragmentado. Por essa razão, os pacientes com apneia do sono costumam ter *sonolência* excessiva durante o dia, bem como outros distúrbios, incluindo atividade simpática elevada, frequências cardíacas altas, hipertensão pulmonar e sistêmica, além de risco bastante elevado de doença cardiovascular.

A apneia obstrutiva do sono ocorre mais comumente em indivíduos obesos e mais idosos, que apresentam deposição aumentada de gordura nos tecidos moles da faringe ou compressão desse órgão devido às massas adiposas excessivas no pescoço. Em alguns indivíduos a apneia do sono pode estar associada a algumas condições como obstrução nasal, língua muito grande, tonsilas aumentadas ou determinadas configurações palatinas, responsáveis pelo aumento da resistência ao fluxo de ar para os pulmões durante a inspiração. Os tratamentos mais comuns da apneia obstrutiva do sono incluem: (1) cirurgia para remover o tecido adiposo em excesso na região posterior da garganta (procedimento denominado *uvulopalatofaringoplastia*), retirar tonsilas ou adenoides aumentadas, ou criar abertura na traqueia (traqueostomia), para desviar a via aérea obstruída durante o sono, e (2) ventilação nasal com *pressão aérea positiva contínua* (PAPC).

**A Apneia do Sono "Central" Ocorre Quando o Controle Neural dos Músculos Respiratórios É Transitoriamente Abolido.** Em alguns indivíduos com apneia do sono, o controle do sistema nervoso central dos músculos ventilatórios podem ter interrupção transitória. Os distúrbios capazes de causar essa interrupção do controle ventilatório, durante o sono, compreendem *dano aos centros respiratórios centrais* ou *anormalidades do aparelho neuromuscular respiratório*. Os pacientes acometidos pela apneia central do sono, podem apresentar ventilação reduzida quando estão acordados, embora se mostrem completamente capazes de ter respiração voluntária normal. Durante o sono, os distúrbios respiratórios, desses pacientes, costumam se agravar, resultando em episódios mais frequentes de apneia. Tais episódios diminuem a $Po_2$ e aumentam a $Pco_2$, até atingirem nível crítico, que acaba estimulando a respiração. Essas instabilidades transitórias da respiração produzem sono agitado e características clínicas similares às observadas na apneia obstrutiva do sono.

Em grande parte dos pacientes, a causa da apneia central do sono não é conhecida, embora a instabilidade do controle respiratório possa ser decorrente de acidentes vasculares cerebrais ou de outros distúrbios que fazem os centros respiratórios cerebrais responderem menos aos efeitos estimulatórios do dióxido de carbono e dos íons hidrogênio. Os pacientes acometidos por essa doença são extremamente sensíveis até a pequenas doses de sedativos ou narcóticos que diminuem, ainda mais, a resposta dos centros respiratórios aos efeitos estimulatórios do dióxido de carbono. Os medicamentos estimulantes dos centros respiratórios podem ser úteis algumas vezes mas a ventilação com PAPC à noite costuma ser necessária.

## Referências


Albert R, Spiro S, Jett J: *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, 2002, Mosby.

Bradley TD, Floras JS: Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences, *Lancet* 373:82, 2009.

Datta A, Tipton M: Respiratory responses to cold water immersion: neural pathways, interactions, and clinical consequences awake and asleep, *J Appl Physiol* 100:2057, 2006.

Dean JB, Ballantyne D, Cardone DL, et al: Role of gap junctions in $CO_2$ chemoreception and respiratory control. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283:L665, 2002.

Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, et al: Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults, *Chest* 134:613, 2008.

Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al: Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment, *Chest* 131:595, 2007.

Forster HV: Plasticity in the control of breathing following sensory denervation. *J Appl Physiol* 94:784, 2003.

Gaultier C, Gallego J: Neural control of breathing: insights from genetic mouse models, *J Appl Physiol* 104:1522, 2008.

Gray PA: Transcription factors and the genetic organization of brain stem respiratory neurons, *J Appl Physiol* 104:1513, 2008.

Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO2 homeostasis, and breathing automaticity, *J Appl Physiol* 105:404, 2008.

Hilaire G, Pasaro R: Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. *News Physiol Sci* 18:23, 2003.

Horner RL, Bradley TD: Update in sleep and control of ventilation 2008, *Am J Respir Crit Care Med* 179:528, 2009.

Morris KF, Baekey DM, Nuding SC, et al: Neural network plasticity in respiratory control. *J Appl Physiol* 94:1242, 2003.

Somers VK, White DP, Amin R, et al: *J Am Coll Cardiol* 52:686, 2008.

Sharp FR, Bernaudin M: HIF1 and oxygen sensing in the brain. *Nat Rev Neurosci* 5:437, 2004.

Thach BT: Some aspects of clinical relevance in the maturation respiratory control in infants, *J Appl Physiol* 104:1828, 2008.

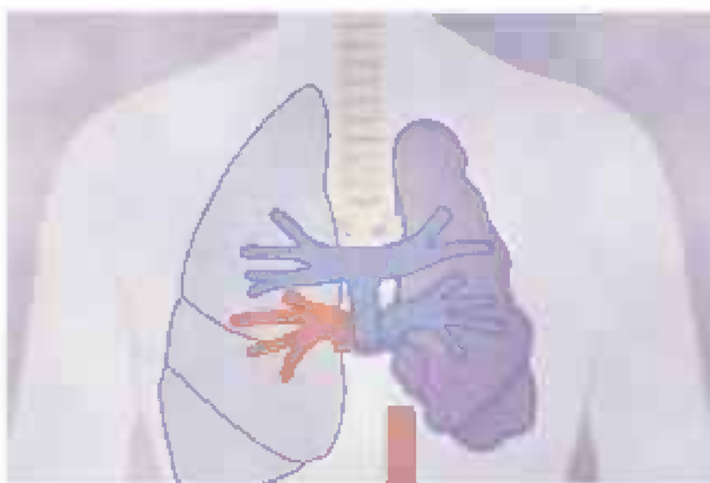
West JB: *Pulmonary Physiology—The Essentials*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Younes M: Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders, *J Appl Physiol* 105:1389, 2008.

Young T, Skatrud J, Peppard PE: Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 291:2013, 2004.

CAPÍTULO 42

# Insuficiência Respiratória — Fisiopatologia, Diagnóstico, Terapia com Oxigênio



O diagnóstico e o tratamento da maioria dos distúrbios respiratórios dependem muito da compreensão dos princípios fisiológicos básicos da respiração e das trocas gasosas. Algumas doenças respiratórias resultam de ventilação inadequada. Outras resultam de anormalidades no mecanismo de difusão através das membranas pulmonares ou do transporte sanguíneo anormal de gases entre os pulmões e tecidos. A terapia em geral é completamente diferente para cada uma dessas doenças, de maneira que não é mais satisfatório o simples diagnóstico de "insuficiência respiratória".

## Métodos Úteis para o Estudo das Anormalidades Respiratórias

Em alguns dos capítulos anteriores, discutimos vários métodos de estudo das anormalidades respiratórias, incluindo a medida da capacidade vital do ar corrente, da capacidade residual funcional, do espaço morto, das derivações fisiológicas e do espaço morto fisiológico. Esta sequência de medidas é apenas parte do armamentário do fisiologista clínico pulmonar. Algumas outras ferramentas são descritas aqui.

### Estudo dos Gases e pH Sanguíneos

As determinações da $Po_2$, do $CO_2$ e do pH sanguíneo estão entre os mais importantes de todos os testes de desempenho pulmonar. Em geral, é importante realizar essas medidas rapidamente para ajudar na determinação da terapia apropriada para a angústia respiratória aguda ou para anormalidades agudas do balanço acidobásico. Vários métodos simples e rápidos foram desenvolvidos para fazer essas medidas em minutos, usando não mais do que algumas gotas de sangue. Eles são os seguintes.

**Determinação do pH Sanguíneo.** O pH sanguíneo é medido usando-se eletródio de pH feito de vidro do tipo que é utilizado em todos os laboratórios químicos. Entretanto, os eletródios utilizados com esse propósito são miniaturizados. A voltagem gerada pelo eletródio de vidro é medida direta do pH, e isso em geral é lido diretamente da escala do voltímetro ou registrado no gráfico.

**Determinação do $CO_2$ Sanguíneo.** Eletródio de vidro para a medida do pH também pode ser utilizado para determinar o $CO_2$ da seguinte maneira: quando solução fraca de bicarbonato de sódio é exposta ao gás dióxido de carbono, este se dissolve na solução até que um estado de equilíbrio seja alcançado. Neste estado, o pH da solução é função do dióxido de carbono e das concentrações do íon bicarbonato, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbach, que é explicada no Capítulo 30; ou seja,

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Quando o eletródio de vidro é usado para medir o $CO_2$ sanguíneo, fina membrana plástica é colocada em volta do eletródio miniaturizado. No espaço entre o eletródio e a membrana plástica é colocada solução de bicarbonato de sódio de concentração conhecida. O sangue é então superfundido na superfície externa da membrana plástica, permitindo que o dióxido de carbono se difunda do sangue para o interior da solução de bicarbonato de sódio. Apenas uma gota de sangue (ou algo próximo a isto) é necessária. A seguir, o pH é medido pelo eletródio de vidro e o $CO_2$ é calculado pela fórmula descrita anteriormente.

**Determinação da $Po_2$ Sanguínea.** A concentração de oxigênio em um líquido pode ser medida pela técnica conhecida como *polarografia*. Faz-se a corrente elétrica fluir entre um pequeno eletródio negativo e a solução. Caso a voltagem do eletródio apresente diferença maior que −0,6 volt com relação à voltagem da solução, o oxigênio vai se depositar no eletródio. Além disso, o fluxo da corrente pelo eletródio será diretamente proporcional à concentração do oxigênio (e, portanto, também à $Po_2$). Na prática, eletródio negativo de platina com área de superfície de cerca de 1 milímetro quadrado é usado e é separado do sangue pela fina membrana plástica que permite a difusão do oxigênio, mas não a difusão de proteínas ou outras substâncias que vão "contaminar" o eletródio.

Frequentemente todos os três dispositivos de medida do pH, do $CO_2$ e da $Po_2$ são construídos no mesmo aparelho, e todas as três medidas podem ser feitas em 1 minuto ou próximo disso, utilizando-se amostra única de sangue do tamanho de uma gota. Assim, as alterações nos gases sanguíneos e no pH podem ser seguidas quase que instantaneamente à beira do leito.

## Medida do Fluxo Expiratório Máximo

Em muitas doenças respiratórias, particularmente na asma, a resistência ao fluxo aéreo fica especialmente intensa durante a expiração, algumas vezes causando tremenda dificuldade em respirar. Isso levou à concepção do chamado *fluxo expiratório máximo*, que pode ser definido como se segue: quando a pessoa expira com grande intensidade, o fluxo expiratório de ar atinge um máximo além do qual não pode ser aumentado mais, mesmo com esforço adicional. Isso é o fluxo expiratório máximo. O fluxo expiratório máximo é muito maior quando os pulmões são cheios com grande volume de ar do que em situação na qual estejam quase vazios. Esses princípios podem ser entendidos pela análise da Figura 42-1.

A Figura 42-1*A* mostra o efeito do aumento de pressão aplicada às paredes externas dos alvéolos e das vias aéreas quando existe compressão da caixa torácica. As setas indicam que a mesma pressão comprime as paredes externas tanto dos alvéolos quanto dos bronquíolos. Portanto, não apenas essa pressão força o ar dos alvéolos para os bronquíolos, mas também existe tendência concomitante de colapso dos bronquíolos que se vai opor ao movimento do ar para o exterior. Uma vez que os bronquíolos estejam completamente colapsados, força expiratória adicional ainda pode aumentar o grau de pressão alveolar, mas isto também vai aumentar o grau de colapso bronquiolar e a resistência aérea por igual quantidade, dessa forma impedindo aumentos adicionais do fluxo. Portanto, além do nível crítico de força expiratória, o fluxo expiratório máximo já foi atingido.

A Figura 42-1*B* mostra o efeito de diferentes graus de colapso pulmonar (e, portanto, também de colapso bronquiolar) no fluxo expiratório máximo. A curva obtida nessa secção mostra o fluxo expiratório máximo em todos os níveis de volume pulmonar, após uma pessoa saudável inalar tanto ar quanto possível e, posteriormente, expirar com esforço expiratório máximo, até que ela não possa expirar qualquer quantidade adicional. Observe que a pessoa rapidamente produz o *fluxo aéreo expiratório máximo* de mais de 400 L/min. Mas, independente do esforço expiratório adicional que a pessoa consiga exercer, este ainda é o fluxo máximo que ela pode atingir.

Note também que, conforme o volume pulmonar fica menor, o fluxo expiratório máximo também diminui. A principal razão para isso é que, no pulmão aumentado, os brônquios e bronquíolos são mantidos parcialmente abertos pela tração elástica das paredes externas sobre seus elementos estruturais pulmonares; no entanto, conforme o pulmão fica menor, essas estruturas ficam relaxadas, de forma que os brônquios e bronquíolos são colapsados mais facilmente pela pressão externa do tórax, assim também reduzindo, progressivamente, a taxa de fluxo expiratório máximo.

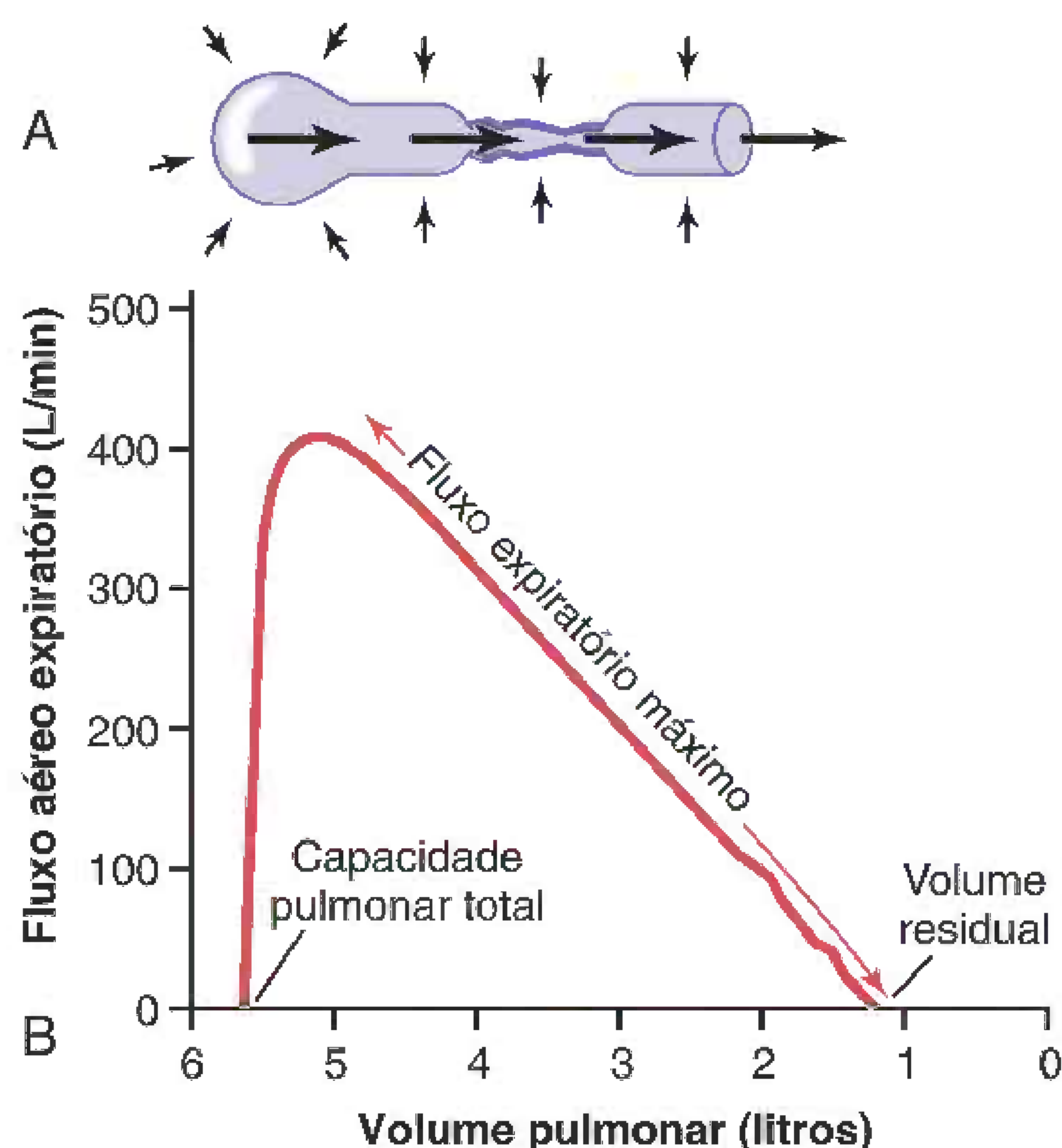



**Figura 42-1** *A*, Colapso das vias aéreas respiratórias durante esforço expiratório máximo, efeito que limita o fluxo expiratório. *B*, Efeito do volume pulmonar no fluxo aéreo expiratório máximo, mostrando redução do fluxo aéreo expiratório máximo conforme o volume pulmonar fica menor.

**Anormalidades da Curva de Fluxo Expiratório Máximo-Volume.** A Figura 42-2 mostra a curva normal de fluxo expiratório máximo-volume, juntamente com duas curvas de fluxo-volume adicionais obtidas em dois tipos de doenças pulmonares: restrição pulmonar e obstrução parcial das vias aéreas. Note que, na *restrição pulmonar*, ocorre redução tanto da capacidade pulmonar total (CPT) como do volume residual (VR). Além disso, visto que o pulmão não pode se expandir a seu volume máximo normal mesmo com o máximo esforço expiratório possível, o fluxo expiratório máximo não pode

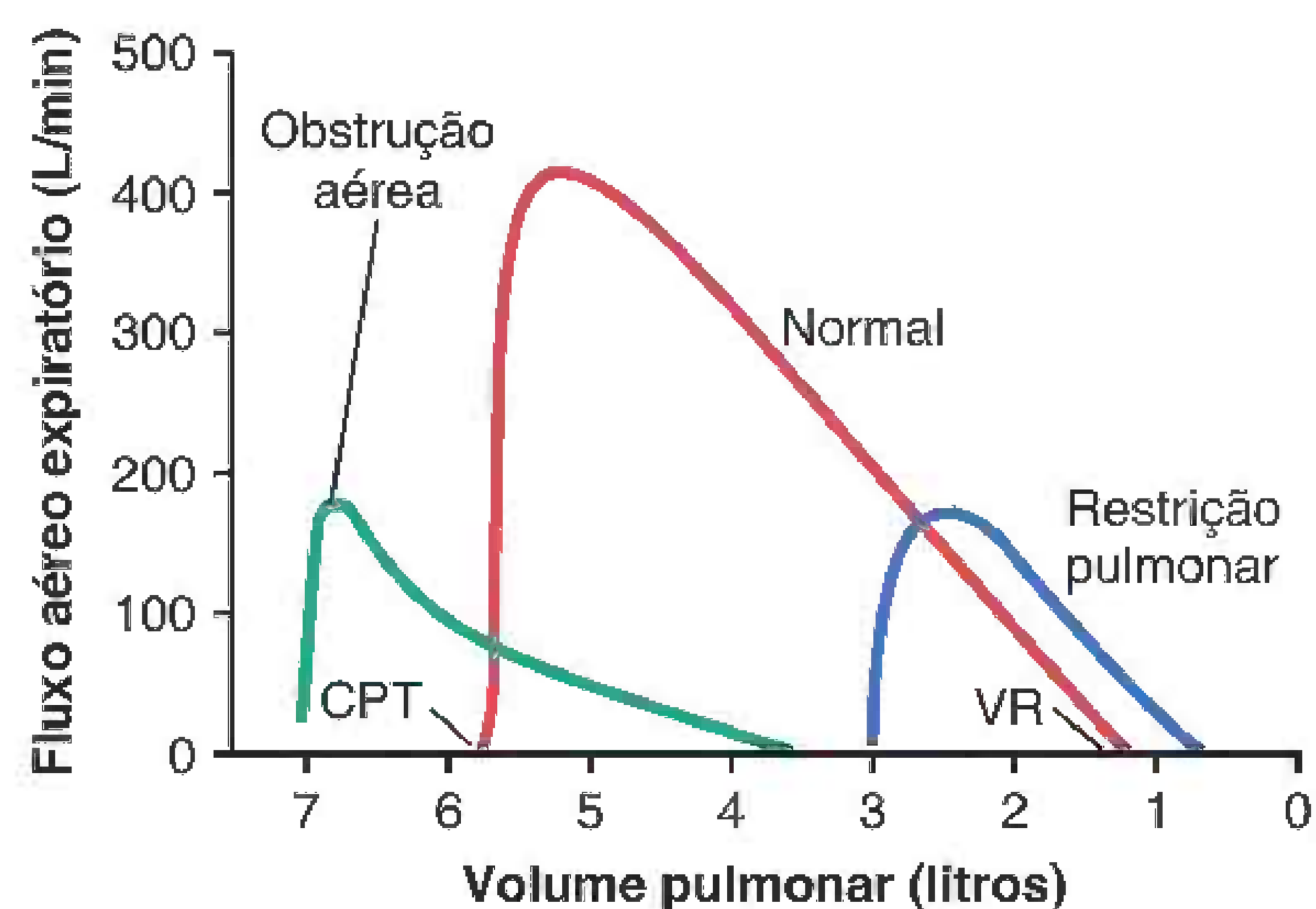



**Figura 42-2** Efeito de duas anormalidades respiratórias — restrição pulmonar e obstrução aérea — na curva fluxo expiratório máximo-volume. CPT, capacidade pulmonar total; VR, volume residual.

aumentar para se igualar à curva normal. Doenças que cursam com restrição pulmonar incluem as próprias doenças fibróticas pulmonares, tais como a *tuberculose* e *silicose*, e doenças que restrinjam a caixa torácica, como, por exemplo, *cifose, escoliose* e *pleurisia fibrótica*.

Nas doenças que cursam com *obstrução das vias aéreas*, geralmente é muito mais difícil expirar do que inspirar, visto que a tendência ao fechamento das vias aéreas é bastante aumentada pela pressão positiva extra necessária ao tórax para expirar. Em contraste, a pressão pleural negativa extra que ocorre durante a inspiração na realidade "traciona" as vias aéreas de forma que fiquem abertas, ao mesmo tempo que expande os alvéolos. Portanto, o ar tende a entrar no pulmão facilmente mas, em seguida, fica aprisionado. Ao longo de período de meses ou anos, esse efeito aumenta tanto a CPT quanto o VR, como mostrado pela curva verde na Figura 42-2. Igualmente, por causa da obstrução de vias aéreas e por elas colapsarem com maior facilidade do que as vias aéreas normais, o fluxo expiratório máximo fica bastante reduzido.

A *asma* é a clássica doença que causa grave obstrução das vias aéreas. Obstrução importante das vias aéreas também ocorre em alguns estágios do *enfisema*.

## Capacidade Vital Expiratória Forçada e Volume Expiratório Forçado

Outro teste clínico pulmonar extremamente útil, e que também é simples, consiste em se medir, com espirômetro, a *capacidade vital expiratória forçada* (CVF). Esse registro é mostrado na Figura 42-3*A* para o pulmão de pessoa normal e na Figura 42-3*B* para o pulmão de pessoa com obstrução parcial de vias aéreas. Ao realizar a manobra da CVF, a pessoa primeiramente faz inspiração para atingir a capacidade pulmonar total e, em seguida, exala

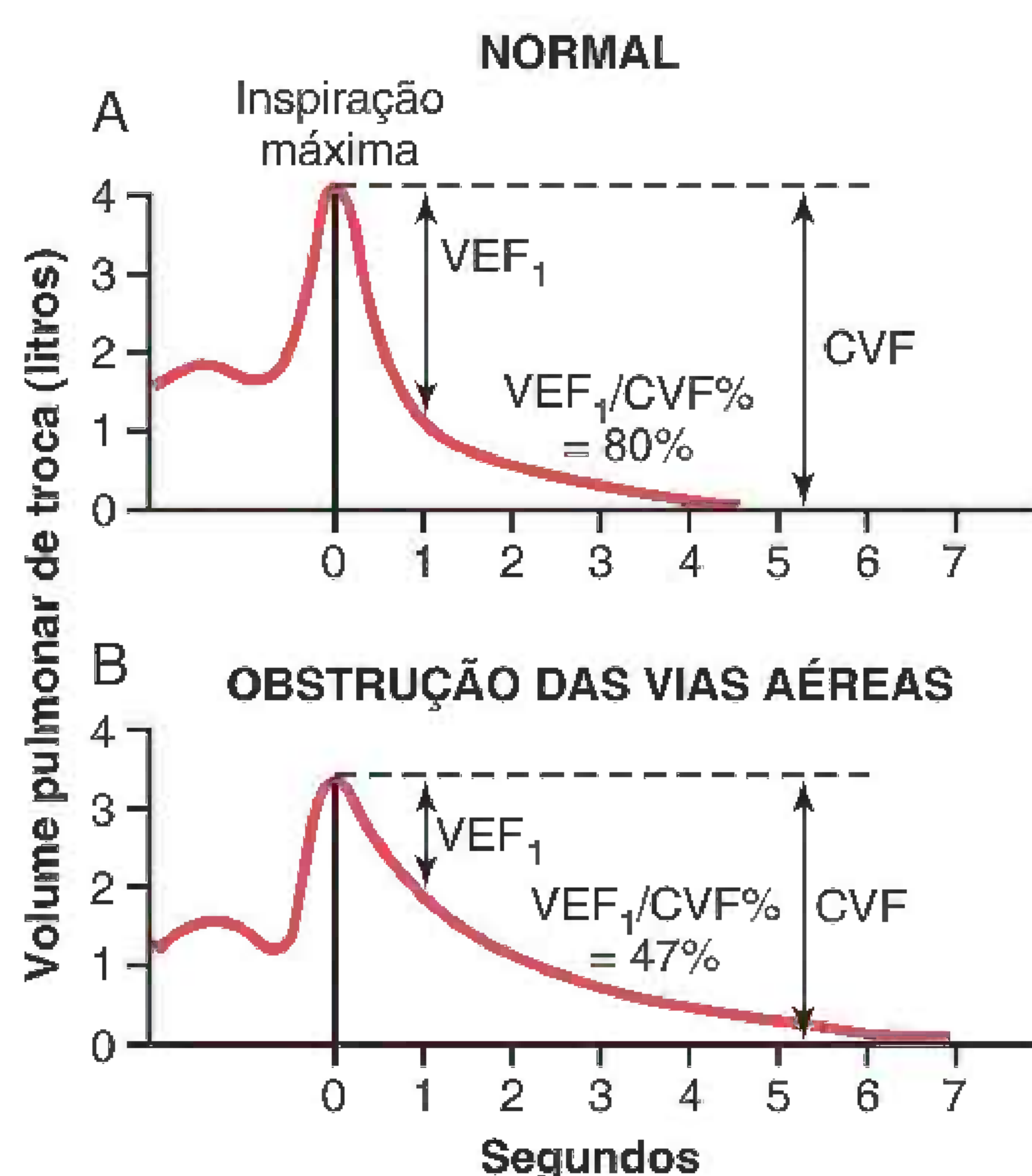



**Figura 42-3** Registros durante a manobra de capacidade vital forçada: *A*, em pessoa saudável e *B*, em pessoa com obstrução parcial de vias aéreas. (O "zero", na escala de volume, corresponde ao volume residual.)

o ar no interior do espirômetro, com esforço expiratório máximo, tão rápida e completamente quanto for possível. A distância total do declive inferior da medida do volume pulmonar representa a CVF, como mostrado na figura.

Agora, estude a diferença entre dois registros: (1) para pulmões normais e (2) para obstrução *parcial* de vias aéreas. As alterações do volume total das CVFs não são muito diferentes, indicando apenas moderada diferença nos volumes pulmonares básicos nas duas pessoas. Existe, no entanto, *diferença maior entre as quantidades de ar que essas pessoas expiram a cada segundo*, especialmente durante o primeiro segundo. Portanto, rotineiramente, compara-se o registro do volume expiratório forçado durante o primeiro segundo ($VEF_1$) com o normal. Na pessoa normal (Fig. 42-3*A*), a porcentagem da CVF expirada no primeiro segundo, dividida pela CVF total ($VEF_1$/CVF%), é de 80%. Entretanto, observe na Figura 42-3*B* que, com obstrução de vias aéreas, esse valor baixa para apenas 47%. Nas obstruções sérias, como com frequência ocorre na asma aguda, ela pode diminuir para menos de 20%.

# Fisiopatologias de Anormalidades Pulmonares Específicas

## Enfisema Pulmonar Crônico

O termo *enfisema pulmonar* significa, literalmente, excesso de ar nos pulmões. Entretanto, esse termo, em geral, é usado para descrever o processo obstrutivo complexo e destrutivo dos pulmões causado por muitos anos de tabagismo. O enfisema resulta das seguintes alterações fisiopatológicas pulmonares principais:

1. *Infecção crônica*, causada pela inalação de fumaça ou outras substâncias que irritam brônquios e bronquíolos. A infecção crônica perturba, gravemente os mecanismos normais de proteção das vias aéreas, ocasionando, inclusive, paralisia parcial dos cílios do epitélio respiratório, efeito causado pela nicotina. Como resultado, o muco não pode ser mobilizado com facilidade para fora das vias aéreas. Além disso, ocorre estímulo para secreção excessiva de muco, o que exacerba ainda mais essa condição. Também se observa a inibição dos macrófagos alveolares, que passam a ser menos eficazes no combate a infecções.
2. A infecção, o muco excessivo e o edema inflamatório do epitélio bronquiolar causam *obstrução crônica* de muitas das pequenas vias aéreas.
3. A obstrução das vias aéreas torna especialmente difícil a expiração, ocasionando desta maneira o *aprisionamento de ar no interior dos alvéolos* e sua hiperdistensão. Esta hiperdistensão, combinada com a infecção, causa *destruição importante de cerca de 50% a 80% das paredes alveolares*. Assim, o quadro final do pulmão enfisematoso é o mostrado nas Figuras 42-4 (*superior*) e 42-5.

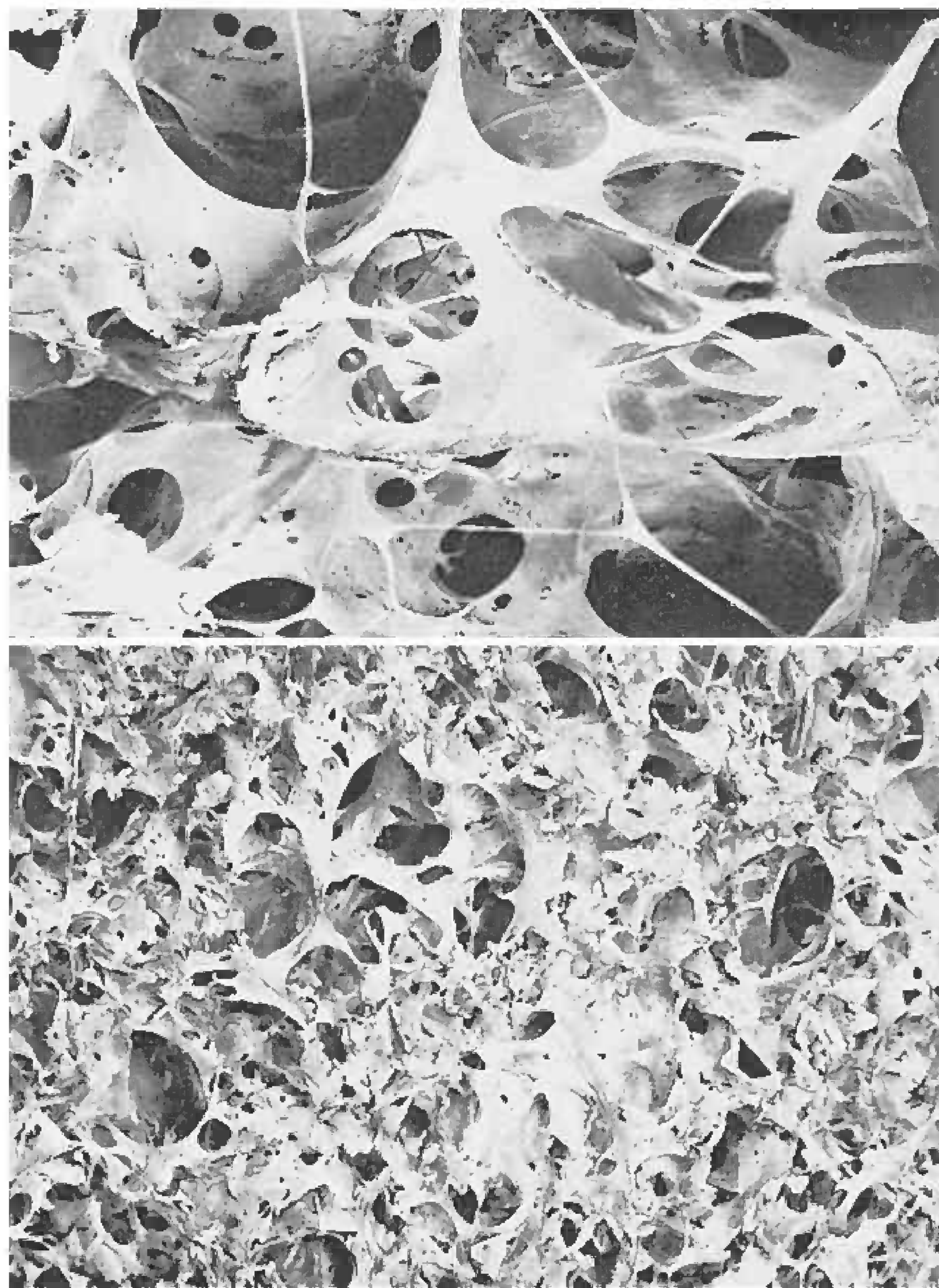


**Figura 42-4** Contraste do pulmão enfisematoso (*figura superior*) com o pulmão normal (*figura inferior*), mostrando destruição alveolar extensa no enfisema. (Reproduzida com permissão de Patrícia Delaney e o Department of Anatomy. The Medical College of Wisconsin.)

Os efeitos fisiológicos do enfisema crônico são variáveis e dependem da gravidade da doença e dos níveis relativos de obstrução bronquiolar *versus* a destruição parenquimatosa. Entre as diferentes anormalidades estão as seguintes:

1. A obstrução bronquiolar *aumenta a resistência das vias aéreas* e resulta em aumento importante do trabalho da respiração. É especialmente difícil para a pessoa mover o ar pelos bronquíolos durante a expiração, por causa da força compressiva na parede externa do pulmão, não apenas comprimindo os alvéolos mas também comprimindo os bronquíolos, o que aumenta ainda mais a resistência expiratória.
2. A perda acentuada de paredes alveolares *diminui a capacidade de difusão* pulmonar, o que reduz a função dos pulmões de oxigenar o sangue e remover o dióxido de carbono circulante.
3. O processo obstrutivo é, frequentemente, muito pior em algumas partes dos pulmões do que em outras; assim, algumas regiões são bem ventiladas enquanto outras são pouco ventiladas. Isso frequentemente causa *proporções ventilação-perfusão muito anormais*, com {Vdot}/{Qdot} muito baixa em algumas partes (*derivação fisiológica*), resultando em aeração insuficiente do sangue, e uma {Vdot}/{Qdot} muito alta em outras regiões (*espaço morto fisiológico*), resultando em ventilação perdida, com ambos os efeitos ocorrendo nos mesmos pulmões.
4. A perda de grande parte das paredes alveolares também diminui o número de capilares pulmonares pelos quais o sangue pode passar. Como resultado, a resistência vascular pulmonar com frequência aumenta acentuadamente, causando *hipertensão pulmonar*. Esta, por sua vez, sobrecarrega o lado direito do coração e, muitas vezes, causa insuficiência cardíaca direita.

O enfisema crônico em geral progride lentamente, ao longo de muitos anos. A pessoa desenvolve hipóxia e hipercapnia, em virtude da hipoventilação de muitos alvéolos mais a perda das paredes alveolares. O resultado global de todos esses efeitos é a grave, prolongada e devastadora *fome de ar*, que pode durar anos até que a hipóxia e a hipercapnia causem a morte — preço alto a ser pago pelo tabagismo.

## Pneumonia

O termo *pneumonia* inclui qualquer condição inflamatória pulmonar em que alguns ou todos os alvéolos são preenchidos com líquido e hemácias, como mostrado na Figura 42-5. Tipo comum de *pneumonia* é a *bacteriana*, causada, mais frequentemente, por *pneumococos*. Esta

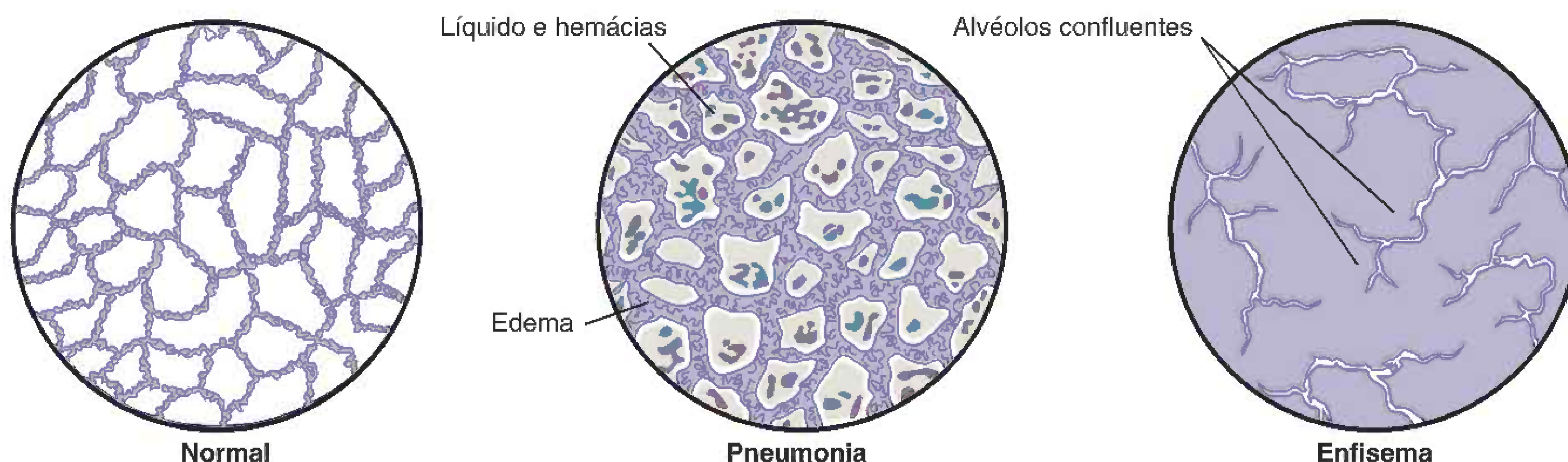



**Figura 42-5** Alterações alveolares na pneumonia e no enfisema.

doença se inicia com a infecção alveolar; a membrana pulmonar fica inflamada e muito porosa, de modo que o líquido e até mesmo hemácias e leucócitos escapam da corrente sanguínea para o interior dos alvéolos. Assim, os alvéolos infectados ficam progressivamente cheios com líquido e células, e a infecção se dissemina pela extensão das bactérias ou dos vírus de alvéolo em alvéolo. Por fim, grandes áreas dos pulmões, alguns lobos inteiros ou até mesmo todo um pulmão ficam "consolidados", o que significa que estão preenchidos com líquido e detritos celulares.

Na pneumonia, a função das trocas gasosas dos pulmões diminui em diferentes estágios da doença. Nos estágios iniciais, o processo pneumônico pode estar localizado em apenas um pulmão, com redução da ventilação alveolar, enquanto o fluxo sanguíneo, pelos pulmões, continua normal. Isso causa duas anormalidades pulmonares principais: (1) redução da área de superfície total disponível da membrana respiratória e (2) diminuição da proporção ventilação-perfusão. Ambos os efeitos causam *hipoxemia* (oxigênio sanguíneo baixo) e *hipercapnia* (dióxido de carbono alto).

A Figura 42-6 mostra o efeito da redução da proporção ventilação-perfusão na pneumonia, mostrando que o sangue que passa pelo pulmão aerado é 97% saturado pelo oxigênio, enquanto que, ao passar pelo pulmão não aerado, a saturação diminui para 60%. Portanto, a saturação média do sangue bombeado pelo coração esquerdo na aorta é de apenas 78%, o que é bem abaixo do normal.

## Atelectasia

Atelectasia significa colapso alveolar. Pode ocorrer em áreas localizadas do pulmão ou em todo o pulmão. As causas mais comuns são (1) obstrução total das vias aéreas ou (2) perda de surfactante nos líquidos que revestem os alvéolos.

**Obstrução das Vias Aéreas Causa Colapso Pulmonar.** A atelectasia secundária à obstrução das vias aéreas geralmente resulta de (1) bloqueio de muitos brônquios de pequeno calibre por muco ou (2) obstrução de brônquio principal tanto por um grande tampão mucoso quanto por algum objeto sólido, como um tumor. O ar aprisionado além do bloqueio é absorvido em minutos a horas pelo sangue que flui pelos capilares pulmonares. Caso o tecido pulmonar seja maleável o suficiente, isso levará simplesmente ao colapso alveolar. No entanto, se o pulmão é rígido por causa de tecido fibrótico e não pode colapsar, a absorção do ar alveolar cria pressões muito negativas no interior dos alvéolos, o que puxa o líquido dos capilares pulmonares para os alvéolos, causando, assim, o enchimento completo do alvéolo com líquido de edema. Isso quase sempre é o resultado da atelectasia de todo um pulmão, uma condição chamada de *colapso maciço* pulmonar.

Os efeitos na função pulmonar total causados pelo *colapso maciço* (atelectasia) de todo um pulmão são mostrados na Figura 42-7. O colapso do tecido pulmonar não apenas oclui o alvéolo, mas também quase sempre aumenta a *resistência ao fluxo sanguíneo* pelos vasos do pulmão colapsado. Esse aumento da resistência ocorre parcialmente por causa do próprio colapso pulmonar, que comprime e distorce os vasos conforme o volume diminui. Além disso, a hipóxia, nos alvéolos colapsados, causa vasoconstrição adicional, como explicado no Capítulo 38.

Por causa da vasoconstrição, o fluxo sanguíneo pelo pulmão atelectásico é muito reduzido. Felizmente, a maior parte do sangue é desviada para as áreas de pulmão ventilado e, portanto, mais bem aeradas. Na situação mostrada na Figura 42-7, cinco sextos do sangue passam pelo pulmão aerado e apenas um sexto pelo pulmão não aerado. Como resultado, a proporção ventilação-perfusão total

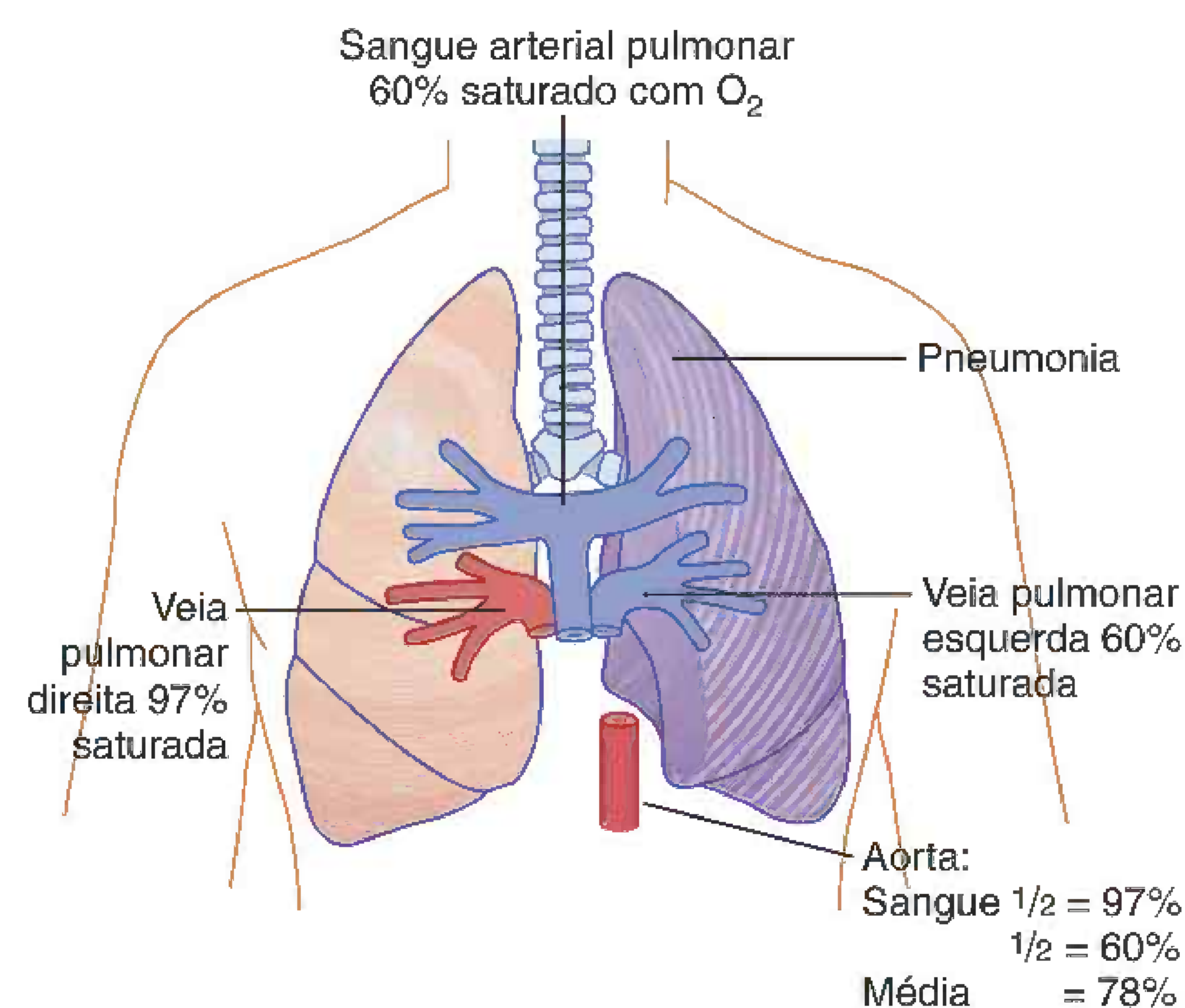



**Figura 42-6** Efeito da pneumonia na porcentagem de saturação do oxigênio, na artéria pulmonar, nas veias pulmonares direita e esquerda e na aorta.

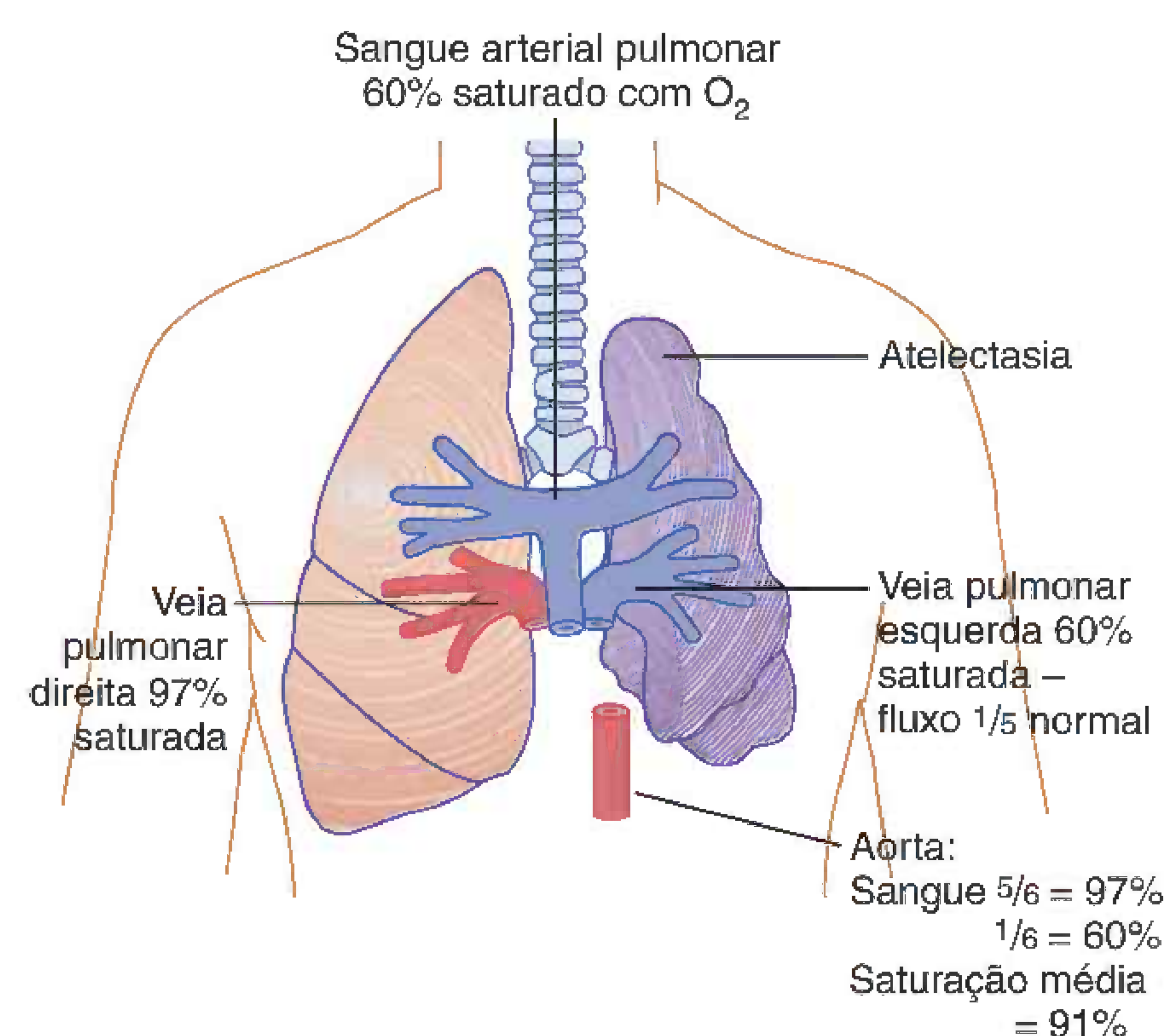



**Figura 42-7** Efeito da atelectasia na saturação de oxigênio do sangue aórtico.

é apenas moderadamente comprometida, de modo que o sangue aórtico é ligeiramente dessaturado, apesar da perda total da ventilação em todo um pulmão.

**Perda do "Surfactante" como Causa do Colapso Pulmonar.** A secreção e a função do *surfactante* no alvéolo foram discutidas no Capítulo 37. Foi demonstrado que o surfactante é secretado por células epiteliais alveolares especiais, para os líquidos que revestem a superfície interna do alvéolo. O surfactante, por sua vez, diminui a tensão superficial no alvéolo por duas a 10 vezes, o que normalmente tem papel importante na prevenção do colapso alveolar. No entanto, em várias condições, como na *doença da membrana hialina* (também chamada de *síndrome de angústia respiratória*) que frequentemente ocorre em recém-nascidos prematuros, a quantidade de surfactante secretada pelos alvéolos está tão reduzida que a tensão superficial do líquido alveolar fica várias vezes maior que o normal. Isto causa tendência séria ao colapso pulmonar ou ao enchimento alveolar por líquido. Como explicado no Capítulo 37, muitas dessas crianças morrem de asfixia, quando grandes porções dos pulmões ficam atelectásicas.

## Asma — Contração Espasmódica dos Músculos Lisos nos Bronquíolos

A asma é caracterizada pela contração espástica da musculatura lisa dos bronquíolos, o que ocasiona sua obstrução parcial e extrema dificuldade para respirar. A doença acomete 3% a 5% de todas as pessoas em algum período da vida.

A causa comum para a asma é a hipersensibilidade contrátil bronquiolar em resposta a substâncias estranhas no ar. Em cerca de 70% dos pacientes abaixo de 30 anos de idade, a asma é causada por hipersensibilidade alérgica, especialmente a sensibilidade ao pólen das plantas. Em pessoas com mais idade, a causa é, quase sempre, a hipersensibilidade a partículas irritativas não alérgicas, tais como as presentes no ar poluído.

Acredita-se que a reação alérgica que ocorre na asma do tipo alérgico se dá da seguinte maneira: a pessoa tipicamente alérgica tende a formar grandes e anormais quantidades de anticorpos IgE, e esses anticorpos causam reações alérgicas quando interagem com antígenos específicos que proporcionaram o desenvolvimento dos anticorpos na primeira ocasião, como explicado no Capítulo 34. Na asma, esses *anticorpos estão ligados, principalmente, aos mastócitos* presentes no interstício pulmonar, em associação íntima com os bronquíolos e pequenos brônquios. Quando a pessoa asmática respira o pólen para o qual é sensível (*i. e.*, para o qual desenvolveu anticorpos IgE), este reage com os anticorpos ligados aos mastócitos, que liberam várias substâncias diferentes como resposta. Entre elas estão (a) *histamina*, (b) *substância de anafilaxia de reação lenta* (que é mistura de leucotrienos), (c) *fator quimiotático eosinofílico* e (d) *bradicinina*. Os efeitos combinados de todos estes fatores, especialmente a substância de anafilaxia de reação lenta, produzem (1) edema localizado nas paredes dos pequenos bronquíolos, assim como secreção de muco espesso, no interior do lúmen bronquiolar, e (2) espasmo da musculatura lisa bronquiolar. Portanto, a resistência das vias aéreas aumenta bastante.

Como discutido neste capítulo, o diâmetro bronquiolar na asma fica menor durante a expiração do que durante a inspiração, o que é causado pelo colapso bronquiolar durante o esforço expiratório que comprime as paredes externas dos bronquíolos. Visto que os bronquíolos dos pulmões asmáticos já estão parcialmente ocluídos, oclusão adicional, resultante de pressão externa, cria obstrução especialmente grave durante a expiração, isto é, a pessoa asmática frequentemente pode inspirar de modo muito adequado, mas tem grande dificuldade para expirar. Os registros clínicos mostram (1) fluxo expiratório máximo bastante reduzido e (2) redução do volume expiratório no tempo. Ademais, todos esses resultados juntos resultam em dispneia ou "fome de ar", que é discutida adiante neste capítulo.

A *capacidade residual funcional* e o *volume residual* pulmonar são especialmente aumentados durante a crise asmática aguda, por causa da dificuldade em expirar o ar dos pulmões. Também, ao longo de anos, a caixa torácica fica permanentemente aumentada, causando o aspecto de "tórax em barril", e tanto a capacidade residual funcional como o volume residual pulmonar ficam aumentados da mesma forma.

## Tuberculose

Na tuberculose, os bacilos causam reação tecidual peculiar nos pulmões, incluindo (1) invasão do tecido afetado por macrófagos e (2) "encarceramento" da lesão por tecido fibroso que forma o chamado *tubérculo*. Esse processo de encarceramento ajuda a limitar maior transmissão dos bacilos nos pulmões e, portanto, é parte do sistema de proteção contra a extensão da infecção. No entanto, em cerca de 3% de todas as pessoas que desenvolvem tuberculose, caso não seja instituído o tratamento, o processo de encarceramento falha e os bacilos se disseminam por todo o pulmão, frequentemente causando destruição importante do parênquima com formação de grandes cavidades.

Dessa forma, a tuberculose, nos estágios finais, é caracterizada por muitas áreas de fibrose por todo o pulmão, assim como pela redução da quantidade total de tecido pulmonar funcional. Esses efeitos causam (1) *"trabalho" aumentado* por parte dos músculos respiratórios, a fim de realizar a ventilação pulmonar, e *capacidades vital e respiratória diminuídas*; (2) *redução total da área de superfície da membrana respiratória* e *aumento da espessura da membrana respiratória*, ocasionando progressivamente *redução da capacidade de difusão pulmonar* e (3) *proporção ventilação-perfusão anormal* nos pulmões, reduzindo ainda mais a difusão pulmonar total de oxigênio e dióxido de carbono.

## Hipóxia e Terapia com Oxigênio

Quase todas as condições discutidas nas seções anteriores deste capítulo podem causar graus sérios de hipóxia celular por todo o corpo. Algumas vezes, a terapia com oxigênio é de grande valor; outras vezes, é de valor moderado; e, ainda em outras ocasiões, quase não tem valor algum. Portanto, é importante entender os diferentes tipos de hipóxia; assim poderemos discutir os princípios fisiológicos da terapia com oxigênio. A seguir, a classificação descritiva das causas de hipóxia:

1. Oxigenação inadequada do sangue nos pulmões por causa de razões extrínsecas
   a. Deficiência de oxigênio na atmosfera
   b. Hipoventilação (distúrbios neuromusculares)
2. Doença pulmonar
   a. Hipoventilação causada pelo aumento da resistência das vias aéreas ou diminuição da complacência pulmonar
   b. Proporção ventilação-perfusão alveolar anormal (incluindo o aumento do espaço morto fisiológico ou aumento da derivação fisiológica)
   c. Diminuição da difusão pela membrana respiratória
3. Desvios arteriovenosos (desvios cardíacos "direita-esquerda")
4. Inadequação do transporte sanguíneo de oxigênio aos tecidos
   a. Anemia ou anormalidade da hemoglobina
   b. Deficiência circulatória generalizada
   c. Deficiência circulatória localizada (periférica, cerebral, vasos coronarianos)
   d. Edema tecidual
5. Inadequação da capacidade tecidual de usar o oxigênio
   a. Envenenamento das enzimas de oxidação celular
   b. Diminuição da capacidade metabólica celular de usar oxigênio por causa da toxicidade, deficiência vitamínica ou outros fatores

Essa classificação dos tipos de hipóxia fica principalmente autoevidente pelas discussões anteriores neste capítulo. Apenas um dos tipos de hipóxia, na classificação, necessita de maior elaboração: a hipóxia causada pela incapacidade de as células teciduais do corpo usarem oxigênio.

**Incapacidade de os Tecidos Usarem Oxigênio.** A causa clássica para a incapacidade de os tecidos usarem oxigênio é o *envenenamento por cianeto*, em que a ação da enzima *citocromo oxidase* é completamente bloqueada pelo cianeto — em extensão tal que os tecidos simplesmente não podem usar o oxigênio, até mesmo quando grande quantidade está disponível. Da mesma forma, as deficiências de algumas *enzimas oxidativas celulares teciduais* ou de outros elementos do sistema oxidativo tecidual podem levar a esse tipo de hipóxia. Exemplo especial ocorre no *beribéri*, em que várias etapas importantes na utilização tecidual do oxigênio e na formação do dióxido de carbono estão comprometidas por causa da *deficiência de vitamina B*.

**Efeitos da Hipóxia no Corpo.** A hipóxia, se grave o suficiente, pode causar a morte celular por todo o corpo, mas em graus menos graves, causa principalmente (1) depressão da atividade mental, algumas vezes culminando em coma e (2) redução da capacidade de trabalho muscular. Esses efeitos são especificamente discutidos no Capítulo 43, em relação à fisiologia em altas altitudes.

### Terapia com Oxigênio em Diferentes Tipos de Hipóxia

O oxigênio pode ser administrado (1) pela colocação da cabeça do paciente em "tenda" que contém ar enriquecido com oxigênio, (2) permitindo-se que o paciente respire oxigênio puro ou altas concentrações, por meio de máscara ou (3) por meio de cateter intranasal.

Relembrando os princípios fisiológicos básicos dos diferentes tipos de hipóxia pode-se prontamente decidir quando a terapia com oxigênio será útil e, em caso positivo, quão útil será.

Na *hipóxia atmosférica*, a terapia com oxigênio pode corrigir completamente o nível reduzido de oxigênio no gás inspirado e, portanto, proporcionar terapia 100% efetiva.

Na *hipóxia de hipoventilação*, a pessoa respirando oxigênio a 100% pode mobilizar cinco vezes mais oxigênio para o interior dos alvéolos em cada respiração do que pela respiração do ar normal. Portanto, de novo, a terapia com oxigênio pode ser extremamente benéfica. (Entretanto, isso não provê benefício algum para o excesso de dióxido de carbono, também causado pela hipoventilação.)

Na *hipóxia causada pela difusão prejudicada da membrana alveolar* ocorre essencialmente o mesmo resultado, como na hipóxia de hipoventilação, visto que a terapia com oxigênio pode aumentar a $Po_2$ nos alvéolos pulmonares de um valor normal de cerca de 100 mmHg para valores tão altos quanto 600 mmHg. Isso aumenta o gradiente de pressão do oxigênio para sua difusão dos alvéolos para o sangue do valor normal de 60 mmHg para até 560 mmHg, um aumento de mais de 800%. Esse efeito altamente benéfico da terapia com oxigênio na hipóxia de difusão é demonstrado na Figura 42-8, que mostra que o sangue pulmonar, nesse paciente com edema pulmonar, capta oxigênio três a quatro vezes mais rapidamente do que ocorreria sem terapia alguma.

Na *hipóxia causada por anemia, transporte anormal de oxigênio hemoglobínico, deficiência circulatória ou derivação fisiológica*, a terapia com oxigênio tem muito menos valor, porque o oxigênio normal já está disponível nos alvéolos. O problema é que um ou mais dos mecanismos de transporte do oxigênio dos pulmões para os

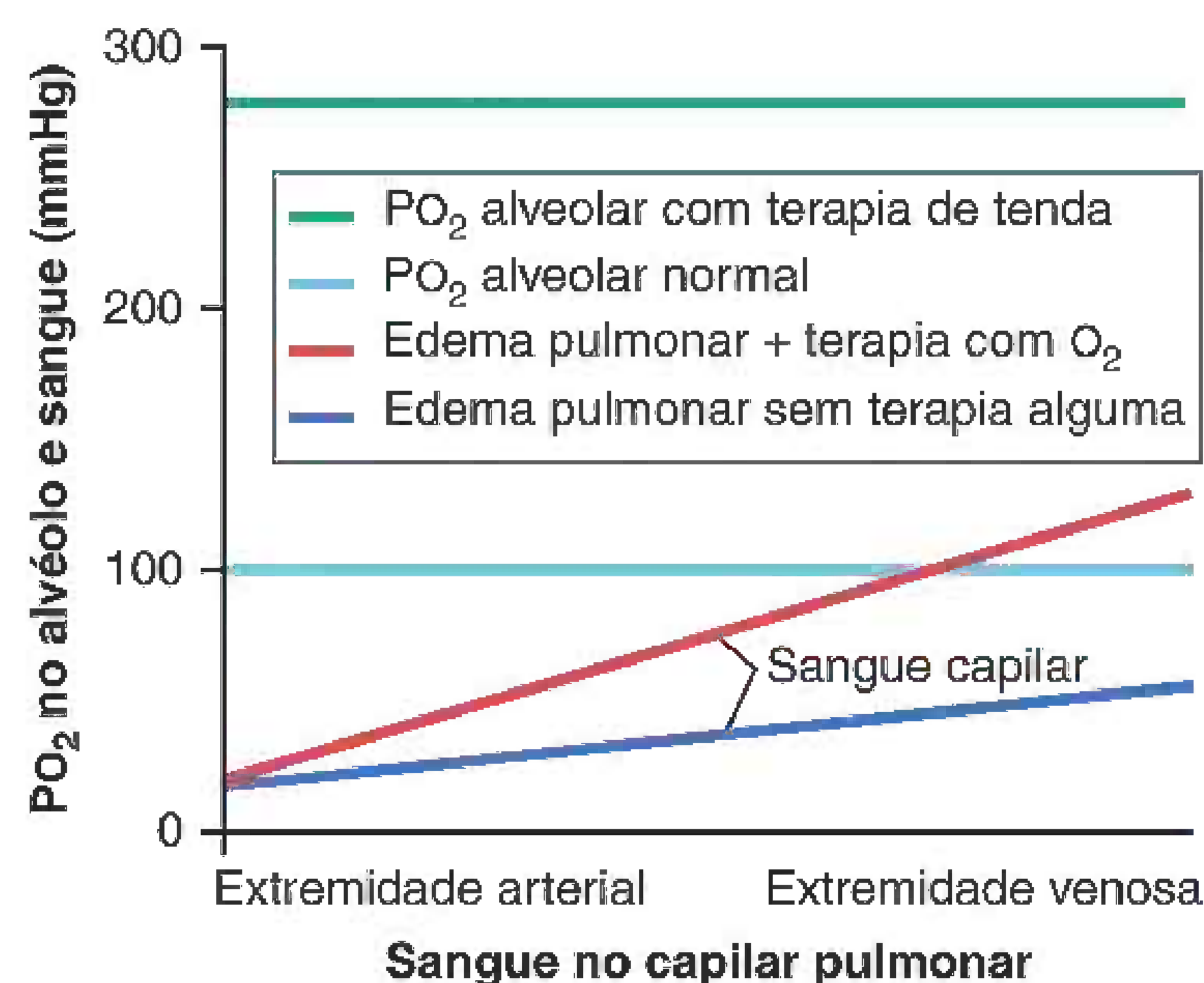



**Figura 42-8** Absorção de oxigênio para o sangue capilar pulmonar, na situação de edema pulmonar com e sem terapia com tenda de oxigênio.

tecidos estão deficientes. Mesmo assim, pequena quantidade de oxigênio, entre 7% e 30%, pode ser *transportada no estado dissolvido* pelo sangue, quando o oxigênio alveolar é aumentado ao máximo, mesmo que a quantidade transportada pela hemoglobina esteja bastante alterada. Essa pequena quantidade extra de oxigênio pode ser a diferença entre a vida e a morte.

Nos diferentes tipos *de hipóxia causada pelo uso inadequado de oxigênio pelos tecidos*, não existe anormalidade na captação do oxigênio pelos pulmões, tampouco no transporte para os tecidos. Em vez disso, o sistema enzimático de metabolização tecidual é simplesmente incapaz de usar o oxigênio que é fornecido. Portanto, a terapia com oxigênio não terá qualquer benefício mensurável.

## Cianose

O termo *cianose* significa pele com tonalidade azulada, o que é causado pela excessiva quantidade de hemoglobina desoxigenada nos vasos sanguíneos cutâneos, especialmente nos capilares. Essa hemoglobina desoxigenada tem intensa cor azul-purpúrea escura, que é transmitida para a pele.

Em geral, cianose definitiva aparece onde quer que o *sangue arterial* contenha mais de 5 gramas de hemoglobina desoxigenada em cada 100 mililitros de sangue. Uma pessoa com *anemia* quase nunca fica cianótica porque não existem 5 gramas de hemoglobina suficiente para ser desoxigenada em 100 mililitros de sangue arterial. De modo oposto, em pessoa com excesso de hemácias, como ocorre na *policitemia vera*, o excesso de hemoglobina disponível que pode ficar desoxigenada leva frequentemente à cianose, mesmo sob condições de outra forma normais.

## Hipercapnia — Excesso de Dióxido de Carbono nos Líquidos Corporais

Pode-se suspeitar, no primeiro momento, que qualquer condição respiratória que cause hipóxia também causaria hipercapnia. Entretanto, a hipercapnia geralmente ocorre em associação com hipóxia quando esta é causada por *hipoventilação* ou *deficiência circulatória*. As razões para isso são as seguintes.

A hipóxia, causada por *muito pouco oxigênio no ar*, *muito pouca hemoglobina* ou *envenenamento das enzimas oxidativas*, está relacionada apenas à disponibilidade do oxigênio ou ao uso do oxigênio pelos tecidos. Portanto, é prontamente compreensível que a hipercapnia *não* é concomitante nesses tipos de hipóxia.

Na hipóxia resultante de redução da difusão pela membrana pulmonar ou pelos tecidos em geral não ocorre hipercapnia séria concomitantemente, porque o dióxido de carbono se difunde 20 vezes mais rápido que o oxigênio. Caso a hipercapnia realmente ocorra, ela de imediato estimula a ventilação pulmonar, o que corrige a hipercapnia, mas não necessariamente a hipóxia.

Pelo contrário, na hipóxia causada por hipoventilação, a transferência de dióxido de carbono entre os alvéolos e a atmosfera está tão afetada quanto a transferência de oxigênio. A hipercapnia então ocorre juntamente com a hipóxia. E, na deficiência circulatória, o fluxo diminuído de sangue reduz a remoção de dióxido de carbono dos tecidos, resultando em hipercapnia tecidual além de hipóxia tecidual. Entretanto, a capacidade de transporte do sangue para o dióxido de carbono é três vezes maior do que para o oxigênio, de forma que a hipercapnia tecidual resultante é muito menor que a hipóxia tecidual.

Quando a $P_{CO_2}$ alveolar aumenta acima de 60 a 75 mmHg, a pessoa, de outra forma normal, respira tão rápida e profundamente quanto possível, e a "fome de ar", também chamada *dispneia*, passa a ser grave.

Caso a $P_{CO_2}$ aumente para 80 a 100 mmHg, a pessoa fica letárgica e algumas vezes até mesmo semicomatosa. Anestesia e morte podem resultar quando a $P_{CO_2}$ aumenta para 120 a 150 mmHg. Com esses altos níveis de $P_{CO_2}$, o excesso de dióxido de carbono começa a deprimir a respiração mais do que estimulá-la, causando assim um círculo vicioso: (1) mais dióxido de carbono, (2) maior redução da respiração, (3) dessa forma, mais dióxido de carbono e assim por diante — culminando rapidamente na morte respiratória.

## Dispneia

*Dispneia* significa angústia mental associada à incapacidade de ventilar suficientemente para satisfazer a demanda por ar. Um sinônimo comum é *fome de ar*.

Ao menos três fatores frequentemente estão envolvidos no desenvolvimento da sensação de dispneia. Eles são (1) anormalidade dos gases respiratórios nos líquidos corporais, especialmente a hipercapnia e, em menor extensão, a hipóxia; (2) a quantidade de trabalho que deve ser realizada pelos músculos respiratórios para prover ventilação adequada e (3) estado mental.

Uma pessoa torna-se muito dispneica especialmente pelo excesso de geração de dióxido de carbono nos líquidos corporais. Algumas vezes entretanto os níveis de dióxido

de carbono e oxigênio nos líquidos corporais são normais, mas para alcançar essa normalidade, a pessoa tem de respirar vigorosamente. Nesses casos, a atividade vigorosa dos músculos respiratórios frequentemente dá à pessoa à sensação de dispneia.

Finalmente, as funções respiratórias da pessoa podem ser normais e a dispneia ainda ser sentida por causa de estado mental anormal. Isto é chamado de *dispneia neurogênica* ou *dispneia emocional*. Por exemplo, qualquer um, momentaneamente, ao pensar no ato de respirar, pode, de forma súbita, começar a respirar pouco mais profundamente do que o normal, por causa da sensação leve de dispneia. Essa sensação é bastante aumentada nas pessoas que têm medo psicológico de não ser capazes de receber quantidade suficiente de ar, como o que ocorre quando elas entram em quartos pequenos ou cheios de gente.

## Respiração Artificial

**Ressuscitador.** Muitos tipos de ressuscitadores respiratórios estão disponíveis e cada um deles tem seus próprios princípios característicos de operação. O ressuscitador, mostrado na Figura 42-9*A*, consiste em um tanque que supre de oxigênio ou ar; em mecanismo para aplicar pressão positiva intermitente e, com algumas máquinas, também pressão negativa; e em máscara que se ajusta sobre a face do paciente ou dispositivo para conectar o equipamento a tubo endotraqueal. Esse aparelho força o ar pela máscara ou tubo endotraqueal até chegar aos pulmões do paciente durante o ciclo de pressão positiva do ressuscitador e, depois, em geral permite que o ar flua passivamente para fora dos pulmões durante o restante do ciclo.

Os primeiros ressuscitadores frequentemente causavam danos aos pulmões por causa da excessiva pressão positiva. O uso desses aparelhos durante certo tempo foi muito condenado. Entretanto, os ressuscitadores atuais têm limites ajustáveis de pressão positiva que são comumente colocados à pressão de 12 a 15 $cmH_2O$ para pulmões normais (mas, algumas vezes, muito maior para pulmões não complacentes).

**Tanque de Respiração ("Pulmão de Ferro").** A Figura 42-9*B* mostra o tanque de respiração com o corpo do paciente no interior do tanque e a cabeça protruindo por colar flexível mas impermeável. Na extremidade do tanque oposta à cabeça em diafragma de couro gerenciado por motor, move-se para a frente e para trás, com excursão suficiente para elevar ou abaixar a pressão no interior do tanque. Quando o diafragma se move para dentro, desenvolve-se pressão positiva ao redor do corpo e causa expiração; quando o diafragma se move para fora, a pressão negativa causa inspiração. Válvulas no respirador controlam as pressões positiva e negativa. Comumente, esses valores são ajustados de forma que a pressão negativa que produz a inspiração caia para −10 a −20 $cmH_2O$, e a pressão positiva se eleve para 0 a +5 $cmH_2O$.

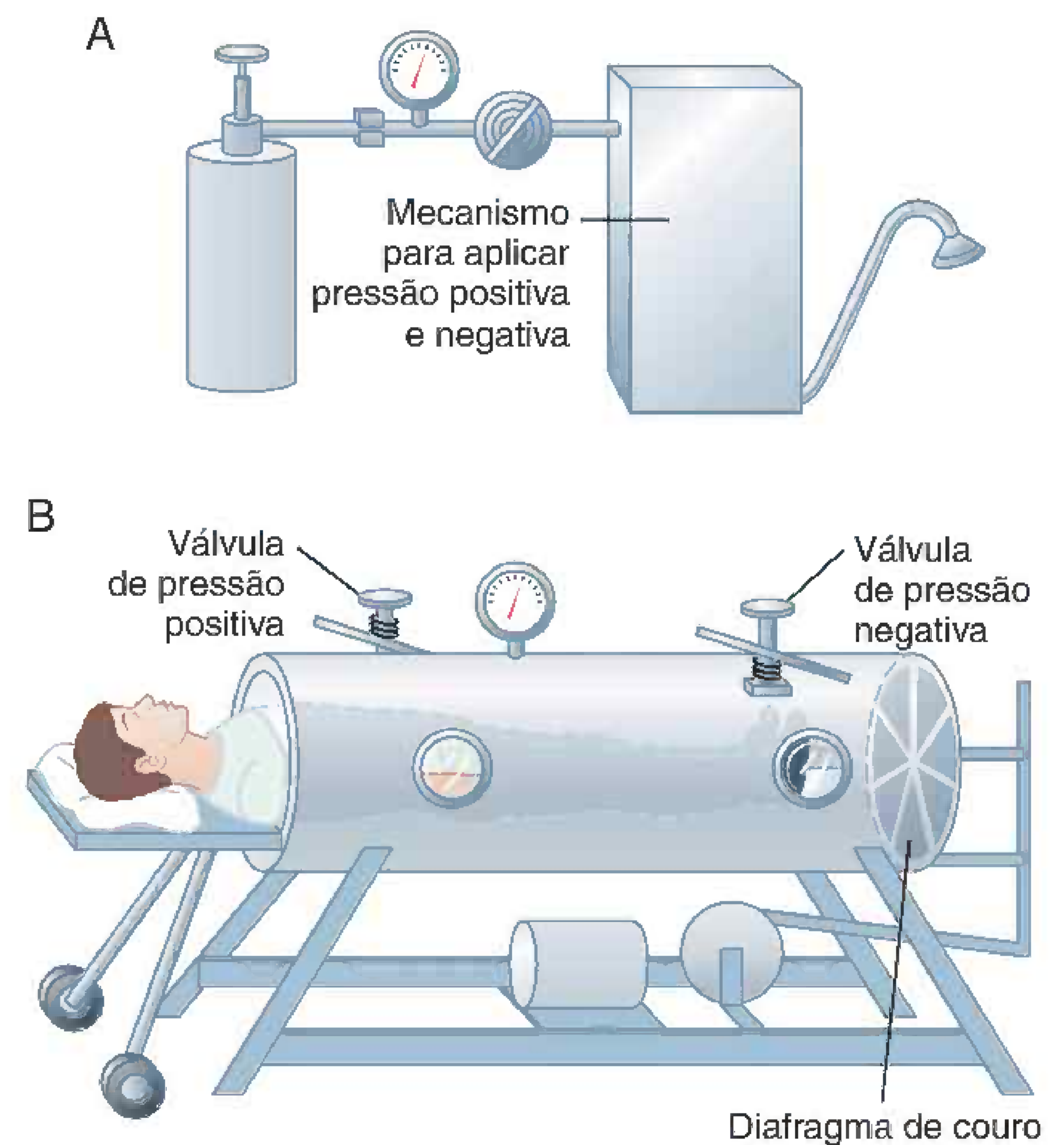



**Figura 42-9** *A*, Ressuscitador. *B*, Tanque de respiração.

**Efeito do Ressuscitador e do Tanque de Respiração no Retorno Venoso.** Quando o ar é forçado para dentro dos pulmões sob pressão positiva por ressuscitador, ou quando a pressão ao redor do corpo do paciente é *reduzida* pelo tanque de respiração, a pressão no interior dos pulmões fica maior que a pressão em qualquer parte do corpo. O fluxo sanguíneo das veias periféricas para o interior do tórax e do coração fica impedido. Como resultado, o uso excessivo de pressões positivas, tanto com o ressuscitador quanto com o tanque de respiração, pode reduzir o débito cardíaco — algumas vezes, para níveis letais. Por exemplo, exposição contínua por mais de alguns minutos a mais de 30 mmHg de pressão positiva nos pulmões pode causar a morte, por causa do retorno venoso inadequado ao coração.

## Referências

Albert R, Spiro S, Jett J: *Comprehensive Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby, 2002.

Barnes PJ: The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *J Clin Invest* 118:3546, 2008.

Cardoso WV: Molecular regulation of lung development. *Annu Rev Physiol* 63:471, 2001.

Casey KR, Cantillo KO, Brown LK: Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes, *Chest* 131:1936, 2007.

Eder W, Ege MJ, von Mutius E: The asthma epidemic, *N Engl J Med* 355:2226, 2006.

Herzog EL, Brody AR, Colby TV, et al: Knowns and unknowns of the alveolus, *Proc Am Thorac Soc* 5:778, 2008.

Knight DA, Holgate ST: The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 8:432, 2003.

McConnell AK, Romer LM: Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training. *Sports Med* 34:117, 2004.

Mühlfeld C, Rothen-Rutishauser B, Blank F, et al: Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294:L817, 2008.

Naureckas ET, Solway J: Clinical practice. *Mild asthma*. *N Engl J Med* 345:1257, 2001.

Ramanathan R: Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs, *Neonatology* 93:302, 2008.

Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V: Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside, *Proc Am Thorac Soc* 5:475, 2008.

Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR: Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 290:2301, 2003.

Soni N, Williams P: Positive pressure ventilation: what is the real cost? *Br J Anaesth* 101:446, 2008.

Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF: Molecular pathogenesis of emphysema, *J Clin Invest* 118:394, 2008.

Whitsett JA, Weaver TE: Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 347:2141, 2002.

Wills-Karp M, Ewart SL: Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified. *Nat Rev Genet* 5:376, 2004.

Wright JL, Cosio M, Churg A: Animal models of chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L1, 2008.

VIII

UNIDADE

# Fisiologia da Aviação, do Espaço Aéreo e do Mergulho em Alto Mar


**43.** Fisiologia da Aviação, das Altas Altitudes e da Espacial

**44.** Fisiologia de Mergulho Marítimo Profundo e Outras Condições Hiperbáricas

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 43

# Fisiologia da Aviação, das Altas Altitudes e da Fisiologia Espacial



À medida que os seres humanos ascenderam a altitudes cada vez mais altas, por meio da aviação, do alpinismo e de veículos espaciais, tornou-se progressivamente mais importante compreender os efeitos da altitude e das baixas pressões gasosas sobre o corpo humano. Este capítulo analisa esses problemas bem como as forças de aceleração, imponderabilidade e outros desafios para a homeostasia do corpo que ocorrem em altas altitudes e nos voos espaciais.

## Efeitos da Baixa Pressão de Oxigênio sobre o Corpo

**Pressões Barométricas em Diferentes Altitudes.** A Tabela 43-1 apresenta as *pressões barométricas* e *de oxigênio* em diferentes altitudes, mostrando que, ao nível do mar, a pressão barométrica é de 760 mmHg; a 3.000 metros, de apenas 523 mmHg; e a 15.000 metros, de 87 mmHg. Essa diminuição da pressão barométrica constitui a causa básica de todos os problemas de hipóxia na fisiologia das altas altitudes porque, à medida que a pressão barométrica diminui, a pressão parcial de oxigênio ($Po_2$) na atmosfera diminui proporcionalmente, permanecendo por todo o tempo ligeiramente abaixo de 21% da pressão barométrica total; a $Po_2$ ao nível do mar é cerca de 159 mmHg mas, a 15.000 metros, é de apenas 18 mmHg.

### $Po_2$ Alveolar em Diferentes Altitudes

**Dióxido de Carbono e Vapor d'Água Diminuem o Oxigênio Alveolar.** Mesmo em altas altitudes, o dióxido de carbono é excretado continuamente do sangue pulmonar para os alvéolos. Por sua vez, a água se vaporiza para o ar inspirado vindo das superfícies respiratórias. Esses dois gases diluem o oxigênio nos alvéolos, reduzindo assim a concentração de oxigênio. A pressão do vapor d'água, nos alvéolos permanece em 47 mmHg enquanto a temperatura corporal for normal, independentemente da altitude.

No caso do dióxido de carbono, durante a exposição às altitudes muito elevadas, a $Pco_2$ alveolar cai do valor a nível do mar, de 40 mmHg, para valores mais baixos. Na pessoa *aclimatada* que aumenta sua ventilação por cerca de cinco vezes, a $Pco_2$ cai para cerca de 7 mmHg, por causa da respiração aumentada.

Vejamos agora como as pressões desses dois gases afetam o oxigênio alveolar. Suponhamos, por exemplo, que a pressão barométrica caia do valor normal de 760 mmHg ao nível do mar para 253 mmHg, que é o valor usualmente medido no topo do monte Everest, a 8.848 metros. Como 47 mmHg devem ser de vapor d'água, restam apenas 206 mmHg para todos os outros gases. Na pessoa *aclimatada*, 7 mm dos 206 mmHg devem ser de dióxido de carbono, restando apenas 199 mmHg. Se não houvesse utilização do oxigênio pelo corpo, um quinto desses 199 mmHg seriam oxigênio e quatro quintos nitrogênio; isto é, a $Po_2$ nos alvéolos seria de 40 mmHg. Entretanto, parte desse oxigênio alveolar restante está, continuamente sendo absorvida pelo sangue, deixando cerca de 35 mmHg de pressão de oxigênio nos alvéolos. No topo do monte Everest, apenas as pessoas mais bem aclimatadas são capazes, com dificuldade, de sobreviver respirando ar. Mas, o efeito é muito diferente quando a pessoa está respirando oxigênio puro, conforme veremos nas discussões a seguir.

**$Po_2$ Alveolar em Diferentes Altitudes.** A quinta coluna da Tabela 43-1 mostra as $Po_2$ aproximadas nos alvéolos em diferentes altitudes, quando se está respirando ar, na pessoa *não aclimatada* e na *aclimatada*. Ao nível do mar, a $Po_2$ alveolar é de 104 mmHg; na altitude de 6.096 metros, ela cai para cerca de 40 mmHg na pessoa não aclimatada mas para apenas 53 mmHg na aclimatada. A diferença entre esses dois casos é que a ventilação alveolar aumenta muito mais na pessoa aclimatada do que na pessoa não aclimatada, como discutiremos adiante.

**Saturação da Hemoglobina com Oxigênio em Diferentes Altitudes.** A Figura 43-1 mostra a saturação de oxigênio do sangue arterial em diferentes altitudes, enquanto a pessoa respira ar ou enquanto respira oxigênio. Até altitude de cerca de 3.048 metros, mesmo quando

**Tabela 43-1** Efeitos da Exposição Aguda a Baixas Pressões Atmosféricas sobre as Concentrações no Gás Alveolar e na Saturação de Oxigênio Arterial*

| | | | Respirando Ar | | | Respirando Oxigênio Puro | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Altitude (m/pés)** | **Pressão Barométrica (mmHg)** | **$Po_2$ no Ar (mmHg)** | **$Pco_2$ nos Alvéolos (mmHg)** | **$Po_2$ nos Alvéolos (mmHg)** | **Saturação de Oxigênio Arterial (%)** | **$Pco_2$ nos Alvéolos (mmHg)** | **$Po_2$ nos Alvéolos (mmHg)** | **Saturação de Oxigênio Arterial (%)** |
| 0 | 760 | 159 | 40 (40) | 104 (104) | 97 (97) | 40 | 673 | 100 |
| 3.050/10.000 | 523 | 110 | 36 (23) | 67 (77) | 90 (92) | 40 | 436 | 100 |
| 6.100/20.000 | 349 | 73 | 24 (10) | 40 (53) | 73 (85) | 40 | 262 | 100 |
| 9.150/30.000 | 226 | 47 | 24 (7) | 18 (30) | 24 (38) | 40 | 139 | 99 |
| 12.200/40.000 | 141 | 29 | | | | 36 | 58 | 84 |
| 15.250/50.000 | 87 | 18 | | | | 24 | 16 | 15 |

*Os números, entre parênteses se referem a valores aclimatizados.

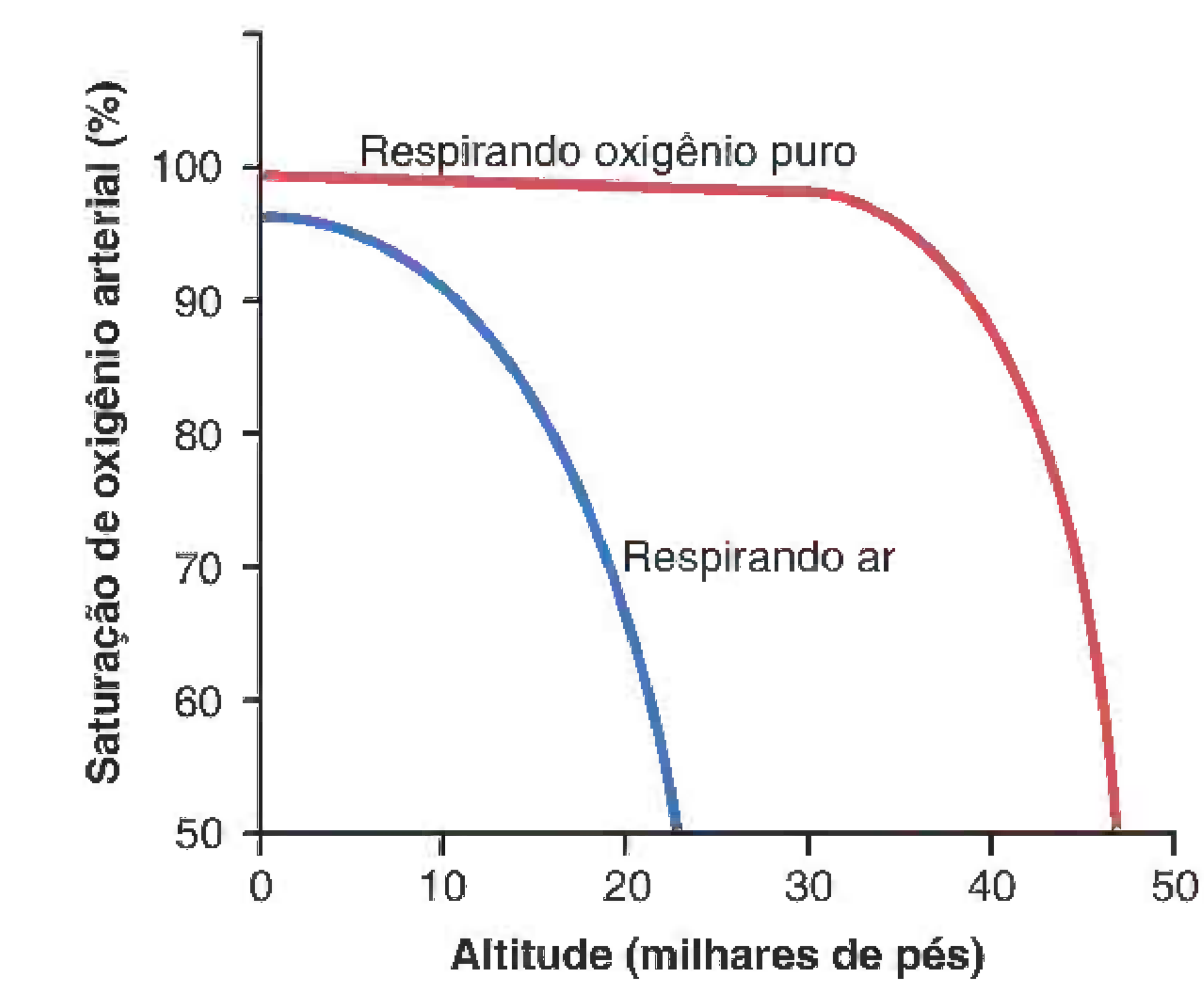



**Figura 43-1** Efeito das altas altitudes sobre a saturação de oxigênio arterial quando se respira ar e quando se respira oxigênio puro.

é respirado ar, a saturação de oxigênio arterial permanece pelo menos em 90%. Acima de 3.048 metros, a saturação de oxigênio arterial cai rapidamente conforme mostrado pela curva azul da figura, até ficar ligeiramente abaixo de 70% a 6.096 metros, e muito menos em altitudes ainda mais altas.

## O Efeito de Respirar Oxigênio Puro sobre a $Po_2$ Alveolar em Diferentes Altitudes

Quando a pessoa respira oxigênio puro em vez de ar, a maior parte do espaço nos alvéolos, antes ocupado por nitrogênio, é ocupado por oxigênio. A 9.144 metros, um aviador poderia ter $Po_2$ alveolar tão alta quanto 139 mmHg, em lugar dos 18 mmHg quando respira ar (Tabela 43-1).

A curva vermelha da Figura 43-1 mostra a saturação de oxigênio da hemoglobina do sangue arterial em diferentes altitudes, enquanto se está respirando oxigênio puro. Observe que a saturação permanece acima de 90% até que o aviador ascenda a cerca de 11.887 metros; a seguir, ela cai rapidamente para cerca de 50%, em torno de 14.325 metros.

## O Efeito de "Teto" Quando se Respira Ar e Quando se Respira Oxigênio em Aeroplano não Pressurizado

Comparando-se as duas curvas de saturação de oxigênio do sangue arterial na Figura 43-1, observa-se que aviador respirando oxigênio puro em aeroplano não pressurizado pode ascender a altitudes muito mais altas do que alguém respirando ar. Por exemplo, a saturação arterial a 14.325 metros, quando se está respirando oxigênio, é cerca de 50% e é equivalente à saturação de oxigênio arterial a 7.010 metros, quando se está respirando ar. Além disso, como a pessoa não aclimatada geralmente pode permanecer consciente até que a saturação de oxigênio arterial caia a 50% durante curtos tempos de exposição, o teto para o aviador em aeroplano não pressurizado, quando respira ar, é cerca de 7.010 metros, e quando respira oxigênio puro é cerca de 14.325 metros, contanto que o equipamento de fornecimento de oxigênio opere perfeitamente.

## Efeitos Agudos da Hipóxia

Alguns dos efeitos agudos importantes da hipóxia na pessoa não aclimatada respirando ar, começando na altitude de cerca de 3.657 metros, são sonolência, lassidão, fadiga mental e muscular, algumas vezes dor de cabeça, ocasionalmente náusea e às vezes, euforia. Esses efeitos progridem para o estágio de abalos musculares ou convulsões, acima de 5.486 metros, e terminam, acima de 7.010 metros, na pessoa não aclimatada, em coma, seguido logo depois pela morte.

Um dos efeitos mais importantes da hipóxia é a proficiência mental diminuída, que dificulta o julgamento, a memória e os movimentos motores individualizados. Por exemplo, se aviador não aclimatado permanecer a 4.572 metros durante 1 hora, a proficiência mental em geral cai para cerca de 50% do normal, e depois de 18 horas neste nível ela cai para cerca de 20% do normal.

## Aclimatação à Baixa $Po_2$

Pessoa que permaneça em altas altitudes durante dias, semanas ou anos fica cada vez mais *aclimatada* à baixa $Po_2$, assim isso causa menos efeitos deletérios ao corpo e torna possível que a pessoa trabalhe mais intensamente, sem efeitos hipóxicos, ou ascenda a altitudes ainda maiores.

Os principais meios pelos quais a aclimatação ocorre são (1) grande aumento da ventilação pulmonar, (2) número aumentado de hemácias, (3) aumento da capacidade de difusão dos pulmões, (4) vascularidade aumentada dos tecidos periféricos e (5) capacidade aumentada das células teciduais usarem oxigênio, apesar da baixa $Po_2$.

**Ventilação Pulmonar Aumentada — O Papel dos Quimiorreceptores Arteriais.** A exposição imediata à baixa $Po_2$ estimula os quimiorreceptores arteriais, e isso aumenta a ventilação alveolar para o máximo de cerca de 1,65 vez o normal. Por essa razão, a compensação ocorre, dentro de segundos, para a alta altitude, e ela isoladamente possibilita à pessoa ascender vários milhares de metros mais alto do que seria possível sem a ventilação aumentada. A seguir, se a pessoa permanecer em altitude muito alta durante vários dias, os quimiorreceptores aumentam a ventilação ainda mais, até cerca de cinco vezes o normal.

O aumento imediato da ventilação pulmonar com a subida para altas altitudes expele grandes quantidades de dióxido de carbono, reduzindo a $Pco_2$ e aumentando o pH dos líquidos corporais. Essas alterações *inibem* o centro respiratório do tronco cerebral e, desse modo, *se opõem ao efeito da baixa $Po_2$ de estimular a respiração, por intermédio dos quimiorreceptores arteriais periféricos nos corpos carotídeos e aórticos*. Contudo, durante os 2 a 5 dias subsequentes essa inibição desaparece gradualmente, permitindo que o centro respiratório responda, com força completa ao estímulo dos quimiorreceptores periféricos pela hipóxia, e a ventilação aumenta para cerca de cinco vezes o normal.

Admite-se que a causa dessa inibição, que desaparece gradativamente, seja em grande parte a redução da concentração de íon bicarbonato no líquido cefalorraquidiano, bem como nos tecidos cerebrais. Isso, por sua vez, diminui o pH nos líquidos que circundam os neurônios quimiossensíveis do centro respiratório, aumentando assim a atividade estimuladora respiratória do centro.

Mecanismo importante para a diminuição gradual da concentração de bicarbonato é a compensação pelos rins da alcalose respiratória, como discutido no Capítulo 30. Os rins respondem à $Pco_2$ aumentada reduzindo a secreção de íon hidrogênio e aumentando a excreção de bicarbonato. Essa compensação metabólica da alcalose respiratória reduz gradualmente a concentração de bicarbonato e do pH plasmático e líquido cefalorraquidiano em direção aos valores normais e remove parte do efeito inibitório, sobre a respiração, da baixa concentração de íon hidrogênio. Assim, os centros respiratórios respondem muito mais ao estímulo dos quimiorreceptores periféricos causado pela hipóxia depois que os rins compensam a alcalose.

**Aumento nas Hemácias e na Concentração de Hemoglobina durante a Aclimatação.** Conforme discutido no Capítulo 32, a hipóxia é o principal estímulo para causar aumento da produção de hemácias. Ordinariamente, quando a pessoa permanece exposta a baixo oxigênio durante semanas seguidas, o hematócrito se eleva lentamente do valor normal de 40 a 45 para média de cerca de 60, com aumento médio da concentração de hemoglobina do sangue total do normal de 15 g/dL para cerca de 20 g/dL.

Além disso, o volume sanguíneo também aumenta muitas vezes, por 20% a 30%, e esse aumento, multiplicado pela concentração aumentada de hemoglobina sanguínea, produz aumento da hemoglobina corporal total por 50% ou mais.

**Capacidade de Difusão Aumentada após a Aclimatação.** A capacidade de difusão normal do oxigênio através da membrana pulmonar é cerca de 21 mL/mmHg, e essa capacidade de difusão pode aumentar por até o triplo, durante o exercício. Aumento semelhante da capacidade de difusão ocorre nas altas altitudes.

Parte do aumento resulta do volume sanguíneo capilar pulmonar aumentado, o que expande os capilares e aumenta a área de superfície através da qual o oxigênio pode se difundir para o sangue. Outra parte resulta do aumento do volume de ar pulmonar, que expande ainda mais a área de superfície da interface alveolocapilar. A parte final resulta do aumento da pressão arterial pulmonar; isso força o sangue para o maior número de capilares alveolares do que normalmente — em especial nas partes superiores dos pulmões, que são pouco perfundidas nas condições usuais.

**Alterações no Sistema Circulatório Periférico durante a Aclimatação — Capilaridade Tecidual Aumentada.** O débito cardíaco frequentemente aumenta em até 30% imediatamente após a pessoa ascender para altas altitudes mas, a seguir, diminui de volta ao normal *ao longo de período de semanas à medida que o hematócrito sanguíneo aumenta,* de modo que a quantidade de oxigênio transportada para os tecidos periféricos permanece aproximadamente normal.

Outra adaptação circulatória é o *aumento do número de capilares circulatórios sistêmicos* nos tecidos não pulmonares, o que é chamado de *capilaridade tecidual aumentada* (ou *angiogênese*). Isso ocorre especialmente em animais nascidos e criados em altas altitudes, porém menos em animais que, ao longo da vida, são expostos às altas altitudes.

Nos tecidos ativos, expostos a hipóxia crônica, o aumento da capilaridade é especialmente acentuado. Por exemplo, a densidade capilar, no músculo ventricular direito aumenta acentuadamente em virtude dos efeitos combinados da hipóxia e da excessiva carga de trabalho

sobre o ventrículo direito, causada pela hipertensão pulmonar nas altas altitudes.

**Aclimatação Celular.** Em animais nativos de altitudes de 3.962 metros a 5.181 metros, as mitocôndrias, nas células, e os sistemas enzimáticos oxidativos celulares são ligeiramente mais abundantes do que em habitantes de regiões ao nível do mar. Portanto, presume-se que as células teciduais dos seres humanos aclimatados às altas altitudes também podem usar oxigênio mais eficientemente do que as suas contrapartes do nível do mar.

## Aclimatação Natural dos Seres Humanos Nativos Que Vivem em Altas Altitudes

Muitos seres humanos nativos dos Andes e do Himalaia vivem em altitudes acima de 3.962 metros — um grupo, nos Andes peruanos, vive em altitude de 5.334 metros e trabalha em mina na altitude de 5.791 metros. Muitos desses nativos nasceram nessas altitudes e ali vivem por todas as suas vidas. Em todos os aspectos da aclimatação, os nativos são superiores até aos mais bem aclimatados, naturais de baixas altitudes, mesmo que estes últimos também possam ter vivido em altas altitudes durante 10 anos ou mais. A aclimatação dos nativos começa na infância. O tamanho do tórax, em especial, é muito aumentado, enquanto o tamanho do corpo é menor, dando alta proporção de capacidade ventilatória à massa corporal. Além disso, seu coração, que desde o nascimento bombeia quantidades extras de débito cardíaco, é consideravelmente maior que o coração dos naturais de baixas altitudes.

A distribuição de oxigênio pelo sangue aos tecidos também é muito facilitada nesses nativos. Por exemplo, a Figura 43-2 mostra curvas de dissociação do oxigênio-hemoglobina nos nativos que vivem a nível do mar e suas contrapartes que habitam a 4.572 metros. Observe que a

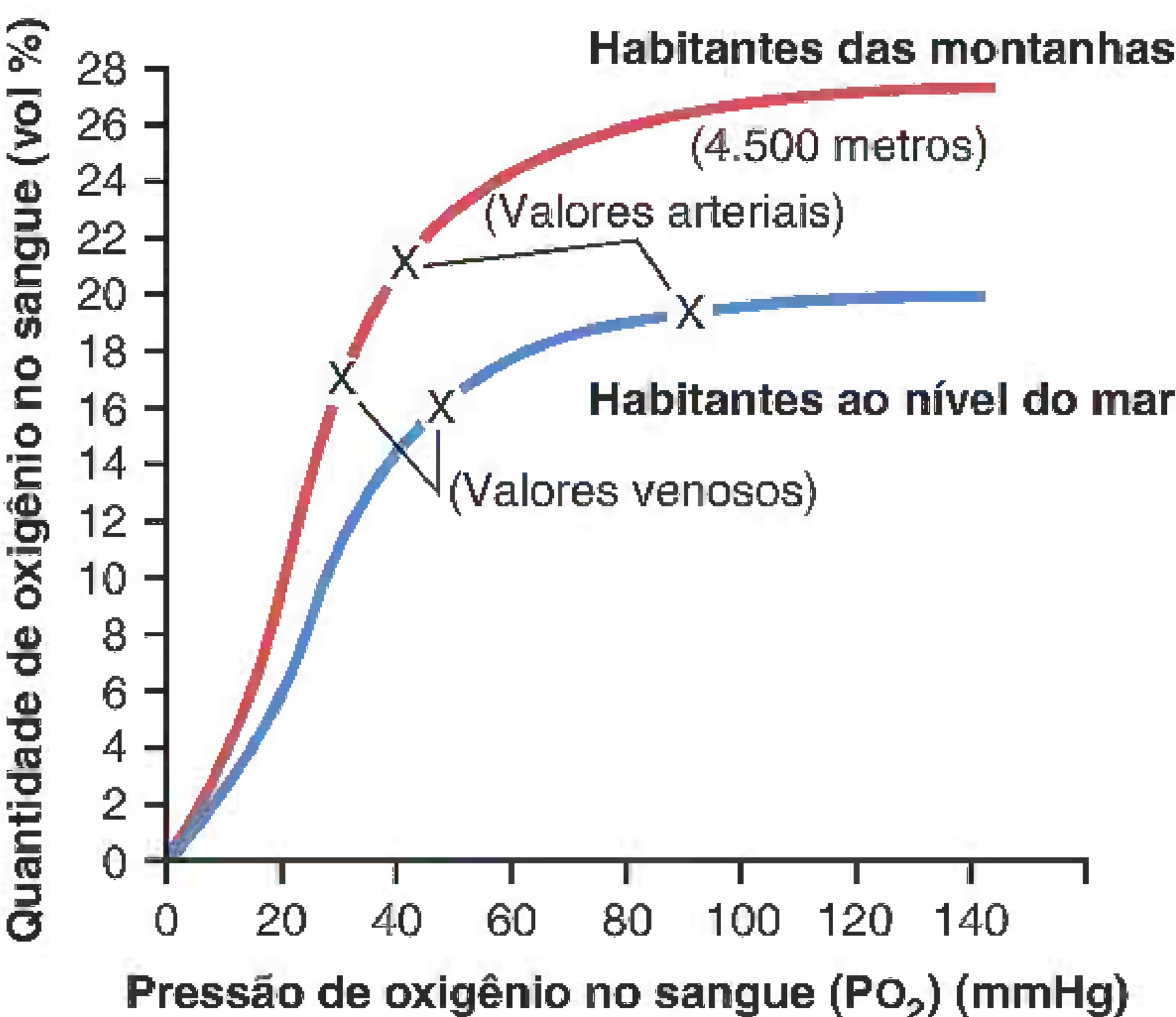



**Figura 43-2** Curvas de dissociação de oxigênio-hemoglobina no sangue de residentes em altas altitudes (*curva vermelha*) e residentes a nível do mar (*curva azul*), mostrando os respectivos níveis de $Po_2$ arterial e venosa e conteúdo de oxigênio, conforme registrados nos seus ambientes naturais. (Dados de Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life at High Altitudes, 1966.)

$Po_2$ do oxigênio arterial nos nativos de altas altitudes é de apenas 40 mmHg mas, em virtude da maior quantidade de hemoglobina, a quantidade de oxigênio no seu sangue arterial é maior que a no sangue dos nativos em altitudes mais baixas. Observe também que a $Po_2$ venosa nos nativos das altas altitudes é apenas 15 mmHg menor que a $Po_2$ venosa dos habitantes de baixas altitudes, apesar da $Po_2$ arterial muito baixa, indicando que o transporte de oxigênio para os tecidos é extraordinariamente eficiente nos nativos das altas altitudes, naturalmente aclimatados.

## Capacidade de Trabalho Reduzida nas Altas Altitudes e o Efeito Positivo da Aclimatação

Além da depressão mental causada pela hipóxia, como discutido anteriormente, a capacidade de trabalho de todos os músculos fica bastante diminuída na hipóxia. Isso inclui não apenas o músculo esquelético, mas também o músculo cardíaco.

Em geral, a capacidade de trabalho é reduzida na proporção direta à diminuição da intensidade máxima de captação de oxigênio que o corpo é capaz de realizar.

Para dar ideia da importância da aclimatação no aumento da capacidade de trabalho, consideremos as grandes diferenças nas capacidades de trabalho, sob forma de porcentagem do normal, para pessoas não aclimatadas e aclimatadas, na altitude de 5.181 metros:

| | Capacidade de trabalho (porcentagem do normal) |
|---|---|
| Não aclimatadas | 50 |
| Aclimatadas durante 2 meses | 68 |
| Nativos vivendo a 4.023 metros mas trabalhando a 5.181 metros | 87 |

Assim, as pessoas naturalmente aclimatadas são capazes de realizar um trabalho diário, mesmo nas altas altitudes, quase igual ao de um habitante de baixas altitudes ao nível do mar; os habitantes de baixas altitudes bem aclimatados quase nunca são capazes de alcançar este resultado.

## Doença Aguda das Montanhas e Edema Pulmonar das Altas Altitudes

Pequena porcentagem das pessoas que sobem muito rapidamente para grandes altitudes fica agudamente doente e pode morrer se não receber oxigênio ou for removida para altitude mais baixa. A doença começa de algumas horas a cerca de 2 dias após a subida. Dois eventos ocorrem com frequência:

1. *Edema cerebral agudo.* Admite-se que resulte da dilatação local dos vasos sanguíneos cerebrais causada pela hipóxia. A dilatação das arteríolas aumenta o fluxo sanguíneo pelos capilares, aumentando assim a pressão capilar, o que por sua vez faz extravasar líquido para os tecidos cerebrais. O edema cerebral pode então levar à desorientação grave e a outros efeitos relacionados à disfunção cerebral.

2. *Edema pulmonar agudo.* Sua causa ainda é desconhecida, mas uma explicação é a seguinte: a hipóxia grave faz as arteríolas pulmonares constringirem-se poderosamente mas a constrição é muito maior em algumas partes dos pulmões do que em outras, de modo que cada vez uma maior parte do fluxo sanguíneo pulmonar é forçada a passar por número cada vez menor de vasos pulmonares ainda não contraídos. O resultado postulado é que a pressão capilar nessas áreas dos pulmões fica especialmente alta, ocorrendo edema local. A extensão do processo progressivo para mais áreas dos pulmões leva a edema pulmonar disseminado e à disfunção pulmonar grave, o que pode ser letal. Permitir que a pessoa respire oxigênio geralmente reverte o processo dentro de horas.

### Doença Crônica das Montanhas

Ocasionalmente, a pessoa que permaneça em altas altitudes durante tempo demasiado longo desenvolve a *doença crônica das montanhas*, em que ocorrem os seguintes efeitos: (1) a massa de hemácias e o hematócrito ficam excepcionalmente elevados, (2) a pressão arterial pulmonar torna-se mais elevada ainda do que a elevação normal que ocorre durante a aclimatação, (3) o lado direito do coração fica muito aumentado, (4) a pressão arterial periférica começa a cair, (5) segue-se insuficiência cardíaca congestiva e (6) a morte segue, frequentemente, a menos que a pessoa seja removida para altitude mais baixa.

As causas dessa sequência de eventos provavelmente são tríplices. Em primeiro lugar, a massa de hemácias fica tão grande que a viscosidade sanguínea aumenta por várias vezes; essa viscosidade aumentada tende a *diminuir* o fluxo sanguíneo tecidual de tal modo que o fornecimento de oxigênio também começa a diminuir. Segundo, as arteríolas pulmonares entram em vasoconstrição por causa da hipóxia pulmonar. Isso resulta do efeito constritor vascular hipóxico, que normalmente opera para desviar sangue dos alvéolos pouco oxigenados para os muito oxigenados, como explicado no Capítulo 38. Mas, como *todos* os alvéolos agora estão no estado de pouco oxigênio, todas as arteríolas são contraídas, a pressão arterial pulmonar se eleva excessivamente e o lado direito do coração se mostra insuficiente. Terceiro, o espasmo arterioloalveolar desvia grande parte do fluxo sanguíneo para vasos pulmonares não alveolares, causando assim excesso de fluxo sanguíneo de derivação pulmonar nos locais onde o sangue é pouco oxigenado; isso agrava ainda mais o problema. A maioria dessas pessoas se recupera dentro de dias ou semanas, quando são removidas para altitude mais baixa.

## Efeitos das Forças de Aceleração sobre o Corpo em Fisiologia Aeroespacial

Em virtude das alterações rápidas da velocidade e da direção do movimento, em aeroplanos ou naves espaciais, diversos tipos de forças de aceleração afetam o corpo durante o voo. No começo do voo, ocorre aceleração linear simples; ao término do voo, desaceleração; e a cada vez que o veículo faz uma curva, aceleração centrífuga.

### Forças de Aceleração Centrífuga

Quando o aeroplano faz uma curva, a força de aceleração centrífuga é determinada pela seguinte relação:

$$f = \frac{mv^2}{r}$$

na qual $f$ é a força aceleradora centrífuga, $m$ é a massa do objeto, $v$ é a velocidade de viagem e $r$ é o raio de curvatura da curva. Por essa fórmula, é óbvio que à medida que a velocidade aumenta a *força de aceleração centrífuga aumenta na proporção do quadrado da velocidade.* Também é óbvio que a força de aceleração é *diretamente proporcional à intensidade da curva* (*quanto menor o raio, mais intensa a curvatura*).

**Medida da Força de Aceleração — "G".** Quando o aviador está simplesmente sentado no seu assento, a força com a qual ele está fazendo pressão contra o assento resulta da tração da gravidade e é igual a seu peso. A intensidade dessa força é dita +1 G porque é igual à tração da gravidade. Se a força com que ele pressiona contra o assento ficar cinco vezes o seu peso normal durante a recuperação de um mergulho, a força que atua sobre o assento é dita +5 G.

Se o aeroplano fizer *loop* externo, de modo que a pessoa seja mantida presa pelo seu cinto de segurança, *G negativa* é aplicada ao seu corpo; se a força com a qual ela é retida pelo seu cinto for igual ao peso do seu corpo, a força negativa é −1 G.

### Efeitos da Força de Aceleração Centrífuga sobre o Corpo — (G Positiva)

**Efeitos sobre o Sistema Circulatório.** O efeito mais importante, da aceleração centrífuga é sobre o sistema circulatório, porque o sangue é móvel e pode ser deslocado pelas forças centrífugas.

Quando o aviador é submetido a *G positiva*, o sangue é centrifugado em direção à parte mais inferior do corpo. Assim, se a força aceleradora centrífuga for +5 G e a pessoa estiver uma posição em pé imobilizada, a pressão nas veias dos pés fica bastante aumentada (para cerca de 450 mmHg). Na posição sentada, a pressão passa a ser aproximadamente de 300 mmHg. E, à medida que a pressão nos vasos da parte inferior do corpo aumenta, esses vasos se dilatam passivamente, de modo que parte importante do sangue, da região superior do corpo, é deslocada para os vasos inferiores. Uma vez que o coração não pode bombear a não ser que o sangue retorne a ele, quanto maior a quantidade de sangue "acumulada" dessa maneira, na parte inferior do corpo, menor a quantidade disponível para o débito cardíaco.

A Figura 43-3 mostra as alterações nas pressões arteriais sistólica e diastólica (curvas superior e inferior, respectivamente) na parte superior do corpo, quando força aceleradora centrífuga de +3,3 G é aplicada subitamente à pessoa sentada. Observe que ambas as pressões caem abaixo de 22 mmHg durante os primeiros segundos depois que a aceleração começa, mas a seguir retornam para pressão sistólica de cerca de 55 mmHg e pressão diastólica de 20 mmHg, dentro de outros 10 a 15 segundos. Essa recuperação secundária é causada principalmente pela ativação dos reflexos barorreceptores.

Aceleração maior que 4 a 6 G causa "escurecimento" da visão, dentro de alguns segundos, e inconsciência logo depois. Se esse grande grau de aceleração continuar, a pessoa morrerá.

**Efeitos sobre as Vértebras.** Forças de aceleração extremamente altas durante apenas fração de segundo podem fraturar as vértebras. O grau de aceleração positiva que a pessoa média é capaz de suportar na posição sentada, antes que ocorra fratura vertebral, é cerca de 20 G.

**G Negativa.** Os efeitos da G negativa sobre o corpo são em condições agudas, menos drásticos porém com possibilidade de serem permanentemente mais lesivos do que os efeitos da G positiva. O aviador é capaz, geralmente, de passar por *loops* externos até forças de aceleração negativa de –4 a –5 G sem causar dano permanente, embora cause intensa hiperemia momentânea da cabeça. Ocasionalmente, perturbações psicóticas durando de 15 a 20 minutos, ocorrem como resultado de edema cerebral.

Ocasionalmente, forças G negativas podem ser tão grandes (p. ex., –20 G,) e a centrifugação do sangue para a cabeça é tão grande que a pressão arterial cerebral alcança 300 a 400 mmHg, algumas vezes fazendo com que se rompam pequenos vasos na superfície da cabeça e no cérebro. Entretanto, os vasos no interior do crânio mostram menos tendência a se romper do que seria esperado, pela seguinte razão: o líquido cefalorraquidiano é centrifugado em direção à cabeça, ao mesmo tempo em que o sangue é centrifugado em direção aos vasos cranianos, e a pressão bastante aumentada do líquido cefalorraquidiano atua como acolchoamento amortecedor no lado de fora do cérebro para prevenir ruptura vascular intracerebral.

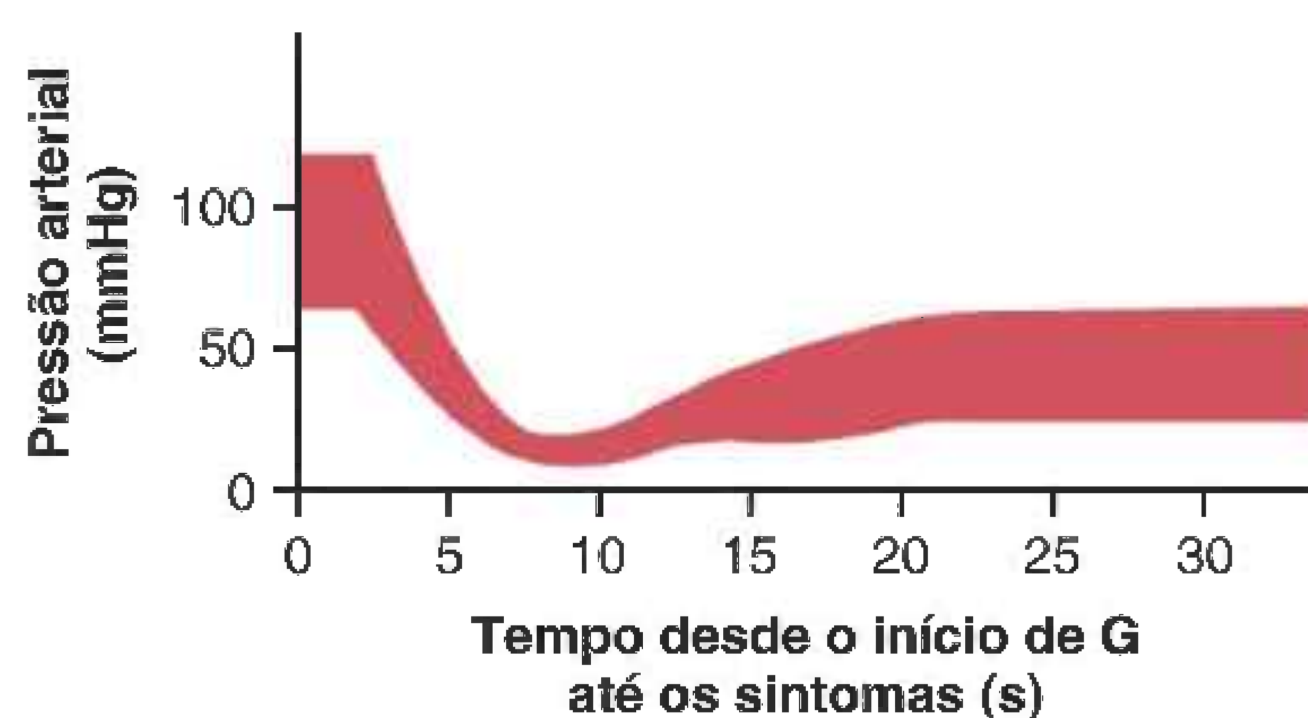



**Figura 43-3** Alterações das pressões arteriais sistólica (*parte superior da curva*) e diastólica (*parte inferior da curva*) após exposição abrupta e continuada de uma pessoa sentada a força aceleradora de cima para baixo de 3,3 G. (Dados de Martin EE, Henry JP: Effects of time and temperature upon tolerance to positive acceleration. J Aviation Med 22:382, 1951.)

Uma vez que os olhos não são protegidos pelo crânio, intensa hiperemia ocorre durante forte G negativa. Como resultado, os olhos muitas vezes ficam cegos temporariamente pelo "avermelhamento" dos campos visuais.

**Proteção do Corpo Contra Forças de Aceleração Centrífuga.** Procedimentos e aparelhos específicos foram desenvolvidos para proteger os aviadores contra o colapso circulatório que poderia ocorrer durante a G positiva. Primeiro, se o aviador contrair seus músculos abdominais até grau extremo e inclinar-se para a frente, para comprimir o abdome, parte do acúmulo de sangue nos grandes vasos do abdome pode ser evitada, retardando o início do desfalecimento. Também foram desenvolvidas vestes especiais "anti-G" para impedir o acúmulo de sangue no abdome inferior e nas pernas. A mais simples delas aplica pressão positiva nas pernas e no abdome, inflando bolsas compressivas à medida que a G aumenta. Teoricamente, piloto submerso em tanque ou com roupa d'água poderia ter pouco efeito das forças G sobre a circulação, porque as pressões desenvolvidas na água atuando do lado de fora do corpo, durante a aceleração centrífuga balanceariam quase exatamente as forças que atuam no corpo. Entretanto, a presença de ar nos pulmões ainda faria com que ocorresse deslocamento do coração, dos tecidos pulmonares e do diafragma para posições gravemente anormais, apesar da submersão na água. Por essas razões, mesmo se esse procedimento fosse usado o limite de segurança quase certamente ainda seria menor que 10 G.

## Efeitos de Forças de Aceleração Linear sobre o Corpo

**Forças de Aceleração em Viagem Espacial.** Diferentemente do aeroplano, a nave espacial não é capaz de fazer curvas rápidas; portanto, a aceleração centrífuga é de pequena importância, exceto quando a nave espacial entra em giros anormais. Entretanto a aceleração no lançamento e a desaceleração na aterrissagem podem ser tremendas; ambas são tipos de *acelerações lineares* positiva e negativa.

A Figura 43-4 mostra o perfil aproximado da aceleração, durante o lançamento, de espaçonave de três estágios, demonstrando que o impulsor do primeiro estágio causa aceleração tão alta quanto 9 G, e o impulsor do segundo estágio, tão alta quanto 8 G. Na posição em pé, o corpo humano não seria capaz de resistir a tanta aceleração, mas em posição semideitada *transversal ao eixo de aceleração*, essa quantidade de aceleração pode ser suportada com facilidade, apesar do fato de as forças de aceleração continuarem às vezes durante vários minutos. Portanto, vemos a razão dos assentos reclinados usados pelos astronautas.

Problemas também ocorrem durante a desaceleração quando a espaçonave reentra na atmosfera. Pessoa viajando a Mach 1 (a velocidade do som e dos aeroplanos rápidos) pode ser desacelerada, com segurança, por distância de cerca de 193 metros, enquanto pessoa viajando com velocidade de Mach 100 (velocidade possível em via-

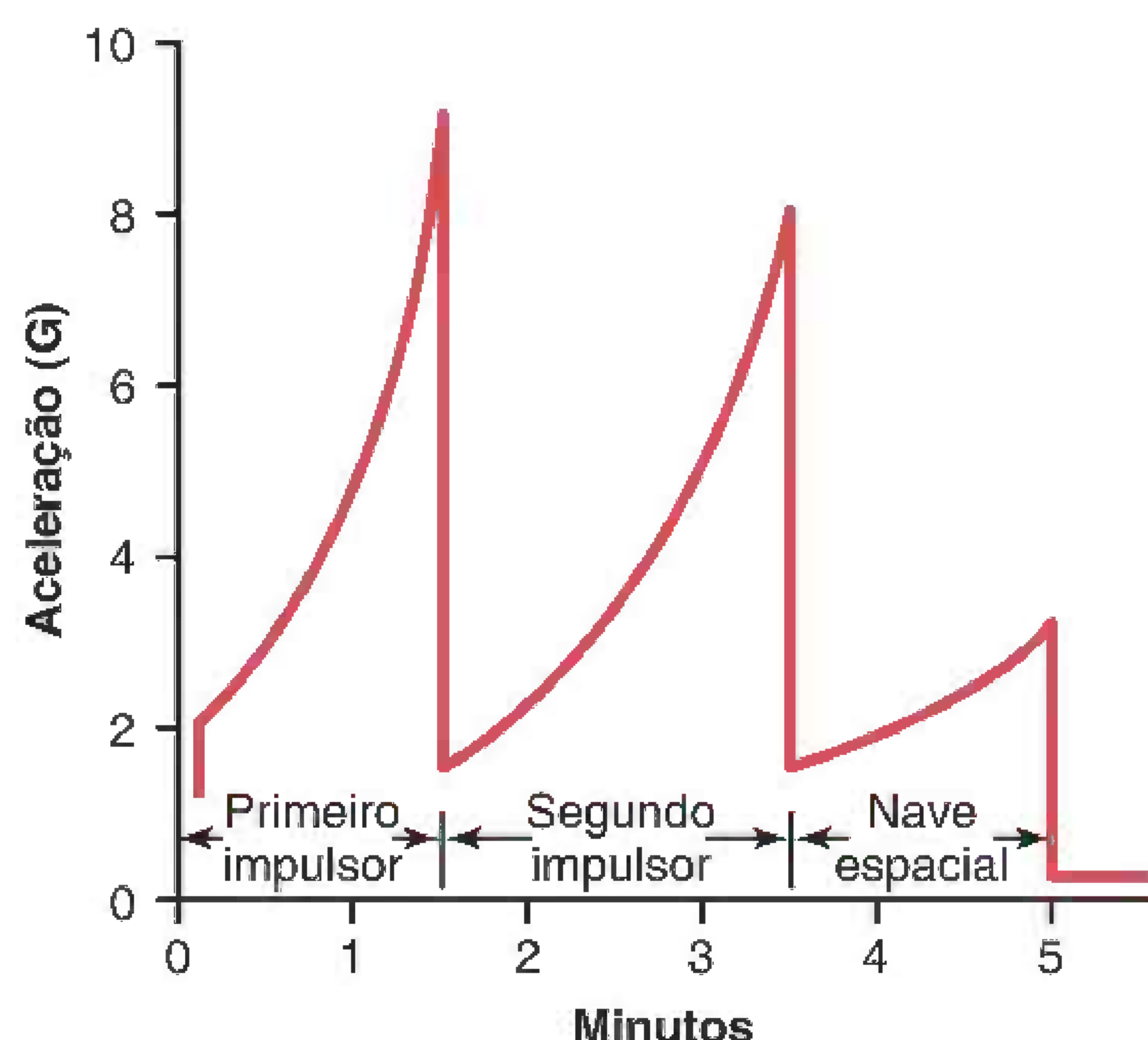



**Figura 43-4** Forças de aceleração durante o lançamento de nave espacial.

gem espacial interplanetária) necessitaria de distância de cerca de 16.093 quilômetros para a desaceleração segura. A principal razão para essa diferença é que a quantidade total de energia que precisa ser dissipada durante a desaceleração é proporcional ao *quadrado* da velocidade, o que por si só aumenta a distância exigida para desacelerações entre Mach 1 *versus* Mach 100 em cerca de 10.000 vezes. Mas, além disso, o ser humano pode suportar muito menos desaceleração se o período para essa desaceleração durar muito. Assim, a desaceleração deve ser realizada muito mais lentamente, a partir de altas velocidades, do que é necessário a velocidades mais baixas.

**Forças de Desaceleração Associadas a Saltos de Paraquedas.** Quando o paraquedista deixa o aeroplano, sua velocidade de queda é, de início, exatamente 0 metro por segundo. Entretanto, em virtude da força aceleradora da gravidade, dentro de 1 segundo sua velocidade de queda é de 9,8 metros por segundo (se não houver resistência do ar); em 2 segundos, ela é de 19,6 metros por segundo; e assim por diante. À medida que a velocidade de queda aumenta, a resistência do ar que tende a retardar a queda também aumenta. Finalmente, a força de desaceleração da resistência do ar contrabalança exatamente a força aceleradora da gravidade e assim, depois de cair por cerca de 12 segundos, a pessoa estará caindo com "velocidade terminal" de 175 a 191 quilômetros por hora (53,3 metros por segundo). Se o paraquedista já tiver atingido a velocidade terminal antes de abrir seu paraquedas, uma "carga de choque de abertura" de até 544,3 quilogramas pode ocorrer no manto do paraquedas.

O paraquedas usual retarda a queda do paraquedista para cerca de um nono da velocidade terminal. Em outras palavras, a velocidade de aterrissagem é cerca de 6,1 metros por segundo, e a força de impacto contra o solo é 1/81 da força de impacto sem um paraquedas. Mesmo assim a força de impacto ainda é suficientemente grande para causar considerável lesão no corpo, a não ser que o paraquedista seja adequadamente treinado em aterrissagem. Na realidade, a força do impacto com o solo é aproximadamente a mesma que seria experimentada ao saltar sem paraquedas de altura de cerca de 1,83 metro. A não ser que esteja prevenido, o paraquedista será induzido pelos seus sentidos a bater no solo com as pernas estendidas, e isso resultará em tremendas forças de desaceleração ao longo do eixo esquelético do corpo, resultando em fratura da sua pelve, vértebras ou perna. Consequentemente, o paraquedista treinado atinge o solo com os joelhos flexionados mas com os músculos retesados para amortecer o choque da aterrissagem.

## "Clima Artificial" na Espaçonave Vedada

Uma vez que não existe atmosfera no espaço exterior, atmosfera e clima artificiais devem ser produzidos na espaçonave. Mais importante, a concentração de oxigênio deve permanecer suficientemente alta e a concentração de dióxido de carbono suficientemente baixa para prevenir sufocação. Em algumas missões espaciais iniciais, foi usada atmosfera na cápsula contendo oxigênio puro à pressão de cerca de 260 mmHg, mas em moderno veículo espacial são usados gases aproximadamente iguais aos do ar normal, com quatro vezes mais nitrogênio que oxigênio e pressão total de 760 mmHg. A presença de nitrogênio na mistura diminui bastante a probabilidade de incêndio e explosão. Isso também protege contra o desenvolvimento de focos locais de atelectasia pulmonar que muitas vezes ocorrem quando se respira oxigênio puro, porque o oxigênio é absorvido rapidamente quando os brônquios são temporariamente bloqueados por tampões mucosos.

Para viagem espacial que dure mais do que vários meses, é impraticável transportar suprimento adequado de oxigênio. Por essa razão, foram propostas técnicas de reciclagem para usar o mesmo oxigênio muitas vezes, sequencialmente. Alguns processos de reciclagem dependem de procedimentos puramente físicos, como eletrólise da água para liberar oxigênio. Outros dependem de métodos biológicos, como o uso de algas com sua grande reserva de clorofila para liberar oxigênio do dióxido de carbono pelo processo de fotossíntese. Ainda não foi obtido um sistema completamente satisfatório para essa reciclagem.

## Imponderabilidade no Espaço

A pessoa em satélite em órbita ou em espaçonave sem propulsor experimenta *imponderabilidade* ou estado de força G próximo de zero, que é, às vezes, chamado de *microgravidade*, isto é, a pessoa não é puxada para o fundo, lados ou topo da espaçonave, mas simplesmente flutua dentro das suas câmaras. A causa disso não é falta de gravidade para puxar o corpo, porque a gravidade de qualquer corpo celeste nas proximidades ainda está ativa. Entretanto, a gravidade atua sobre a espaçonave e

a pessoa ao mesmo tempo, de modo que ambas são tracionadas exatamente pelas mesmas forças de aceleração e na mesma direção. Por essa razão, a pessoa simplesmente não é atraída para qualquer parede específica da espaçonave.

**Problemas Fisiológicos da Imponderabilidade (Microgravidade).** Os problemas fisiológicos da imponderabilidade não se comprovaram ter grande importância, contanto que o período de imponderabilidade não seja longo demais. A maioria dos problemas que ocorrem está relacionada a três efeitos da imponderabilidade: (1) tonturas e ânsia de vômito, durante os primeiros dias de viagem, (2) translocação de líquidos dentro do corpo, em virtude da falta de gravidade, que causa pressões hidrostáticas normais e (3) atividade física diminuída, porque nenhuma força de contração muscular é requerida para contrabalançar a força de gravidade.

Quase 50% dos astronautas experimentam tonturas e náusea e às vezes vômito durante os primeiros 2 a 5 dias de viagem no espaço. Isso provavelmente resulta de padrão não familiar de sinais de movimento, chegando aos centros do equilíbrio do encéfalo e, ao mesmo tempo, da falta de sinais gravitacionais.

Os efeitos observados da permanência prolongada no espaço são os seguintes: (1) diminuição do volume sanguíneo, (2) diminuição da massa de hemácias, (3) diminuição da força e da capacidade de trabalho muscular, (4) diminuição do débito cardíaco máximo e (5) perda de cálcio e fosfato dos ossos, bem como perda de massa óssea. A maioria desses mesmos efeitos ocorre em pessoas que permanecem acamadas durante período extenso. Por essa razão, programas de exercício são executados pelos astronautas, durante missões espaciais prolongadas.

Em expedições precedentes do laboratório espacial, quando o programa de exercício tinha sido menos vigoroso, os astronautas apresentaram capacidades de trabalho gravemente diminuídas durante os primeiros dias após retornarem à Terra. Eles também tenderam a desmaio (e ainda o fazem, em certa extensão) ao ficarem de pé durante o primeiro dia ou depois do retorno à gravidade, em virtude do volume sanguíneo diminuído e das respostas diminuídas dos mecanismos de controle da pressão arterial.

**"Descondicionamento" Cardiovascular, Muscular e Ósseo durante Exposição Prolongada à Imponderabilidade.** Durante voos espaciais muito longos e exposição prolongada à microgravidade, ocorrem efeitos de "descondicionamento" gradual do sistema cardiovascular, dos músculos esqueléticos e dos ossos, apesar do exercício rigoroso durante o voo. Estudos de astronautas em voos espaciais que duraram vários meses mostraram que eles podem perder até 1% da sua massa óssea a cada mês mesmo quando continuam a se exercitar. Atrofia substancial dos músculos cardíaco e esquelético também ocorre durante exposição prolongada a ambiente de microgravidade.

Um dos efeitos mais sérios é o "descondicionamento" cardiovascular, que inclui capacidade diminuída de trabalho, volume sanguíneo reduzido, reflexos barorreceptores prejudicados e tolerância ortostática reduzida. Essas alterações limitam bastante a capacidade dos astronautas de permanecerem em pé ou efetuar atividades diárias normais, depois de retornar à gravidade completa da Terra.

Astronautas que retornam de voos espaciais que duraram 4 a 6 meses também são suscetíveis a fraturas ósseas e podem necessitar de várias semanas antes de retornar à aptidão cardiovascular, óssea e muscular que tinham antes do voo. À medida que os voos espaciais se tornem mais longos, em preparação para possível exploração humana de outros planetas, como Marte, os efeitos da microgravidade prolongada poderiam impor ameaça muito séria aos astronautas depois de pousar, especialmente no caso de pouso de emergência. Por essas razões, considerável esforço de pesquisa foi dirigido para o desenvolvimento de contramedidas, além do exercício, que sejam capazes de prevenir ou atenuar mais eficazmente essas alterações. Contramedida que está sendo testada é a aplicação de "gravidade artificial" intermitente causada por curtos períodos (p. ex., 1 hora por dia) de aceleração centrífuga dos astronautas enquanto eles ficam sentados em centrífugas de braços curtos, especialmente projetadas, que criam forças de até 2 a 3 G.

## Referências

Adams GR, Caiozzo VJ, Baldwin KM: Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models. *J Appl Physiol* 95:2185, 2003.

Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, et al: Physiological aspects: Control of high altitude pulmonary edema, *J Appl Physiol* 81:98:1101, 2005.

Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness. *Lancet* 361:1967, 2003.

Convertino VA: Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures. *J Gravit Physiol* 9:1, 2002.

Diedrich A, Paranjape SY, Robertson D: Plasma and blood volume in space, *Am J Med Sci* 334:80, 2007.

Di Rienzo M, Castiglioni P, Iellamo F , et al: Dynamic adaptation: alterations of cardiac baroreflex sensitivity to prolonged exposure to microgravity: data from a 16-day spaceflight , *J Appl* Physiol 105:1569, 2008.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. *N Engl J Med* 345:107, 2001.

Hainsworth R, Drinkhill MJ: Cardiovascular adjustments for life at high altitude, *Respir Physiol Neurobiol* 158:204, 2007.

Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? *News Physiol Sci* 18:55, 2003.

LeBlanc AD, Spector ER, Evans HJ, et al: Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 7:33, 2007.

Penaloza D, Arias-Stella J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness, *Circulation* 115:1132, 2007.

Smith SM, Heer M: Calcium and bone metabolism during space flight. *Nutrition* 18:849, 2002.

West JB: Man in space. *News Physiol Sci* 1:198, 1986.

West JB: George I. Finch and his pioneering use of oxygen for climbing at extreme altitudes, *J Appl Physiol* 94:1702, 2003.

CAPÍTULO 44

# Fisiologia de Mergulho Marítimo Profundo e Outras Condições Hiperbáricas



Quando seres humanos descem às profundezas do mar, a pressão em torno deles aumenta tremendamente. Para impedir que os pulmões se colapsem, o ar tem que ser fornecido em pressão muito alta para mantê-los inflados. Isso expõe o sangue, nos pulmões, à pressão extremamente alta dos gases alveolares, condição chamada de *hiperbarismo*. Além de certos limites, essas altas pressões causam grandes alterações da fisiologia do corpo e podem ser letais.

**Relação entre a Pressão e a Profundidade no Mar.** Uma coluna d'água do mar de 33 pés (10 metros) exerce a mesma pressão, em seu fundo, do que a pressão da atmosfera acima do mar. Portanto, a pessoa a 33 pés (10 metros) abaixo da superfície do oceano está exposta a 2 atmosferas de pressão, 1 atmosfera de pressão causada pelo peso do ar acima da água e a segunda atmosfera pelo peso da própria água. A 66 pés (20 metros) a pressão é de 3 atmosferas, e assim por diante, de acordo com a tabela na Figura 44-1.

**Efeito da Profundidade do Mar sobre o Volume dos Gases — Lei de Boyle.** Outro efeito importante da profundidade é a compressão dos gases em volumes cada vez menores. A parte inferior da Figura 44-1 mostra recipiente em forma de sino, ao nível do mar, contendo 1 litro de ar. A 33 pés (10 metros) abaixo da superfície do mar, onde a pressão é de 2 atmosferas, o volume foi comprimido para apenas meio litro, e em 8 atmosferas (233 pés ou 70 metros) para um oitavo de litro. Assim, o volume para o qual uma dada quantidade de gás é comprimida é inversamente proporcional à pressão. Este é o princípio da física chamado *lei de Boyle*, que é extremamente importante na fisiologia do mergulho porque a pressão aumentada pode colapsar as câmaras de ar do corpo do mergulhador, em especial os pulmões, e muitas vezes causar séria lesão.

Muitas vezes, neste capítulo, é necessário se referir ao *volume real* contra o *volume ao nível do mar*. Por exemplo, poderíamos falar de volume real de 1 litro na profundidade de 300 pés (90 metros); isso é a mesma *quantidade* de ar contida em um volume de 10 litros ao nível do mar.

## Efeitos das Altas Pressões Parciais de Gases Individuais sobre o Organismo

Os gases individuais aos quais o mergulhador é exposto quando está respirando ar são *nitrogênio, oxigênio* e *dióxido de carbono*; cada um deles pode, às vezes, causar importantes efeitos fisiológicos sob altas pressões.

### Narcose por Nitrogênio nas Altas Pressões de Nitrogênio

Cerca de quatro quintos do ar são nitrogênio. Na pressão, ao nível do mar, o nitrogênio não tem qualquer efeito importante sobre a fisiologia do organismo, mas sob altas pressões, ele pode causar graus variados de narcose. Quando o mergulhador permanece nas profundezas do mar durante 1 hora ou mais e está respirando ar comprimido, a profundidade em que aparecem os primeiros sintomas de narcose é de cerca de 120 pés (36 metros). A esse nível, o mergulhador começa a exibir jovialidade e a perder muitos dos seus cuidados. Entre 150 e 200 pés (45 a 60 metros), o mergulhador fica sonolento. Entre 200 e 250 pés (60 a 75 metros), sua força diminui consideravelmente e ele muitas vezes fica por demais desajeitado para executar o trabalho necessário. Além de 250 pés (75 metros, pressão de 8,5 atmosferas) o mergulhador geralmente fica quase inútil, como resultado da narcose pelo nitrogênio, se ele permanecer nessas profundidades durante demasiado tempo.

A narcose por nitrogênio tem características semelhantes às da intoxicação alcoólica e, por essa razão, frequentemente foi chamada de "êxtase das profundidades". Admite-se que o mecanismo do efeito narcótico seja o mesmo que o da maioria dos outros gases anestésicos, isto é, ele se dissolve nas substâncias gordurosas das membranas neuronais e, em virtude do seu efeito *físico* de alterar a condutância iônica através das membranas, reduz a excitabilidade neuronal.

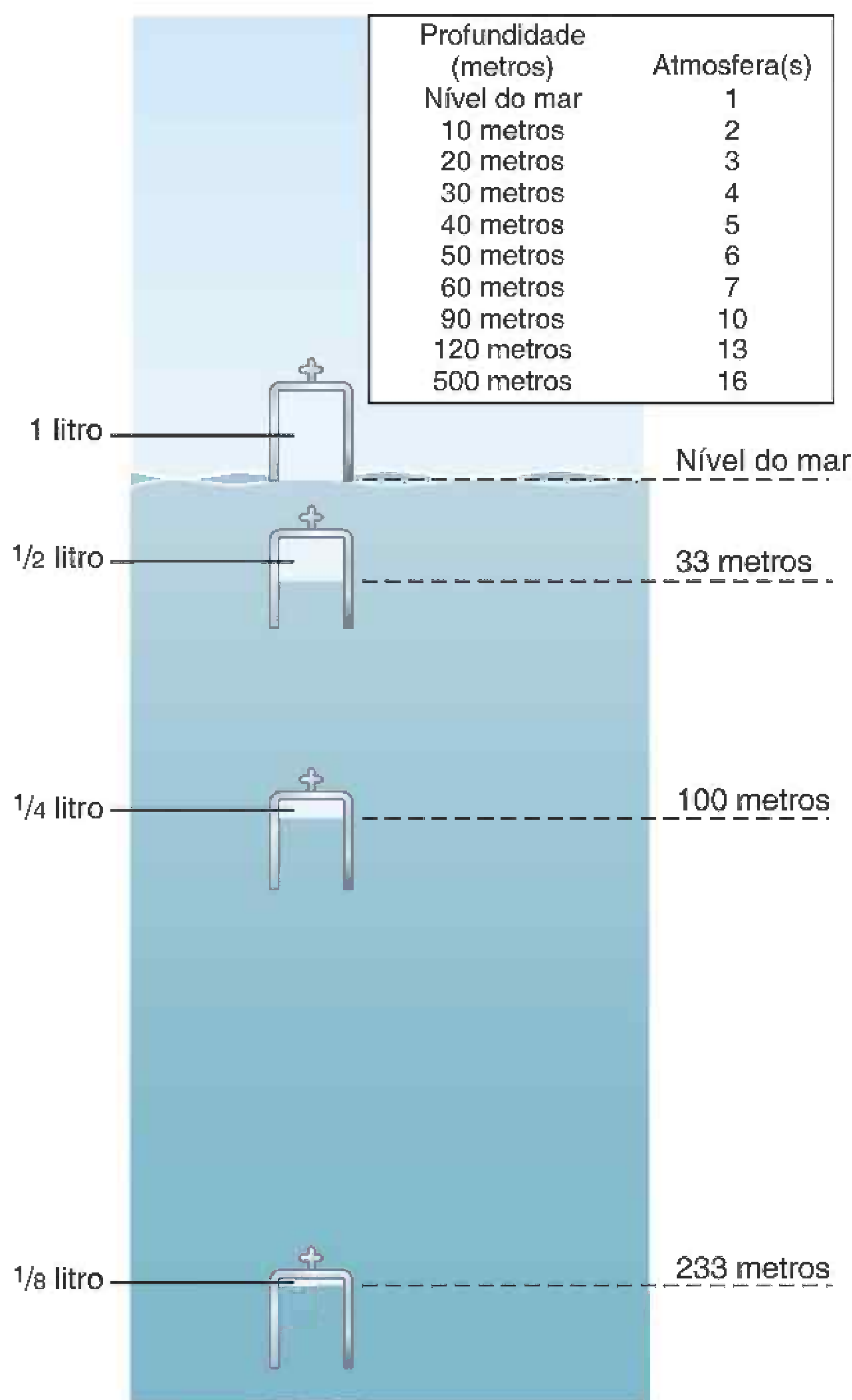



**Figura 44-1** Efeito da profundidade do mar sobre a pressão (*tabela no topo*) e sobre o volume dos gases (*embaixo*).

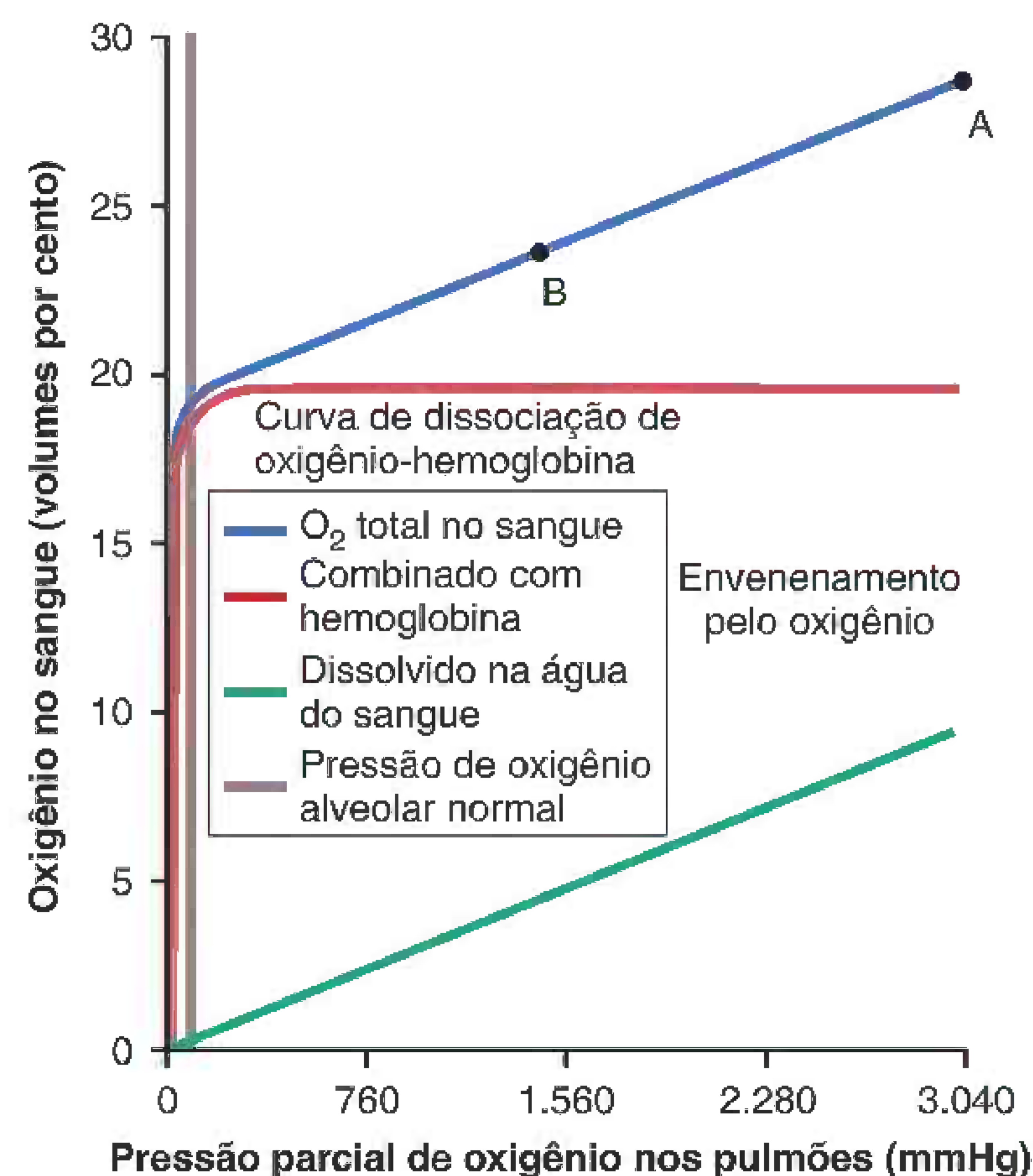



**Figura 44-2** Quantidade de oxigênio dissolvido no líquido do sangue e em combinação com hemoglobina em $Po_2$ muito altas.

## Toxicidade do Oxigênio em Altas Pressões

**Efeito da $Po_2$ Muito Alta sobre o Transporte de Oxigênio no Sangue.** Quando a $Po_2$ no sangue se eleva acima de 100 mmHg, a quantidade de oxigênio dissolvida na água do sangue aumenta acentuadamente. Isto está representado na Figura 44-2, que apresenta a mesma curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina mostrada no Capítulo 40, mas com a $Po_2$ alveolar aumenta para mais de 3.000 mmHg. Também é mostrado, pela curva mais inferior na figura, o *volume de oxigênio dissolvido no líquido do sangue* para cada nível de $Po_2$. Observe que na faixa normal da $Po_2$ alveolar (abaixo de 120 mmHg) quase nada do oxigênio total no sangue é explicado pelo oxigênio dissolvido mas, à medida que a pressão de oxigênio se eleva para os milhares de milímetros de mercúrio, grande parte do oxigênio total está dissolvida na água do sangue, além do ligado à hemoglobina.

**Efeito da Alta $Po_2$ Alveolar sobre a $Po_2$ Tecidual.** Suponhamos que a $Po_2$ nos pulmões seja cerca de 3.000 mmHg (pressão de 4 atmosferas). Consultando a Figura 44-2, observa-se que isso representa conteúdo total de oxigênio, em cada 100 mililitros de sangue, de cerca de 29 volumes por cento, como demonstrado pelo ponto A na figura — isto significa 20 volumes por cento ligados à hemoglobina e 9 volumes por cento dissolvidos na água sanguínea. À medida que esse sangue passa pelos capilares teciduais e os tecidos utilizam sua quantidade normal de oxigênio, cerca de 5 mililitros de cada 100 mililitros de sangue, o conteúdo de oxigênio, ao deixar os capilares teciduais, ainda é de 24 volumes por cento (ponto B na figura). Nesse ponto, a $Po_2$ é aproximadamente 1.200 mmHg, o que significa que o oxigênio é distribuído para os tecidos sob essa pressão extremamente alta, em vez do valor normal de 40 mmHg. Assim, uma vez que a $Po_2$ alveolar se eleve acima do nível crítico, o mecanismo tampão da hemoglobina-oxigênio (discutido no Capítulo 40) não é mais capaz de manter a $Po_2$ na faixa segura normal, entre 20 e 60 mmHg.

**Envenenamento Agudo pelo Oxigênio.** A $Po_2$ tecidual extremamente alta que ocorre quando o oxigênio é respirado sob pressão de oxigênio alveolar muito alta pode ser deletéria para muitos tecidos do organismo. Por exemplo, respirar oxigênio sob pressão de oxigênio de 4 atmosferas ($Po_2$ = 3.040 mmHg) causará *convulsões seguidas por coma*, na maioria das pessoas, dentro de 30 a 60 minutos. As convulsões muitas vezes ocorrem sem aviso e, por razões óbvias, tendem a ser letais para os mergulhadores submersos no mar.

Outros sintomas encontrados no envenenamento agudo pelo oxigênio, incluem náusea, abalos musculares, tonteira, distúrbios da visão, irritabilidade e desorientação. O exercício aumenta bastante a suscetibilidade do mergulhador à toxicidade do oxigênio, fazendo com que os sintomas apareçam muito mais precocemente e com gravidade muito maior do que na pessoa em repouso.

**Oxidação Intracelular Excessiva como Causa de Toxicidade de Oxigênio para o Sistema Nervoso — "Radicais Livres Oxidantes".** O oxigênio molecular ($O_2$) tem pouca capacidade de oxidar outros compostos químicos. Em vez disso, ele deve primeiramente ser convertido em forma "ativa" de oxigênio. Há diversas formas de oxigênio ativo, chamadas *radicais livres de oxigênio*. Um dos mais importantes deles é o *radical livre superóxido* $O_2^-$, e outro é o *radical peróxido*, na forma de *peróxido de hidrogênio*. Mesmo quando a $Po_2$ tecidual está normal, ao nível de 40 mmHg, pequenas quantidades de radicais livres estão continuamente sendo formadas do oxigênio molecular dissolvido. Felizmente os tecidos também contêm múltiplas enzimas que removem rapidamente esses radicais livres, incluindo as *peroxidases*, as *catalases* e a *superóxido dismutases*. Por essa razão, desde que o mecanismo tampão da hemoglobina-oxigênio mantenha $Po_2$ tecidual normal, os radicais livres oxidantes são removidos de modo suficientemente rápido, para que exerçam pouco ou nenhum efeito nos tecidos.

Acima da $Po_2$ alveolar crítica (acima de cerca de 2 atmosferas de $Po_2$), o mecanismo tampão da hemoglobina-oxigênio falha, e a $Po_2$ tecidual pode então subir para centenas ou milhares de milímetros de mercúrio. Nesses níveis altos, as quantidades de radicais livres oxidantes literalmente inundam os sistemas enzimáticos destinados a removê-los e agora podem exercer efeitos destrutivos sérios e mesmo letais sobre as células. Um dos principais efeitos é oxidar os ácidos graxos poli-insaturados que são componentes essenciais de muitas das membranas celulares. Outro efeito é oxidar algumas das enzimas celulares, danificando gravemente os sistemas metabólicos celulares. Os tecidos nervosos são especialmente suscetíveis por causa do seu alto conteúdo lipídico. Por essas razões, a maioria dos efeitos letais agudos da toxicidade aguda pelo oxigênio é causada por disfunção encefálica.

**Envenenamento Crônico pelo Oxigênio Causa Incapacidade Pulmonar.** A pessoa pode ser exposta a apenas 1 atmosfera de pressão de oxigênio quase indefinidamente, sem desenvolver toxicidade *aguda* pelo oxigênio do sistema nervoso que acabamos de descrever. Entretanto, depois de apenas cerca de 12 horas de exposição a 1 atmosfera de oxigênio, *congestão das vias aéreas pulmonares, edema pulmonar* e *atelectasia*, causados por lesão dos revestimentos dos brônquios e alvéolos, começam a se desenvolver. A razão para esse efeito nos pulmões, mas não em outros tecidos, é que os espaços aéreos dos pulmões ficam diretamente, expostos à alta pressão de oxigênio, mas o oxigênio é fornecido aos outros tecidos do corpo com $Po_2$ quase normal em virtude do sistema tampão da hemoglobina-oxigênio.

## Toxicidade pelo Dióxido de Carbono a Grandes Profundidades no Mar

Se a aparelhagem de mergulho for adequadamente projetada e funcionar corretamente, o mergulhador não terá problemas devido à toxicidade do dióxido de carbono porque a profundidade por si só não aumenta a pressão parcial de dióxido de carbono nos alvéolos. Isto é verdade porque a profundidade não aumenta a produção de dióxido de carbono no corpo, e enquanto o mergulhador continuar a respirar volume corrente normal e expirar o dióxido de carbono à medida que ele for formado, a pressão de dióxido de carbono alveolar será mantida no valor normal.

Em certos tipos de aparelhagem de mergulho, no entanto, como o escafandro e alguns tipos de aparelhos com reinalação, o dióxido de carbono pode acumular-se no ar do espaço morto do aparelho e ser novamente respirado pelo mergulhador. Até uma pressão alveolar de dióxido de carbono ($Pco_2$) de cerca de 80 mmHg, o dobro da nos alvéolos normais, o mergulhador geralmente tolera esse acúmulo aumentando o volume respiratório por minuto até o máximo de oito a 11 vezes, para compensar o dióxido de carbono aumentado. Além de 80 mmHg de $Pco_2$ alveolar, a situação passa a ser intolerável e por fim o centro respiratório começa a ser deprimido, em vez de excitado, por causa dos efeitos metabólicos teciduais negativos da alta $Pco_2$. A respiração do mergulhador então começa a ser insuficiente, em vez de compensar. Além disso, o mergulhador desenvolve acidose respiratória grave e graus variados de letargia, narcose e, finalmente, até mesmo anestesia, conforme discutido no Capítulo 42.

## Descompressão do Mergulhador após Exposição Excessiva a Altas Pressões

Quando a pessoa respira ar sob alta pressão durante longo tempo, a quantidade de nitrogênio dissolvida nos líquidos do corpo aumenta. A razão para isso é a seguinte: o sangue que flui pelos capilares pulmonares fica saturado com nitrogênio, sob a mesma alta pressão que na mistura da respiração alveolar. E, ao longo de várias horas, nitrogênio suficiente é transportado para todos os tecidos do corpo, para elevar sua $PN_2$ tecidual até um nível igual à $PN_2$ no ar respirado.

Uma vez que o nitrogênio não é metabolizado pelo corpo, ele permanece dissolvido em todos os tecidos corporais até que a pressão do nitrogênio nos pulmões seja diminuída de volta para algum nível mais baixo, momento no qual o nitrogênio pode ser removido pelo processo respiratório inverso; entretanto, essa remoção às vezes, leva horas para ocorrer e constitui a origem de múltiplos problemas chamados coletivamente de *doença da descompressão*.

**Volume de Nitrogênio Dissolvido nos Líquidos do Corpo em Diferentes Profundidades.** Ao nível do mar, quase exatamente 1 litro de nitrogênio está dissolvido em todo o corpo. Ligeiramente menos que a metade está dissolvida na água do corpo e pouco mais da metade na gordura do corpo. Isso é verdade porque o nitrogênio é cinco vezes mais solúvel na gordura que na água.

Depois que o mergulhador ficou saturado com nitrogênio, o *volume de nitrogênio, ao nível do mar*, dissolvido no corpo em diferentes profundidades, é o seguinte:

| Pés | Litros |
|---|---|
| 0 (0 metro) | 1 |
| 33 (10 metros) | 2 |
| 100 (30 metros) | 4 |
| 200 (60 metros) | 7 |
| 300 (90 metros) | 10 |

São necessárias várias horas para que as pressões gasosas do nitrogênio em todos os tecidos corporais entrem aproximadamente em equilíbrio com a pressão gasosa de nitrogênio nos alvéolos. A razão para isso é que o sangue não flui de modo suficientemente rápido e o nitrogênio não se difunde com rapidez suficiente para causar equilíbrio instantâneo. O nitrogênio dissolvido na água do corpo chega ao equilíbrio quase completo em menos de 1 hora, mas o tecido gorduroso, exigindo cinco vezes mais transporte de nitrogênio e tendo suprimento sanguíneo relativamente escasso, só atinge o equilíbrio depois de várias horas. Por essa razão, se a pessoa permanecer em níveis profundos durante apenas alguns minutos, pouco nitrogênio se dissolve nos líquidos e tecidos do corpo, ao passo que, se a pessoa permanecer em nível profundo durante várias horas, tanto a água quanto a gordura do corpo ficam saturadas com nitrogênio.

**Doença da Descompressão (Sinônimos: Doença do Ar Comprimido, Paralisia de Mergulhador, Disbarismo).** Se o mergulhador esteve nas profundezas do mar por tempo suficientemente longo para que grandes quantidades de nitrogênio tenham se dissolvido no seu corpo, e se o mergulhador subitamente voltar à superfície do mar, quantidades importantes de bolhas de nitrogênio podem se desenvolver nos líquidos do corpo, celular ou intracelularmente, e podem causar lesão pequena ou séria, em quase toda área corporal, dependendo do número e do tamanho das bolhas formadas; isto é chamado de *doença da descompressão.*

Os princípios subjacentes à formação de bolhas estão mostrados na Figura 44-3. Na Figura 44-3*A*, os tecidos do mergulhador se equilibraram com a alta *pressão de nitrogênio dissolvido* ($PN_2$ = 3.918 mmHg), cerca de 6,5 vezes a quantidade normal de nitrogênio nos tecidos. Enquanto o mergulhador permanecer na profundidade do mar, a pressão contra o lado de fora do seu corpo (5.000 mmHg) comprime todos os tecidos do corpo suficientemente para manter dissolvido o gás nitrogênio em excesso. Mas quando o mergulhador sobe de forma súbita para o nível do mar (Fig. 44-3*B*), a pressão sobre o lado exterior do seu corpo passa a ser de apenas 1 atmosfera (760 mmHg), enquanto a pressão gasosa nos líquidos do corpo é a soma das pressões do vapor d'água, do dióxido de carbono, do oxigênio e do nitrogênio, ou total de 4.065 mmHg, 97% causados pelo nitrogênio. Obviamente, esse valor total de

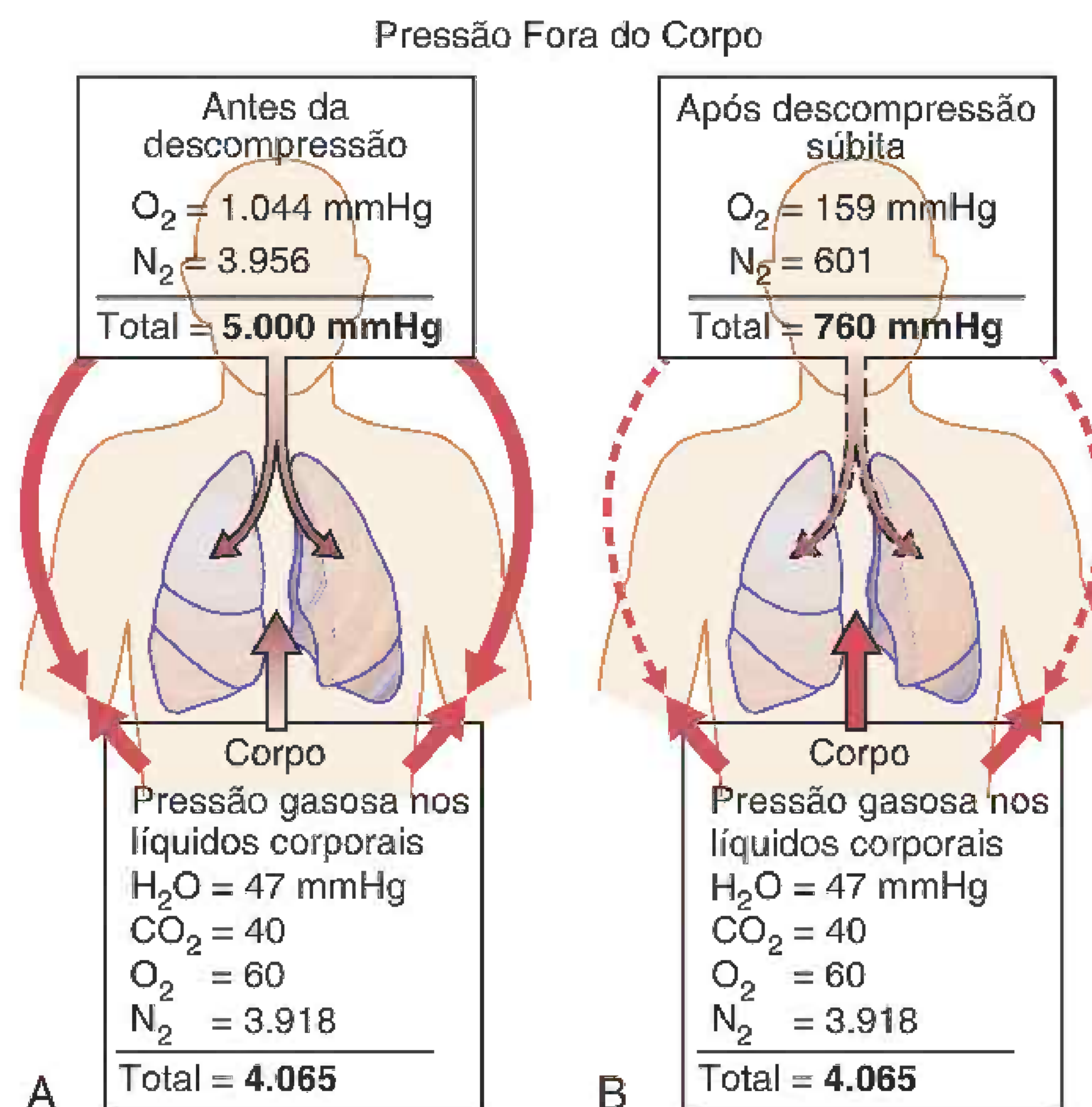



**Figura 44-3** Pressões gasosas no interior do corpo e fora do corpo, mostrando (*A*) saturação do corpo por altas pressões gasosas, quando se respira ar na pressão total de 5.000 mmHg e (*B*) os grandes excessos de pressões intracorporais que são responsáveis pela formação de bolhas nos tecidos, quando a pressão intra-alveolar pulmonar e é retornada subitamente de 5.000 mmHg para a pressão normal de 760 mmHg.

4.065 mmHg é muito maior que a pressão de 760 mmHg sobre o lado de fora do corpo. Por essa razão, os gases podem escapar do estado dissolvido e formar bolhas reais, compostas quase que inteiramente por nitrogênio, tanto nos tecidos quanto no sangue, onde elas obstruem muitos vasos sanguíneos pequenos. As bolhas podem aparecer durante muitos minutos a horas, porque às vezes os gases podem permanecer dissolvidos no estado "supersaturado" durante horas, antes de formarem bolhas.

**Sintomas da Doença da Descompressão (*Bends*).** Os sintomas da doença da descompressão são causados por bolhas de gás que bloqueiam muitos vasos sanguíneos em diferentes tecidos. De início, apenas os menores vasos sanguíneos são bloqueados por bolhas diminutas, mas à medida que as bolhas coalescem, são afetados vasos progressivamente maiores. Isquemia tecidual e às vezes morte tecidual são o resultado.

Na maioria das pessoas com doença da descompressão, os sintomas são dor nas articulações e nos músculos das pernas e braços, afetando 85% a 90% das pessoas que desenvolvem a doença da descompressão. A dor articular explica o termo restrição à movimentação (*bends*) que muitas vezes é aplicado a essa condição.

Em 5% a 10% das pessoas com doença da descompressão ocorrem sintomas do sistema nervoso, variando de tonteira, em cerca de 5%, a paralisia ou colapso e inconsciência, em até 3%. A paralisia pode ser temporária, mas em alguns casos a lesão é permanente.

Finalmente, cerca de 2% das pessoas com doença da descompressão desenvolvem "sufocação" causada por números imensos de microbolhas que obstruem os capilares dos pulmões; isto é caracterizado por séria falta de ar frequentemente seguida por edema pulmonar grave e, ocasionalmente, morte.

**Eliminação do Nitrogênio do Corpo; Tabelas de Descompressão.** Se o mergulhador for trazido à superfície lentamente, parte suficiente do nitrogênio dissolvido pode geralmente ser eliminada pela expiração dos pulmões, para evitar a doença da descompressão. Cerca de dois terços do nitrogênio total são liberados em 1 hora e cerca de 90% em 6 horas.

Tabelas de descompressão foram preparadas pela Marinha dos Estados Unidos para detalhar os procedimentos para a descompressão segura. Para dar ao estudante ideia do processo de descompressão, o mergulhador que esteve respirando ar e esteve no fundo do mar durante 60 minutos, na profundidade de 190 pés (57 metros), é descomprimido de acordo com o seguinte esquema:

10 minutos à profundidade de 50 pés (15 metros)
17 minutos à profundidade de 40 pés (12 metros)
19 minutos à profundidade de 30 pés (9 metros)
50 minutos à profundidade de 20 pés (6 metros)
84 minutos à profundidade de 10 pés (3 metros)

Assim, para período de trabalho no fundo de apenas 1 hora, o tempo total para a descompressão é cerca de 3 horas.

**Tanque de Descompressão e Tratamento da Doença da Descompressão.** Outro procedimento amplamente usado para descompressão de mergulhadores profissionais, consiste em colocar o mergulhador em tanque pressurizado e a seguir baixar a pressão gradualmente de volta à pressão atmosférica normal, usando essencialmente o mesmo programa de tempo descrito anteriormente.

O tanque de descompressão é ainda mais importante para tratar pessoas cujos sintomas de doença da descompressão se desenvolvam minutos ou mesmo horas depois que elas retornaram à superfície. Nesse caso, o mergulhador é recomprimido imediatamente em nível profundo. A seguir, é efetuada a descompressão, durante um período várias vezes mais longo do que o período usual de descompressão.

**"Mergulho de Saturação" e Uso de Misturas de Hélio-Oxigênio em Mergulhos Profundos.** Quando os mergulhadores têm de trabalhar em níveis muito profundos — entre 250 pés (75 metros) e quase 1.000 pés (300 metros) — eles frequentemente moram em grande tanque de descompressão durante dias ou semanas de cada vez, permanecendo sob compressão a um nível de pressão próximo do em que estarão trabalhando. Isto mantém os tecidos e líquidos do corpo saturados com os gases a que eles estarão expostos enquanto estiverem mergulhando. A seguir, quando retornam ao mesmo tanque, depois do trabalho, não ocorrem alterações significativas da pressão, e assim não ocorrem bolhas de descompressão.

Em mergulhos muito profundos, especialmente durante mergulho de saturação, em geral é usado hélio na mistura gasosa, em vez de nitrogênio, por três razões: (1) ele apresenta apenas cerca de um quinto do efeito narcótico do nitrogênio; (2) apenas cerca da metade do volume de hélio se dissolve nos tecidos do corpo, em comparação com o nitrogênio, reduzindo assim o problema de doença da descompressão; e (3) a baixa densidade do hélio (um sétimo da densidade do nitrogênio) mantém mínima a resistência das vias aéreas para respirar, o que é muito importante, porque o nitrogênio muito comprimido é tão denso que a resistência das vias aéreas fica extrema, às vezes colocando o trabalho de respirar além do suportável.

Finalmente, nos mergulhos muito profundos é importante reduzir a concentração de oxigênio na mistura gasosa, porque de outro modo resultaria em toxicidade pelo oxigênio. Por exemplo, à profundidade de 700 pés (210 metros) (22 atmosferas de pressão), mistura de oxigênio a 1% fornecerá todo o oxigênio necessário ao mergulhador, enquanto mistura de oxigênio a 21% (a porcentagem no ar) fornece $Po_2$ aos pulmões de mais de 4 atmosferas, nível muito provável de causar convulsões em tão pouco tempo quanto 30 minutos.

## Mergulho Autônomo (com SCUBA: *Self-Contained Underwater Breathing Apparatus*)

Antes da década de 1940, quase todo mergulho usava escafandro conectado à mangueira, pela qual o ar era bombeado da superfície para o mergulhador. Então, em 1943, o explorador francês Jacques Cousteau popularizou um aparelho autônomo de respiração subaquática (*self-contained underwater breathing apparatus*) conhecido como SCUBA. O tipo de aparelho SCUBA usado em mais de 99% de todos os mergulhos esportivos e comerciais é o *sistema de demanda de circuito aberto*, mostrado na Figura 44-4. Este sistema consiste nos seguintes componentes: (1) um ou mais tanques contendo ar comprimido ou alguma outra mistura para respirar, (2) válvula "redutora" de primeiro estágio, para reduzir a pressão muito alta dos tanques a um nível de baixa pressão, (3) combinação de válvula de "demanda" de inalação e válvula de exalação que permite que o ar seja puxado para dentro dos pulmões com leve pressão negativa da respiração e, a seguir, seja exalado para o mar sob pressão ligeiramente positiva em relação à pressão circundante e (4) máscara e sistema de tubulação com pequeno "espaço morto".

O sistema de demanda opera do seguinte modo: a válvula de redução do primeiro estágio reduz a pressão dos tanques, de modo que o ar fornecido à mascara tem pressão de apenas alguns mmHg maior que a pressão da água circundante. A mistura para respirar não flui continua-




**Figura 44-4** Aparelho SCUBA do tipo de demanda de circuito aberto.

mente para a máscara. Em vez disso, a cada inspiração, uma leve pressão negativa extra na válvula de demanda da máscara puxa para abrir o diafragma da válvula e isso libera ar automaticamente do tanque para a máscara e dos pulmões. Dessa maneira, somente a quantidade de ar necessária para inalação entra na máscara. Em seguida à expiração, o ar não pode retornar para o tanque, mas em vez disso é expirado para o mar.

O problema mais importante no uso do aparelho autônomo de respiração subaquática é a quantidade limitada de tempo que se pode permanecer abaixo da superfície do mar; por exemplo, apenas alguns minutos são possíveis na profundidade de 200 pés (60 metros). A razão para isso é que o imenso fluxo de ar dos tanques é necessário para remover o dióxido de carbono para fora dos pulmões — quanto maior a profundidade, maior o fluxo de ar em termos de *quantidade* de ar por minuto que é necessária, porque os *volumes* foram comprimidos para pequenos tamanhos.

## Problemas Fisiológicos Especiais em Submarinos

**Escape de Submarinos.** Essencialmente, os mesmos problemas encontrados no mergulho marítimo profundo são com frequência encontrados com relação a submarinos, em especial quando é necessário escapar de submarino submerso. O escape é possível até uma grande profundidade como 300 pés (60 metros) sem usar qualquer aparelho. Entretanto, o uso adequado de aparelhos de reinalação, em especial quando se usa hélio, pode em teoria permitir o escape tão profundo quanto 600 pés (180 metros) ou talvez mais.

Um dos principais problemas do escape é a prevenção de embolia por ar. À medida que a pessoa ascende, os gases nos pulmões se expandem e às vezes rompem vaso sanguíneo pulmonar, forçando os gases a entrar no vaso e causando embolia gasosa da circulação. Por essa razão, quando a pessoa ascende, ela deve fazer esforço especial para exalar continuamente.

**Problemas de Saúde no Ambiente Interno do Submarino.** Excetuado o escape, a medicina submarina geralmente gira em torno de vários problemas de engenharia, para excluir os perigos ao ambiente interno. Primeiro, nos submarinos atômicos, existe o problema dos riscos da radiação, mas com blindagem apropriada a quantidade de radiação recebida pela tripulação submersa no mar tem sido menor que a radiação normal recebida acima da superfície pelos raios cósmicos.

Segundo, gases venenosos ocasionalmente escapam para a atmosfera do submarino e têm de ser controlados com muita rapidez. Por exemplo, durante submersão de várias semanas, o ato de fumar, pela tripulação, pode liberar monóxido de carbono suficiente para causar envenenamento por monóxido de carbono, se não for removido rapidamente. E, em certas ocasiões, foi constatado que mesmo o gás freon se difundiu para fora dos sistemas de refrigeração em quantidade suficiente para causar toxicidade.

## Oxigenoterapia Hiperbárica

As intensas propriedades oxidantes do oxigênio em alta pressão (*oxigênio hiperbárico*) podem ter valiosos efeitos terapêuticos em diversas condições clínicas importantes. Por essa razão, grandes tanques de pressão são agora disponíveis em muitos centros médicos, dentro dos quais os pacientes podem ser postos e tratados com oxigênio hiperbárico. O oxigênio é geralmente administrado a $Po_2$ de 2 a 3 atmosferas de pressão por máscara ou tubo endotraqueal, enquanto o gás em torno do corpo é ar normal comprimido ao mesmo nível de alta pressão.

Acredita-se que os mesmos radicais livres oxidantes responsáveis pela toxicidade do oxigênio também sejam responsáveis por pelo menos alguns dos benefícios terapêuticos. Seguem-se algumas das condições nas quais a oxigenoterapia hiperbárica foi especialmente benéfica.

Provavelmente o uso mais bem-sucedido do oxigênio hiperbárico foi para tratamento da *gangrena gasosa*. As bactérias que causam essa condição, os *clostrídios*, crescem melhor sob condições anaeróbicas e param de crescer sob pressões de oxigênio acima de cerca de 70 mmHg. Portanto, a oxigenação hiperbárica dos tecidos pode com frequência deter inteiramente o processo infeccioso e assim converter a condição, que antigamente era quase

100% fatal, em uma que é curada na maioria dos casos pelo tratamento precoce com terapia hiperbárica.

Outras condições nas quais a oxigenoterapia hiperbárica foi valiosa ou possivelmente valiosa incluem doença da descompressão, embolia gasosa arterial, envenenamento por monóxido de carbono, osteomielite e infarto do miocárdio.

## Referências


Butler PJ: Diving beyond the limits. *News Physiol Sci* 16:222, 2001.

Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P: Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 317:1140, 1998.

Lindholm P, Lundgren CE: The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving, *J Appl Physiol* 106:284, 2009.

Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, et al: Pulmonary Gas Exchange in Diving, *J Appl Physiol* 2008 [Epub ahead of print].

Neuman TS: Arterial gas embolism and decompression sickness. *News Physiol Sci* 17:77, 2002.

Pendergast DR, Lundgren CEG: The physiology and pathophysiology of the hyperbaric and diving environments, *J Appl Physiol* 106:274, 2009.

Thom SR: Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy, *J Appl Physiol* 2008 doi:10.1152/japplphysiol.91004.

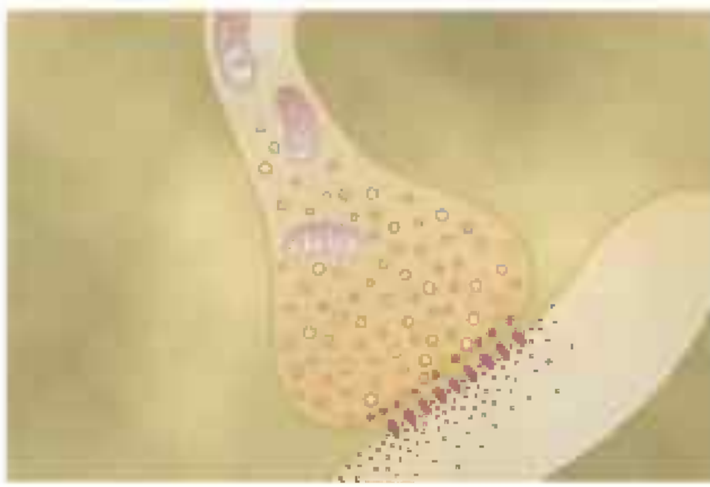
(página deixada intencionalmente em branco)

(página deixada intencionalmente em branco)

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 45

# Organização do Sistema Nervoso Central, Funções Básicas das Sinapses e Neurotransmissores



O sistema nervoso é único, em relação à vasta complexidade dos processos cognitivos e das ações de controle que pode executar. Ele recebe, a cada minuto literalmente milhões de *bits* de informação provenientes de diferentes órgãos e nervos sensoriais e então os integra para determinar as respostas a serem executadas pelo corpo.

Antes de discutir o sistema nervoso, no entanto, é recomendado que o leitor reveja os Capítulos 5 e 7, que apresentam os princípios que regem os potenciais de membrana e a transmissão de sinais pelos nervos e pelas junções neuromusculares.

## Plano Geral do Sistema Nervoso

### Neurônio do Sistema Nervoso Central: A Unidade Funcional Básica

O sistema nervoso central contém mais de 100 bilhões de neurônios. A Figura 45-1 mostra a estrutura de neurônio típico, encontrado no córtex motor cerebral. Sinais aferentes chegam a esse neurônio por meio de sinapses localizadas principalmente nos dendritos neuronais, além das que chegam também ao corpo celular. Para diferentes tipos de neurônios, podem existir desde algumas poucas centenas até cerca de 200.000 conexões sinápticas aferentes. Por sua vez, o sinal eferente desse mesmo neurônio trafega por axônio único. Esse axônio tem muitas ramificações distintas que se dirigem para outras regiões do sistema nervoso ou para a periferia do corpo.

Característica especial da maioria das sinapses é que o sinal normalmente se propaga apenas na direção anterógrada, do axônio de um neurônio precedente para os dendritos localizados nos neurônios seguintes. Esse fenômeno possibilita que o sinal trafegue na direção necessária para executar as funções nervosas requeridas.

### Divisão Sensorial do Sistema Nervoso — Os Receptores Sensoriais

Muitas atividades do sistema nervoso se iniciam pelas experiências sensoriais que excitam os *receptores sensoriais*, sejam os receptores visuais nos olhos, os receptores auditivos nos ouvidos, os receptores táteis na superfície do corpo, ou receptores de outros tipos. Essas experiências sensoriais podem provocar reações cerebrais imediatas ou essas informações podem ser armazenadas no cérebro, sob a forma de memória, por minutos, semanas, ou anos, e determinar reações do organismo em data futura.

A Figura 45-2 mostra a porção *somática* do sistema sensorial, que transmite informação sensorial vinda de receptores localizados em toda a superfície do corpo e de algumas estruturas profundas. Essa informação chega ao sistema nervoso central pelos nervos periféricos e é conduzida imediatamente para múltiplas áreas sensoriais localizadas: (1) em todos os níveis da medula espinhal; (2) na formação reticular do bulbo, da ponte e do mesencéfalo; (3) no cerebelo; (4) no tálamo; e (5) em áreas do córtex cerebral.

### Divisão Motora do Sistema Nervoso — Os Efetores

O papel eventual mais importante do sistema nervoso é o de controlar as diversas atividades do corpo. Essa função é realizada pelo controle: (1) da contração dos músculos esqueléticos apropriados, por todo o corpo, (2) da contração da musculatura lisa dos órgãos internos, (3) da secreção de substâncias químicas pelas glândulas exócrinas e endócrinas que agem em diversas partes do corpo. Essas atividades são coletivamente chamadas *funções motoras* do sistema nervoso, e os músculos e glândulas são denominados *efetores*, porque são as estruturas anatômicas que verdadeiramente executam as funções ditadas pelos sinais nervosos.

A Figura 45-3 representa o *neuroeixo motor "esquelético"* do sistema nervoso que controla a contração da musculatura esquelética. Operando em paralelo a este eixo existe outro sistema, chamado *sistema nervoso au-*

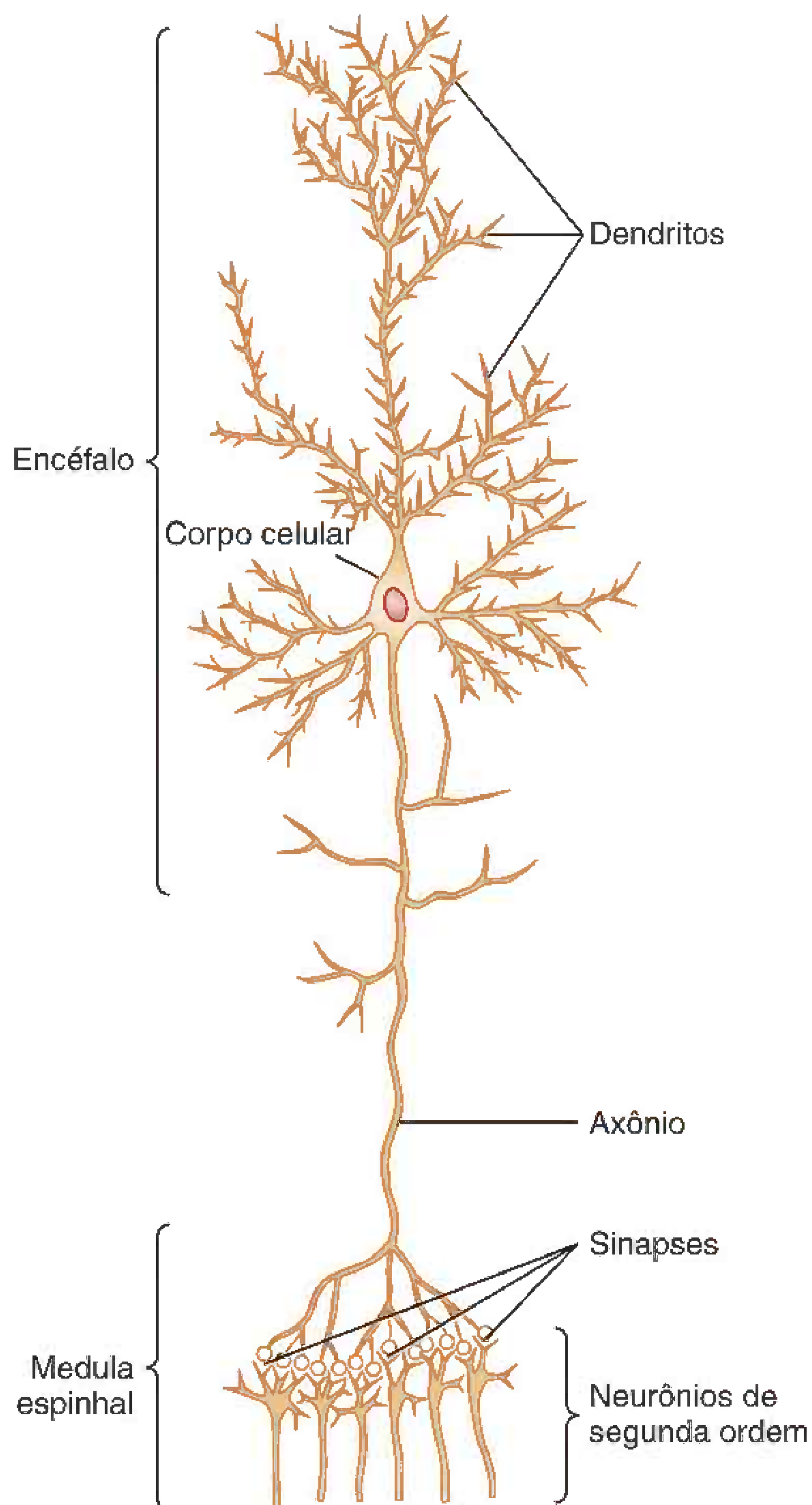



**Figura 45-1** Estrutura de grande neurônio do encéfalo onde estão apontadas suas partes funcionais mais importantes. (Redesenhada de Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987.)

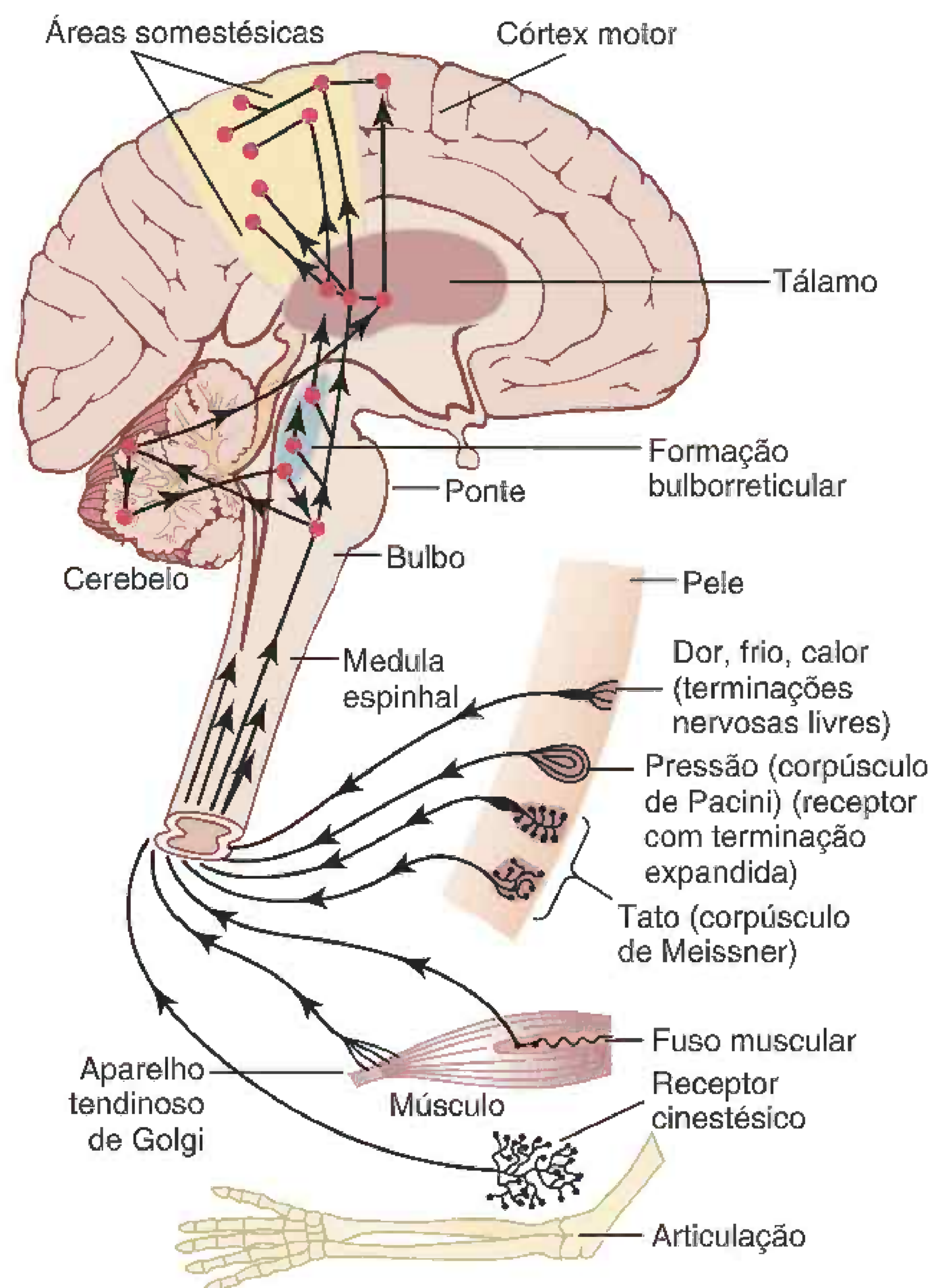



**Figura 45-2** Eixo somatossensorial do sistema nervoso.

*tônomo*, que exerce controle sobre a musculatura lisa, as glândulas e outros sistemas internos do corpo; isso é discutido no Capítulo 60.

Observe, na Figura 45-3, que os músculos esqueléticos podem ser controlados por diferentes níveis do sistema nervoso central, incluindo: (1) a medula espinhal; (2) a formação da substância reticular bulbar, pontina e mesencefálica; (3) os gânglios da base; (4) o cerebelo e (5) o córtex motor. Cada uma dessas áreas executa sua própria função, as regiões inferiores sendo responsáveis principalmente pelas respostas musculares automáticas, instantâneas aos estímulos sensoriais, e as regiões superiores comandando os movimentos musculares complexos, deliberados, controlados por processos cognitivos cerebrais.

## Processamento de Informações — Função "Integrativa" do Sistema Nervoso

Uma das mais importantes funções do sistema nervoso é a de processar a informação aferente, de modo que sejam efetuadas respostas mentais e motoras *apropriadas*. Mais de 99% de toda a informação sensorial é descartada pelo cérebro como irrelevante e sem importância. Por exemplo, em geral, não percebemos as partes do corpo que estão em contato com nossas vestimentas, assim como a pressão que a cadeira exerce sobre o nosso corpo quando sentamos. Da mesma forma, a atenção é atraída apenas para objeto ocasional em nosso campo de visão e mesmo o ruído perpétuo que nos cerca é normalmente relegado ao subconsciente.

Mas, quando importante informação sensorial excita nossa mente, esta é imediatamente canalizada para regiões integrativas e motoras apropriadas do cérebro, para poder provocar respostas desejadas. Tanto a canalização, quanto o processamento da informação, são chamados de *funções integrativas* do sistema nervoso. Assim, se a pessoa encostar a mão em fogão quente, a resposta instantânea adequada é a de afastar a mão. Seguem-se outras respostas associadas, como mover o corpo inteiro para longe do fogão, e talvez até gritar de dor.

**O Papel das Sinapses no Processamento de Informações.** A sinapse é o ponto de contato entre um neurônio e o neurônio seguinte. Adiante, neste capítulo, iremos discutir os detalhes da função sináptica. Entretanto, é importante ressaltar aqui que as sinapses determinam as direções em que os sinais nervosos vão se distribuir pelo sistema nervoso. Algumas sinapses transmitem sinais de

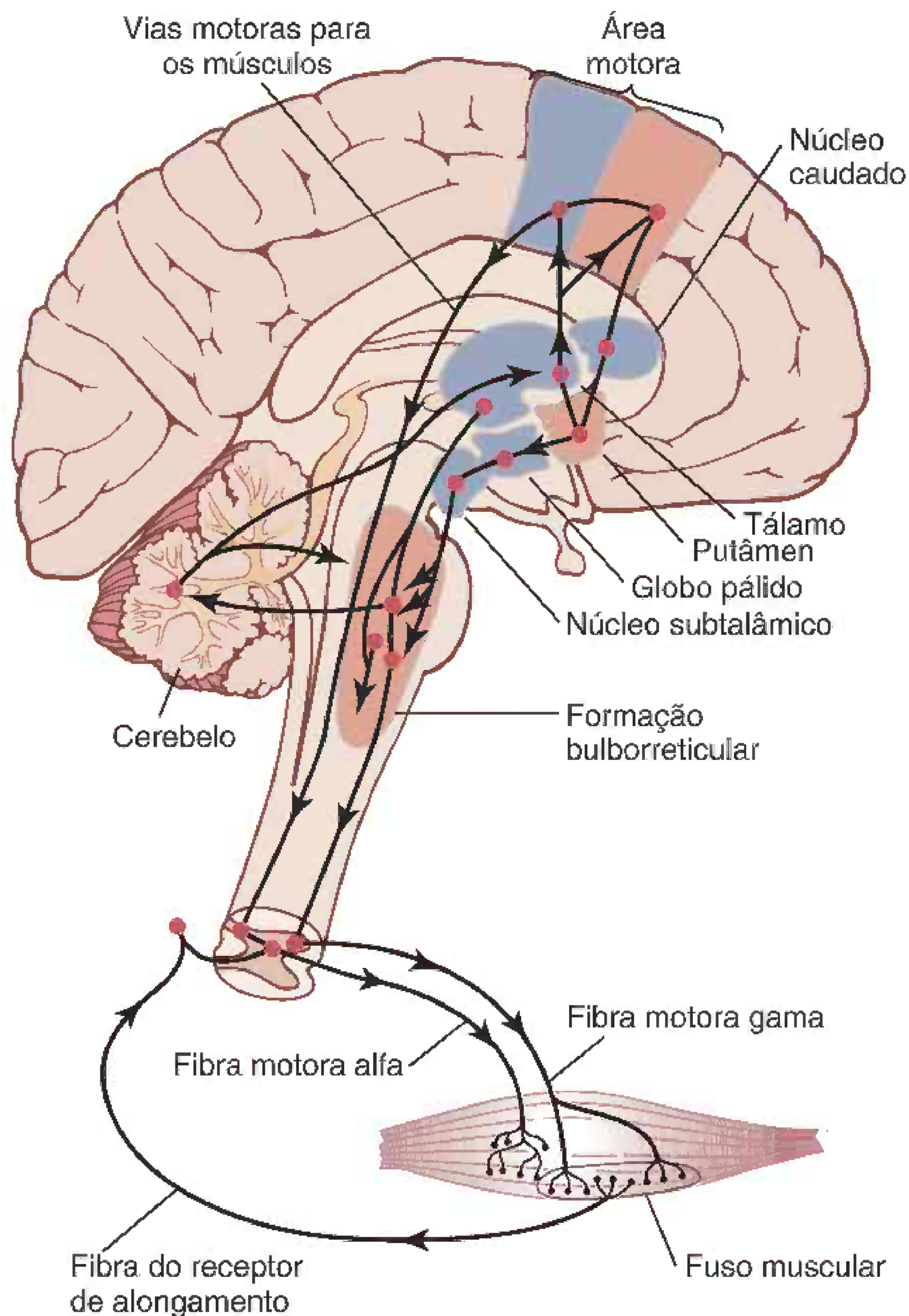



**Figura 45-3** Eixo neural motor esquelético do sistema nervoso.

um neurônio para outro com facilidade, enquanto outras transmitem sinais mas com dificuldade. Deve-se considerar também que sinais *facilitatórios* e *inibitórios* vindos de diferentes áreas do sistema nervoso podem controlar a transmissão sináptica, algumas vezes abrindo as sinapses para a transmissão e, em outras, fechando-as. Além disso, enquanto determinados neurônios pós-sinápticos respondem com grande número de impulsos, outros respondem apenas com alguns. Portanto, as sinapses executam ação seletiva, algumas vezes bloqueando sinais fracos, enquanto permitem que sinais fortes passem e, em outros momentos, selecionando e amplificando determinados sinais fracos, e com frequência transmitindo tais sinais em muitas direções em vez de restringi-los à direção única.

### Armazenamento da Informação — Memória

Apenas pequena fração das informações sensoriais, mesmo considerando as mais relevantes, provoca normalmente resposta motora imediata. No entanto, a maior parte dessas informações é armazenada para o controle futuro das atividades motoras e para uso nos processos cognitivos. A maior parte desse armazenamento ocorre no *córtex cerebral* e mesmo as regiões subcorticais do encéfalo e a medula espinhal podem armazenar pequenas quantidades de informação.

O armazenamento da informação é o processo chamado *memória* e é também função exercida pelas sinapses. Cada vez que determinados tipos de sinais sensoriais passam por sequência de sinapses, essas sinapses ficam mais capazes de transmitir o mesmo tipo de sinal em outras oportunidades. Esse processo é chamado *facilitação*. Depois dos sinais sensoriais passarem numerosas vezes por sinapses, estas ficam tão facilitadas que os sinais, gerados pelo próprio sistema nervoso central, podem também promover a transmissão de impulsos pela mesma sequência de sinapses até na ausência da aferência sensorial. Isso dá à pessoa a percepção de estar experienciando as sensações originais, embora essas percepções sejam apenas memórias das sensações.

Os mecanismos precisos pelos quais a facilitação em longo prazo das sinapses participa do processo de memória são ainda incertos, mas o que se sabe sobre esse fato e outros detalhes do processo de memória sensorial estão discutidos no Capítulo 57.

Uma vez que as informações tenham sido armazenadas no sistema nervoso sob a forma de memória, elas passam a ser parte do mecanismo do processamento do cérebro, para uso futuro sob a forma do "pensamento", isto é, os processos cognitivos cerebrais comparam as novas experiências sensoriais com as memórias armazenadas; as memórias desse modo ajudam a selecionar nova informação sensorial importante e a transmiti-la às áreas apropriadas de armazenamento da informação, para uso futuro, ou para áreas motoras, com o intuito de provocar respostas efetoras imediatas.

## Principais Níveis Funcionais do Sistema Nervoso Central

O sistema nervoso humano herdou capacidades funcionais especiais de cada um dos estágios evolutivos humanos. Dessa herança, três níveis principais do sistema nervoso central têm características funcionais específicas: (1) o *nível da medula espinhal*, (2) o *nível cerebral inferior* ou *nível subcortical* e (3) o *nível cerebral superior* ou *nível cortical*.

### Nível Medular

Muitas vezes, concebemos a medula espinhal como sendo apenas uma via de passagem para os sinais vindos da periferia do corpo em direção ao encéfalo, ou na direção oposta, do encéfalo e de volta ao corpo. Essa ideia está longe da verdade. Mesmo em situações em que a medula espinhal foi seccionada em níveis cervicais muitas de suas funções altamente organizadas continuam sendo executadas. Por exemplo, os circuitos neurais intrínsecos da medula podem ser responsáveis por: (1) movimentos de marcha, (2) reflexos que afastam partes do corpo de objetos que causam dor, (3) reflexos que enrijecem as pernas para sustentar o corpo contra a gravidade e (4) reflexos que controlam os vasos sanguíneos locais, movimentos

gastrointestinais ou excreção urinária. De fato, os níveis supraespinhais do sistema nervoso geralmente operam não pelo envio de sinais diretamente para a periferia do corpo mas sim enviando sinais aos centros de controle da medula espinhal, ou seja, simplesmente "comandando" esses centros para que realizem suas funções.

### Nível Cerebral Inferior ou Subcortical

Muitas, senão a maioria, das que chamamos de atividades subconscientes do corpo são controladas por regiões encefálicas subcorticais — no bulbo, na ponte, no mesencéfalo, no hipotálamo, no tálamo, no cerebelo e nos gânglios da base. Por exemplo, o controle subconsciente da pressão arterial e da respiração é executado principalmente pelo bulbo e pela ponte. O controle do equilíbrio é função combinada das porções mais antigas do cerebelo, juntamente com a formação reticular bulbar, pontina e mesencefálica. Os reflexos alimentares, como a salivação e a ação de lamber os lábios, em resposta ao sabor da comida, são controlados por áreas localizadas no bulbo, na ponte, no mesencéfalo, na amígdala e no hipotálamo. Além disso, muitos padrões emocionais, como raiva, excitação, resposta sexual, reação à dor e reação ao prazer, podem continuar a ocorrer mesmo após a destruição de grande parte do córtex cerebral.

### Nível Cerebral Superior ou Cortical

Após a descrição acima sobre muitas das funções do sistema nervoso que ocorrem na medula e nas estruturas subcorticais, poderíamos perguntar: que funções restam para serem executadas pelo córtex cerebral? A resposta a essa questão é complexa mas começa com o fato de que o córtex cerebral é a região extremamente grande de armazenamento de memórias. O córtex nunca funciona sozinho e sim sempre em associação com as estruturas subcorticais do sistema nervoso central.

Sem o córtex cerebral, as funções dos centros subcorticais são em geral imprecisas. O vasto reservatório de informação cortical normalmente converte essas funções em operações determinadas e precisas.

Por fim, o córtex cerebral é essencial para a maior parte dos nossos processos mentais, porém não pode funcionar sozinho. De fato, são as estruturas subcorticais e não o córtex que iniciam o *estado de vigília* no córtex cerebral, desse modo, promovendo a abertura do banco de memórias para ser acessado pela maquinaria do pensamento, presente no encéfalo. Sendo assim, cada porção do sistema nervoso executa funções específicas. No entanto, é o córtex que abre o mundo de informações armazenadas para que seja explorado pela mente.

## Comparação do Sistema Nervoso com um Computador

Quando os computadores foram inicialmente desenvolvidos, logo se tornou evidente que essas máquinas têm muitas características em comum com o sistema nervoso. Primeiramente, todos os computadores têm circuitos de entrada que são comparáveis à porção sensorial do sistema nervoso e também circuitos de saída que são comparáveis à porção motora do sistema nervoso.

Em computadores simples, os sinais de saída são controlados diretamente pelos sinais de entrada, operando, de maneira similar, à dos reflexos simples da medula espinhal. Em computadores mais complexos, a saída é determinada, tanto pelos sinais de entrada, como pelas informações que tenham sido previamente armazenadas na memória do computador, o que é análogo aos reflexos mais complexos e aos mecanismos de processamento da região cortical do sistema nervoso. Além disso, à medida que os computadores fiquem ainda mais complexos, é necessário adicionar mais outra unidade ao sistema, que é chamada *unidade de processamento central*, responsável por determinar a sequência de todas as operações. Essa unidade é análoga aos mecanismos de controle encefálicos que direcionam nossa atenção em primeiro lugar para o pensamento, a sensação ou a atividade motora e depois para outro, e assim por diante, até que ocorram sequências complexas de pensamentos ou ações.

A Figura 45-4 é um diagrama de bloco simples que esquematiza o sistema de computador. Mesmo rápido estudo desse diagrama demonstra sua similaridade com o sistema nervoso. O fato de que os componentes básicos do computador de uso geral são análogos aos do sistema nervoso humano demonstra que o encéfalo é, em termos básicos, um computador que continuamente coleta informações sensoriais e as utiliza junto com as informações armazenadas para computar o curso diário da atividade corporal.

## Sinapses do Sistema Nervoso Central

A informação é transmitida para o sistema nervoso central em sua maior parte na forma de potenciais de ação, chamados simplesmente de "impulsos nervosos" que se propagam por sucessão de neurônios, um após o outro.

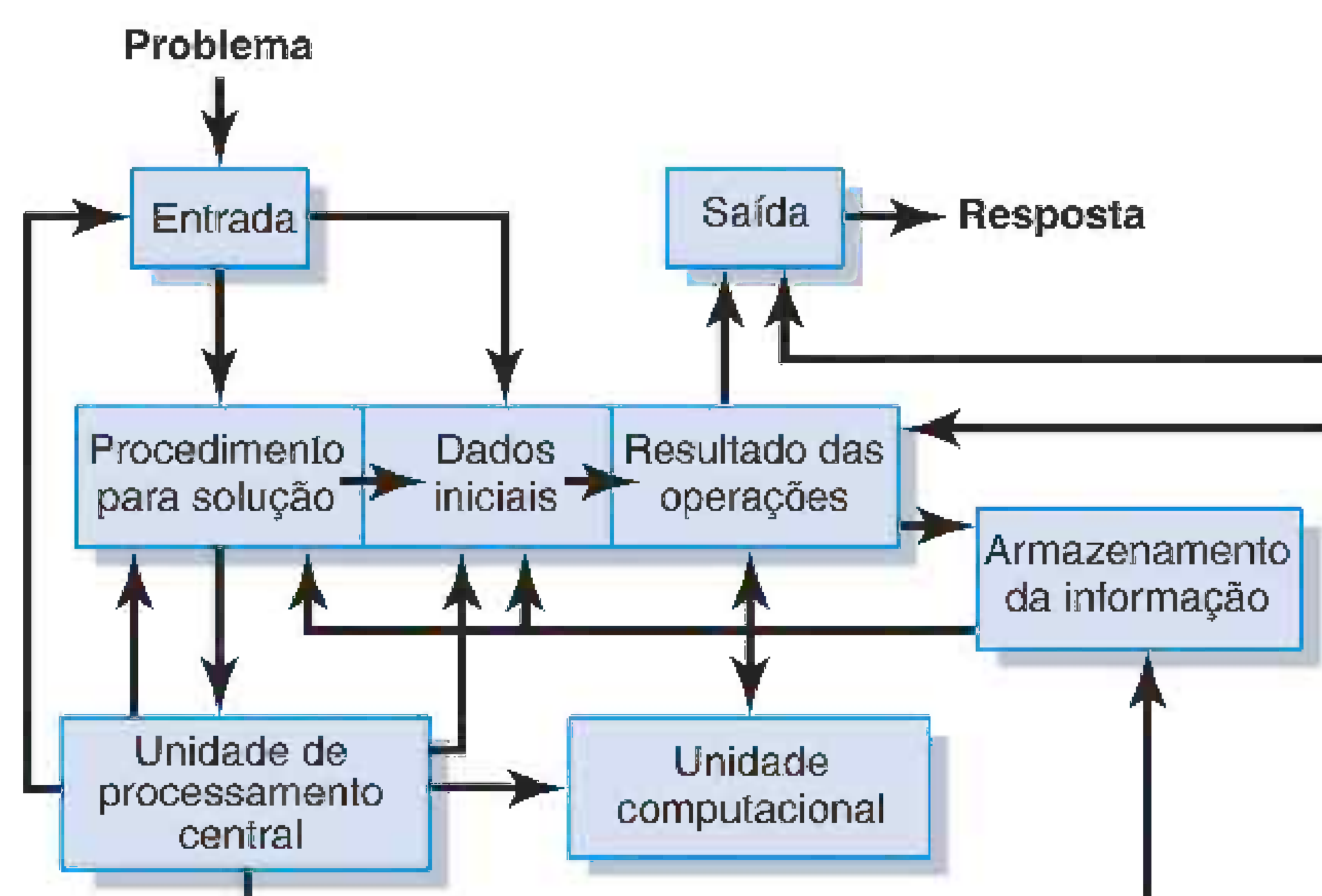



**Figura 45-4** Esquema geral de computador mostrando os componentes básicos e suas inter-relações.

Entretanto, além disso, cada impulso (1) pode ser bloqueado, na sua transmissão de um neurônio para o outro, (2) pode ser transformado de impulso único em impulsos repetitivos, ou (3) pode ainda ser integrado a impulsos vindos de outros neurônios, para gerar padrões de impulsos muito complexos em neurônios sucessivos. Todas essas funções podem ser classificadas como *funções sinápticas dos neurônios.*

## Tipos de Sinapses — Químicas e Elétricas

Há dois tipos principais de sinapses: (1) a *sinapse química* e (2) a *sinapse elétrica.*

Quase todas as sinapses utilizadas para a transmissão de sinais no sistema nervoso central da espécie humana são *sinapses químicas.* Nessas estruturas, o primeiro neurônio secreta por seu terminal a substância química chamada *neurotransmissor* (por vezes, chamada simplesmente de *substância transmissora*), e esse neurotransmissor, por sua vez, vai atuar em proteínas receptoras, presentes na membrana do neurônio subsequente, para promover excitação, inibição ou ainda modificar de outro modo a sensibilidade dessa célula. Mais de 40 substâncias neurotransmissoras importantes foram descobertas nos últimos anos. Algumas das mais conhecidas são: acetilcolina, norepinefrina, epinefrina, histamina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina, serotonina e glutamato.

As *sinapses elétricas,* em contraste, são caracterizadas por canais que conduzem eletricidade de uma célula para a próxima. A maior parte dessas sinapses consiste em pequenas estruturas tubulares proteicas chamadas *junções comunicantes (gap),* que permitem o movimento livre dos íons de uma célula para outra. Tais junções são discutidas no Capítulo 4. Apenas pequeno número de junções *gap* pode ser encontrado no sistema nervoso central. Entretanto, é por meio dessas junções *gap* e de outras junções similares que os potenciais de ação são transmitidos de fibra muscular lisa para a próxima no músculo liso visceral (Cap. 8), e de célula muscular cardíaca para a próxima no músculo cardíaco (Cap. 10).

### Condução "Unidirecional" nas Sinapses Químicas.

As sinapses químicas têm característica extremamente importante, que as torna muito adequadas para transmitir a maioria dos sinais do sistema nervoso. Essas estruturas sempre transmitem os sinais em uma só direção, ou seja, do neurônio que secreta o neurotransmissor, chamado *neurônio pré-sináptico,* para o neurônio no qual o neurotransmissor age, o *neurônio pós-sináptico.* Esse é o *princípio da condução unidirecional* que ocorre nas sinapses químicas, e é muito diferente da condução pelas sinapses elétricas que, em geral, transmitem os sinais em ambas as direções.

Reflita um momento sobre a extrema importância do mecanismo de condução unidirecional. Ele permite que os sinais sejam direcionados para alvos específicos. Na verdade, é essa transmissão específica dos sinais, para áreas discretas e extremamente focalizadas, tanto do sistema nervoso, quanto nos terminais dos nervos periféricos que permite ao sistema nervoso executar sua miríade de funções sensoriais, motoras, de memorização e muitas outras.

## Anatomia Fisiológica da Sinapse

A Figura 45-5 é esquema de *neurônio motor anterior* típico encontrado no corno anterior da medula espinhal. Esse neurônio é composto por três partes principais: o *corpo celular* ou *soma* que constitui a maior parte do neurônio; o *axônio* único que se estende do corpo celular, deixa a medula espinhal e se incorpora a nervos periféricos; e os *dendritos,* numerosas projeções ramificadas do soma, que se estendem, quando muito, por 1 milímetro para as áreas adjacentes da medula.

Encontram-se de 10.000 a 200.000 pequenos botões sinápticos, chamados *terminais pré-sinápticos,* nas superfícies dos dendritos e do corpo celular do neurônio motor: cerca de 80% a 95% estão situados nos dendritos e apenas de 5% a 20% no corpo celular. Esses terminais pré-sinápticos são as porções terminais de ramificações de axônios de diversos outros neurônios. Muitos desses terminais pré-sinápticos são *excitatórios* — ou seja, secretam substância transmissora que estimula o neurônio pós-sináptico. No entanto, outros terminais pré-sinápticos são *inibitórios* — secretam substância transmissora que inibe o neurônio pós-sináptico.

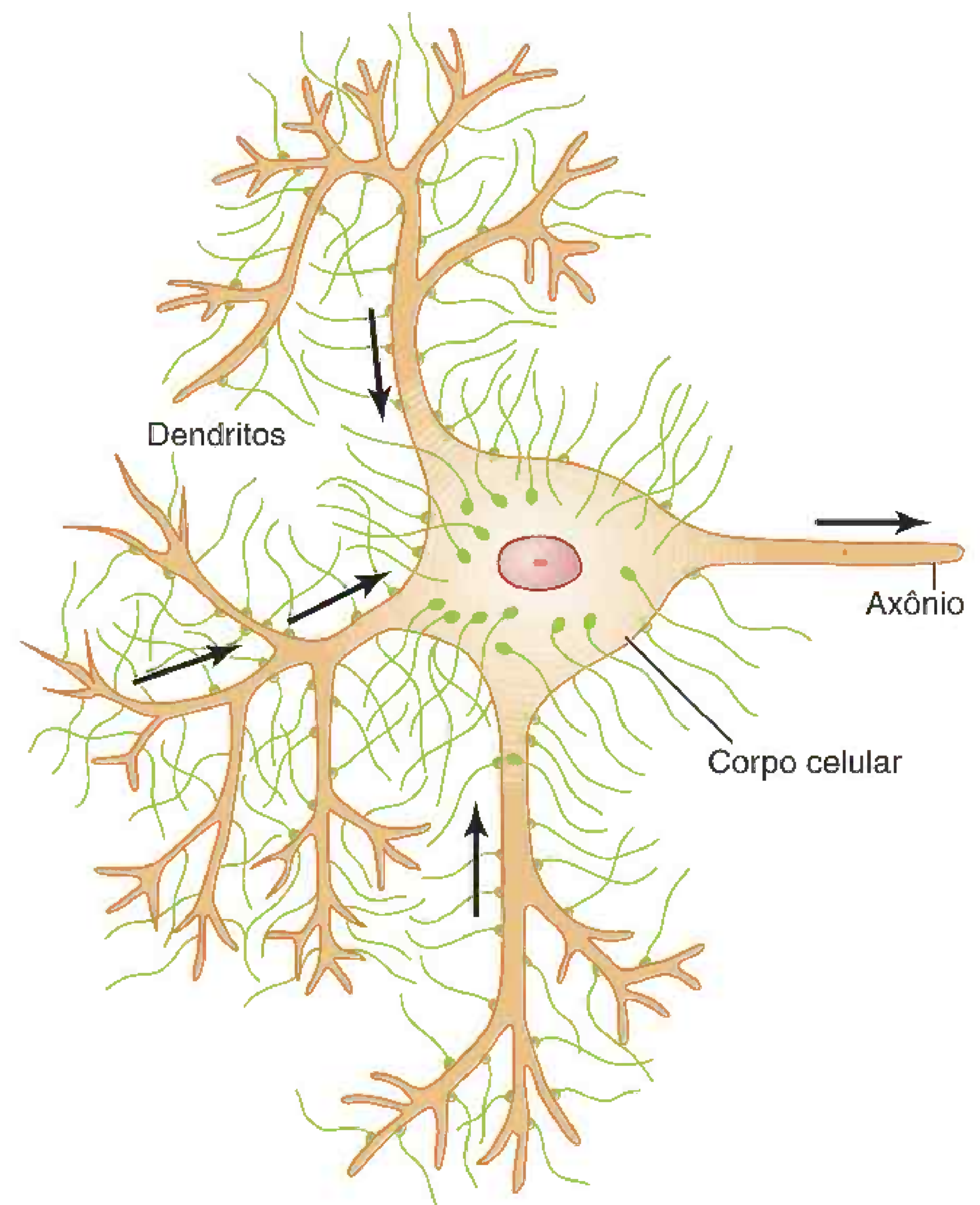



**Figura 45-5** Neurônio motor anterior típico exibindo terminações pré-sinápticas no corpo celular e nos dendritos. Note também o axônio único.

Neurônios localizados em outras partes da medula e do encéfalo diferem do neurônio motor no (1) tamanho do corpo celular; (2) no comprimento, tamanho e número de dendritos, tendo comprimento de quase zero a muitos centímetros; (3) no comprimento e calibre do axônio; e (4) no número de terminais pré-sinápticos, que pode variar de alguns poucos até cerca de 200.000. Essas diferenças fazem os neurônios de partes diversas do sistema nervoso reagirem de modo diferente dos sinais sinápticos aferentes e, sendo assim, executarem muitas funções distintas.

**Terminais Pré-sinápticos.** Estudos dos terminais pré-sinápticos, com o auxílio do microscópio eletrônico, demonstram que esses terminais têm formas anatômicas variadas mas a maioria se assemelha a pequenos botões redondos ou ovalados e, sendo assim, são por vezes chamados *botões terminais*, *pés terminais* ou *botões sinápticos*.

A Figura 45-6 ilustra a estrutura básica de uma sinapse ao mostrar um terminal pré-sináptico único na superfície da membrana de neurônio pós-sináptico. O terminal pré-sináptico é separado do corpo celular do neurônio pós-sináptico pela *fenda sináptica*, cuja largura fica na faixa de 200 a 300 angstroms. O terminal tem dois tipos de estruturas internas importantes para a função excitatória ou inibitória da sinapse: as *vesículas transmissoras* e as *mitocôndrias*. As vesículas transmissoras contêm a *substância transmissora* que, quando liberada na fenda sináptica, *excita* ou *inibe* o neurônio pós-sináptico — excita se a membrana neuronal contiver *receptores excitatórios*, inibe se a membrana tiver *receptores inibitórios*. As mitocôndrias fornecem o trifosfato de adenosina (ATP) que, por sua vez, supre a energia necessária para sintetizar novas moléculas da substância transmissora.

Quando o potencial de ação chega ao terminal pré-sináptico, a despolarização de sua membrana faz com que pequeno número de vesículas libere moléculas de neurotransmissores na fenda sináptica. A liberação dessas moléculas, por sua vez, provoca alterações imediatas nas características de permeabilidade da membrana neuronal pós-sináptica, o que leva à excitação ou à inibição do neurônio pós-sináptico, dependendo das características do receptor neuronal.

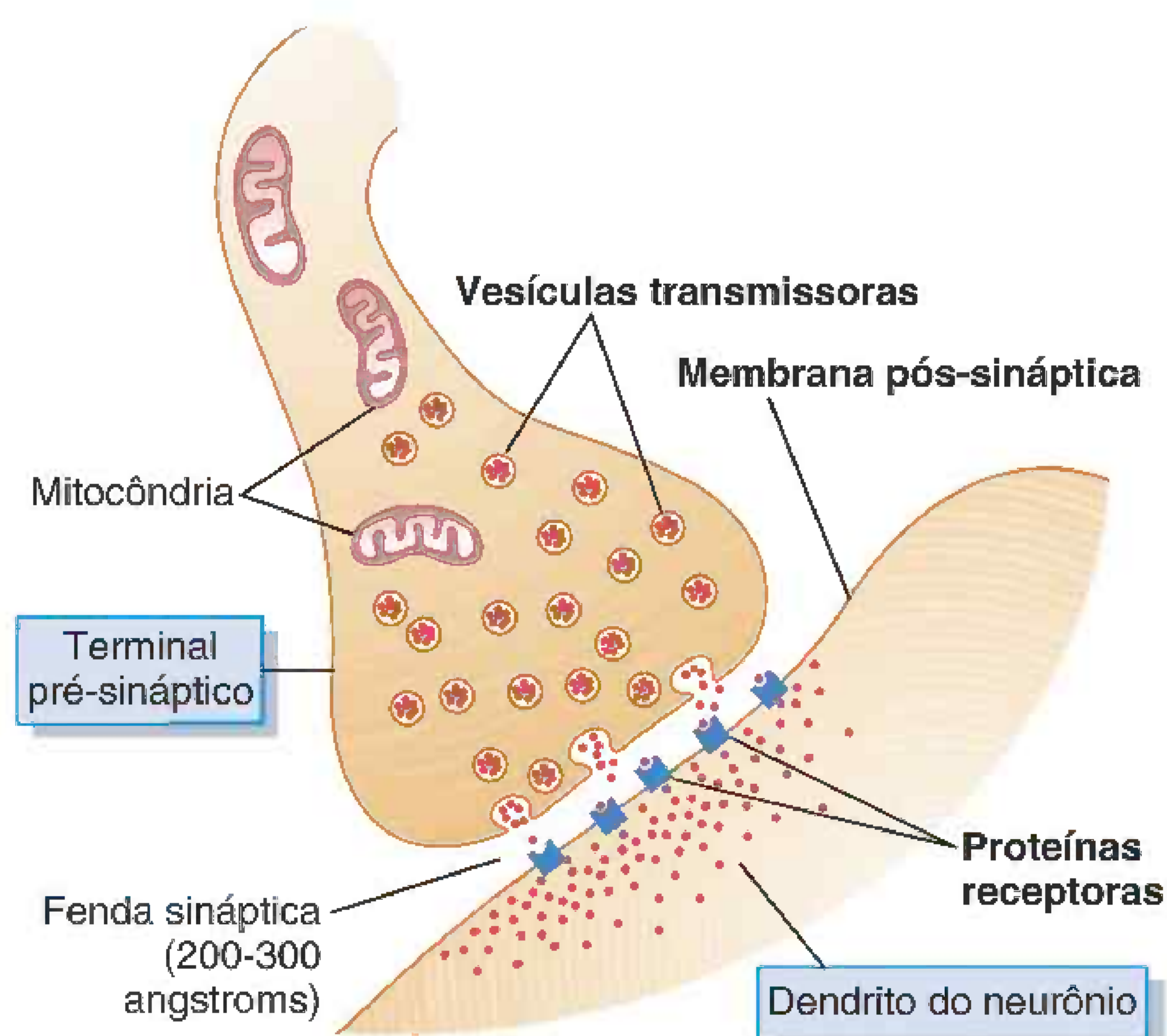



**Figura 45-6** Anatomia fisiológica da sinapse.

### Mecanismo pelo Qual o Potencial de Ação Provoca a Liberação do Neurotransmissor pelos Terminais Pré-sinápticos — o Papel dos Íons Cálcio

A membrana do terminal pré-sináptico é chamada *membrana pré-sináptica*. Essa membrana tem grande número de *canais de cálcio dependentes de voltagem*. Quando o potencial de ação despolariza a membrana pré-sináptica, esses canais de cálcio se abrem e permitem a passagem de inúmeros íons cálcio para o terminal pré-sináptico. A quantidade de substância transmissora que é então liberada na fenda sináptica é diretamente proporcional ao número de íons cálcio que entram. O mecanismo preciso, pelo qual os íons cálcio provocam essa liberação, não é conhecido em sua totalidade mas pensa-se que seja o apresentado a seguir.

Quando os íons cálcio entram no terminal pré-sináptico, se ligam a moléculas de proteínas especiais, presentes na superfície interna da membrana pré-sináptica, chamadas *sítios de liberação*. Essa ligação, por sua vez, provoca a abertura dos sítios de liberação através da membrana, permitindo que algumas vesículas contendo os neurotransmissores liberem seu conteúdo na fenda sináptica, após cada potencial de ação. No caso das vesículas que armazenam acetilcolina, de 2.000 a 10.000 moléculas do neurotransmissor estão presentes em cada vesícula, havendo vesículas suficientes no terminal pré-sináptico para manter a neurotransmissão, promovida por poucas centenas a 10.000 potenciais de ação.

### Ação da Substância Transmissora sobre o Neurônio Pós-sináptico — Função das "Proteínas Receptoras"

A membrana do neurônio pós-sináptico contém grande número de *proteínas receptoras* também mostradas na Figura 45-6. As moléculas desses receptores têm dois componentes importantes: (1) o *componente de ligação*, que se exterioriza da membrana na fenda sináptica — local onde se liga o neurotransmissor, vindo do terminal pré-sináptico — e (2) o *componente ionóforo*, que atravessa toda a membrana pós-sináptica até alcançar o interior do neurônio pós-sináptico. O componente ionóforo por sua vez pode ser de dos dois tipos: (1) *canal iônico* que permite a passagem de tipos específicos de íons, através da membrana ou (2) *ativador de "segundo mensageiro"* que não é canal iônico e sim molécula que, projetando-se para o citoplasma da célula, ativa uma ou mais substâncias localizadas no interior do neurônio pós-sináptico. Essas substâncias, por sua vez, funcionam como "segundos mensageiros", promovendo aumento ou diminuição das funções celulares específicas.

**Canais Iônicos.** Os canais iônicos na membrana neuronal pós-sináptica são, em geral de dois tipos: (1) *canais catiônicos* que na maioria das vezes permitem a passagem dos íons sódio quando abertos mas que por vezes deixam passar também íons potássio e/ou cálcio e (2) *canais aniônicos* que permitem a passagem de íons cloreto e também de pequenas quantidades de outros ânions.

Os *canais catiônicos* que conduzem os íons sódio são revestidos com cargas negativas. Essas cargas atraem os íons sódio carregados positivamente para o canal, quando seu diâmetro aumenta para até dimensão maior que o do íon sódio hidratado. Entretanto, essas mesmas cargas negativas *repelem os íons cloreto e outros ânions* e impedem sua passagem.

Para *canais aniônicos*, quando o diâmetro do canal fica grande o bastante, íons cloreto passam pelo canal até atingirem o lado oposto, enquanto o fluxo de cátions como sódio, potássio e cálcio está bloqueado principalmente porque seus íons hidratados são muito grandes para passar por eles.

Aprenderemos adiante que, quando canais catiônicos se abrem e permitem a entrada de íons sódio com carga positiva, suas cargas positivas irão, por sua vez, excitar o neurônio. Portanto, a substância transmissora que abre os canais catiônicos é chamada *transmissor excitatório*. Por sua vez, a abertura de canais aniônicos permite a passagem de cargas elétricas negativas, o que inibe o neurônio. Desse modo, as substâncias transmissoras que abrem esses canais são chamadas *transmissores inibitórios*.

Quando substância transmissora ativa o canal iônico, o canal em geral abre em fração de milissegundos; quando a substância transmissora não está mais presente, o fechamento do canal é igualmente rápido. A abertura e o fechamento dos canais iônicos são os meios para o controle muito rápido dos neurônios pós-sinápticos.

**Sistema de "Segundos Mensageiros" no Neurônio Pós-sináptico.** Muitas funções do sistema nervoso — por exemplo, o processo da memória — requerem mudanças prolongadas nos neurônios, com a duração de segundos a meses após a substância transmissora inicial já se ter dissipado. Os canais iônicos não são capazes de provocar alterações prolongadas no neurônio pós-sináptico, porque esses canais se fecham em milissegundos após a substância transmissora não estar mais presente. Entretanto, em muitos casos, a excitação ou inibição neuronal pós-sináptica prolongada é realizada pela ativação do sistema químico de "segundos mensageiros" no neurônio pós-sináptico, sendo este segundo mensageiro responsável por provocar o efeito prolongado.

Existem diversos tipos de sistemas de segundos mensageiros. Um dos tipos mais comuns utiliza o grupo de proteínas chamadas *proteínas G*. A Figura 45-7 mostra no canto superior esquerdo proteína receptora da membrana. A proteína G está ligada à porção do receptor que se projeta para o interior da célula. A proteína G, por sua vez, é formada por três componentes distintos: o componente alfa (α), que é a porção *ativadora* da proteína G, e os componentes beta (β) e gama (γ), que estão ligados ao componente alfa e também à parte interna da membrana celular, adjacente à proteína receptora. Durante a ativação pelo impulso nervoso, a porção alfa da proteína G se separa das porções beta e gama e então fica livre para se deslocar pelo citoplasma da célula.

No interior do citoplasma, o componente alfa livre executa uma ou mais de múltiplas funções, dependendo da característica específica de cada tipo de neurônio.

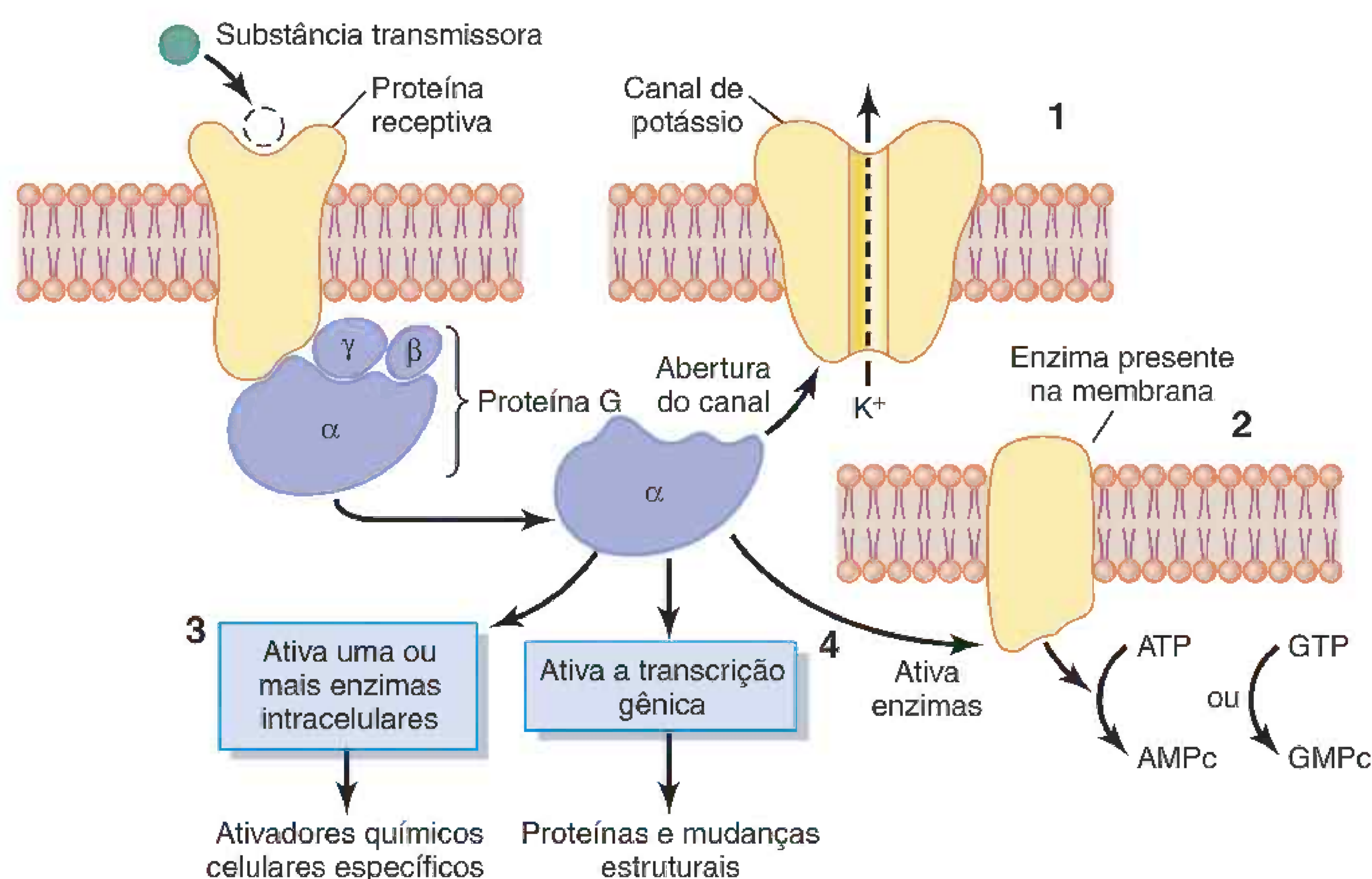



**Figura 45-7** Sistema de "segundos mensageiros" em que a substância transmissora de neurônio inicial pode ativar o segundo neurônio por liberar inicialmente a "proteína G" no citoplasma do segundo neurônio. Quatro possíveis efeitos subsequentes à ativação da proteína G são mostrados, incluindo: *1*, abertura de canal iônico na membrana do segundo neurônio; *2*, ativação de sistema enzimático presente na membrana do neurônio; *3*, ativação de sistema enzimático intracelular; e/ou *4*, promovendo a transcrição gênica no segundo neurônio.

São apresentadas, na Figura 45-7, quatro mudanças que podem ocorrer. Estas são as seguintes:

1. *Abertura de canais iônicos específicos na membrana da célula pós-sináptica.* É apresentado, no canto superior direito da figura, canal de potássio que se abre em resposta à proteína G; esse canal, em geral, permanece aberto por tempo prolongado, ao contrário do rápido fechamento dos canais iônicos ativados diretamente, que não utilizam do sistema de segundos mensageiros.
2. *Ativação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) ou monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) na célula neuronal.* Lembre-se de que tanto o AMP cíclico quanto o GMP cíclico podem ativar a maquinaria metabólica muito específica do neurônio e, sendo assim, podem iniciar qualquer um dos muitos resultados químicos, incluindo as alterações a longo prazo da estrutura da célula, que por sua vez alteram a excitabilidade do neurônio por longo tempo.
3. *Ativação de uma ou mais enzimas intracelulares.* A proteína G pode ativar diretamente uma ou mais enzimas intracelulares. Por sua vez, essas enzimas podem induzir uma das muitas funções químicas específicas da célula.
4. *Ativação da transcrição gênica.* Esse é um dos efeitos mais importantes da ativação do sistema de segundos mensageiros, porque a transcrição gênica pode provocar a formação de novas proteínas pelo neurônio, dessa forma modificando a sua maquinaria metabólica ou sua estrutura. Na verdade, sabe-se que as alterações estruturais dos neurônios, quando ativadas de forma apropriada, de fato ocorrem especialmente nos processos de memória a longa duração.

Está claro que a ativação dos sistemas de segundos mensageiros no neurônio, ou dos tipos que envolvem as proteínas G ou outros, é extremamente importante para modificar as características das respostas a longo prazo das diferentes vias neuronais. Retornaremos a essa questão em mais detalhes no Capítulo 57, quando da discussão sobre as funções da memória do sistema nervoso.

## Receptores Excitatórios ou Inibitórios na Membrana Pós-sináptica

Alguns receptores pós-sinápticos quando ativados provocam excitação do neurônio pós-sináptico, e outros causam inibição. A importância da existência desses dois tipos de receptores, inibitórios e excitatórios, é que dá dimensão adicional à função nervosa, possibilitando a contenção ou a excitação das ações neuronais.

Os diferentes mecanismos moleculares e de membrana utilizados por diversos receptores para induzir excitação ou inibição incluem os seguintes:

### Excitação

1. Abertura dos canais de sódio, permitindo o fluxo de grande número de cargas elétricas positivas para a célula pós-sináptica. Esse evento celular aumenta o potencial intracelular da membrana em direção a potencial mais positivo, no sentido de atingir o nível do limiar para sua excitação. Esse é de longe o meio mais generalizado utilizado para causar excitação.
2. Condução reduzida pelos canais de cloreto ou potássio ou de ambos. Esse evento diminui a difusão de íons cloreto, com carga negativa para o neurônio pós-sináptico ou a difusão de íons potássio com carga positiva para fora da célula. Em ambos os casos, o efeito é o de fazer com que o potencial interno da membrana mais positivo do que o normal, o que tem caráter excitatório.
3. Diversas alterações no metabolismo do neurônio pós-sináptico, para excitar a atividade celular ou em alguns casos, aumentar o número de receptores de membrana excitatórios, ou diminuir o número de receptores inibitórios da membrana.

### Inibição

1. *Abertura dos canais para íon cloreto na membrana neuronal pós-sináptica.* Esse fenômeno permite a rápida difusão dos íons cloreto com carga negativa do meio extracelular para o interior do neurônio pós-sináptico, dessa forma transportando cargas negativas para o interior da célula e aumentando a negatividade interna, o que tem caráter inibitório.
2. *Aumento na condutância dos íons potássio para o exterior dos neurônios.* Isso permite que íons positivos se difundam para o meio extracelular, provocando aumento da negatividade do lado interno da membrana do neurônio, o que é inibitório para a célula.
3. *Ativação de enzimas receptoras* que inibem as funções metabólicas celulares, promovendo aumento do número de receptores sinápticos inibitórios, ou diminuindo o número de receptores excitatórios.

## Substâncias Químicas que Atuam como Transmissores Sinápticos

Mais de 50 substâncias químicas foram demonstradas ou sugeridas como transmissores sinápticos. Diversas delas estão listadas nas Tabelas 45-1 e 45-2 contendo dois grupos distintos de transmissores sinápticos. Um dos grupos se constitui de *neurotransmissores com moléculas pequenas e de ação rápida.* O outro é formado por grande número de *neuropeptídeos*, de tamanho molecular muito maior e que são em geral de ação muito mais lenta.

Os neurotransmissores com moléculas pequenas e de ação rápida são os que induzem as respostas mais agudas do sistema nervoso, como a transmissão de sinais sensoriais para o encéfalo e dos sinais motores do encéfalo para os músculos. Os neuropeptídeos, ao contrário, geralmente provocam ações mais prolongadas, como mudanças a longo prazo do número de receptores neuronais, abertura ou fechamento por longos períodos de certos canais iônicos e possivelmente também as mudanças a longo prazo do número ou dimensão das sinapses.

**Tabela 45-1** Neurotransmissores de Moléculas Pequenas e de Ação Rápida

| |
|---|
| **Classe I** |
| Acetilcolina |
| **Classe II: As Aminas** |
| Norepinefrina |
| Epinefrina |
| Dopamina |
| Serotonina |
| Histamina |
| **Classe III: Aminoácidos** |
| Ácido gama-aminobutírico (GABA) |
| Glicina |
| Glutamato |
| Aspartato |
| **Classe IV** |
| Óxido nítrico (NO) |

**Tabela 45-2** Neurotransmissores Peptídicos de Ação Lenta ou Fatores de Crescimento

| |
|---|
| **Hormônios liberadores hipotalâmicos** |
| Hormônio liberador de tirotrofina |
| Hormônio liberador do hormônio luteinizante |
| Somatostatina (fator inibitório do hormônio de crescimento) |
| **Peptídeos hipofisários** |
| Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) |
| β-Endorfina |
| Hormônio α-melanócito estimulante |
| Prolactina |
| Hormônio luteinizante |
| Tirotrofina |
| Hormônio de crescimento |
| Vasopressina |
| Ocitocina |
| **Peptídeos que agem no intestino e no cérebro** |
| Encefalina leucina |
| Encefalina metionina |
| Substância P |
| Gastrina |
| Colecistocinina |
| Peptídeo intestinal vasoativo (VIP) |
| Fator de crescimento neural |
| Fator neurotrófico derivado do cérebro |
| Neurotensina |
| Insulina |
| Glucagon |
| **De outros tecidos** |
| Angiotensina II |
| Bradicinina |
| Carnosina |
| Peptídeos do sono |
| Calcitonina |

## Neurotransmissores de Moléculas Pequenas e de Ação Rápida

Em muitos casos, os neurotransmissores constituídos por pequenas moléculas são sintetizados no citosol do terminal pré-sináptico e entram nas vesículas sinápticas situadas no terminal por meio de transporte ativo. Dessa forma, cada vez que o potencial de ação atinge o terminal pré-sináptico, poucas vesículas liberam ao mesmo tempo seu neurotransmissor na fenda sináptica. Esse evento normalmente ocorre em questão de milissegundos ou menos pelo mecanismo descrito acima. A ação subsequente desse neurotransmissor de molécula pequena, nos receptores de membrana do neurônio pós-sináptico, geralmente ocorre também no período de milissegundos ou menos. Na maioria das vezes, o efeito que o neurotransmissor provoca é no sentido de aumentar ou diminuir a condutância dos canais iônicos; exemplo é o aumento da condutância ao sódio, que provoca excitação, ou o aumento da condutância ao potássio ou ao cloreto, o que causa inibição.

**Reciclagem de Vesículas que Armazenam Neurotransmissores de Molécula Pequena.** As vesículas que armazenam e liberam os neurotransmissores de molécula pequena são continuamente recicladas e utilizadas por vezes repetidas. Depois de se fundir à membrana sináptica e se abrir para liberar a substância transmissora, a membrana da vesícula no primeiro momento simplesmente passa a fazer parte da membrana sináptica. Entretanto, no período de segundos a minutos, a porção da vesícula aderida à membrana se invagina de volta ao interior do terminal pré-sináptico e se desprende para formar nova vesícula. A nova membrana vesicular ainda contém as proteínas enzimáticas apropriadas ou as proteínas transportadoras necessárias para sintetizar e/ou armazenar a nova substância transmissora na vesícula.

A acetilcolina é típico neurotransmissor de moléculas pequenas de ação rápida que obedece aos princípios de síntese e de liberação já citados. Esse neurotransmissor é sintetizado no terminal pré-sináptico, da acetilcoenzima A e da colina na presença da enzima *colina acetiltransferase*. É então transportado para as vesículas específicas. Quando essas vesículas em seguida liberam a acetilcolina na fenda sináptica durante a transmissão sináptica neuronal, a acetilcolina é rapidamente hidrolisada a acetato e

colina pela enzima *colinesterase*, presente no retículo de proteoglicanos que preenche o espaço da fenda sináptica. E então novamente no terminal pré-sináptico, as vesículas são recicladas; a colina é transportada ativamente de volta ao terminal para ser utilizada mais uma vez na síntese de nova molécula de acetilcolina.

**Características de Alguns dos mais Importantes Neurotransmissores de Molécula Pequena.** As características mais importantes dos neurotransmissores de molécula pequena são as seguintes.

A *acetilcolina* é secretada por neurônios em diversas áreas do sistema nervoso mas especificamente por (1) terminais das grandes células piramidais do córtex motor, (2) vários tipos diferentes de neurônios nos gânglios da base, (3) neurônios motores que inervam os músculos esqueléticos, (4) neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo, (5) neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático e (6) alguns dos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. Em muitos casos, a acetilcolina tem efeito excitatório; entretanto, sabe-se que tem efeitos inibitórios em algumas terminações nervosas parassimpáticas periféricas, tal como a inibição do coração pelo nervo vago.

A *norepinefrina* é secretada por terminais de diversos neurônios cujos corpos celulares estão localizados no tronco cerebral e no hipotálamo. Especificamente, os neurônios secretores de norepinefrina, localizados no *locus ceruleus* situado na ponte, enviam fibras nervosas para áreas encefálicas muito disseminadas do encéfalo auxiliando no controle da atividade geral e na disposição da mente, tal como o aumento do nível de vigília. Em muitas dessas áreas, a norepinefrina provavelmente se liga a receptores excitatórios mas, ao contrário, em poucas áreas liga-se a receptores inibitórios. A norepinefrina é secretada também pela maioria dos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático, onde excita alguns órgãos e inibe outros.

A *dopamina* é secretada por neurônios que se originam na substância negra. Esses neurônios se projetam principalmente para a região estriatal dos gânglios da base. O efeito da dopamina é em geral inibitório.

A *glicina* é secretada principalmente nas sinapses da medula espinhal. Acredita-se que sempre atue como neurotransmissor inibitório.

O *GABA* (*ácido gama-aminobutírico*) é secretado por terminais nervosos situados na medula espinhal, no cerebelo, nos gânglios da base e em diversas áreas do córtex. Acredita-se que tenha sempre efeito inibitório.

O *glutamato* é secretado por terminais pré-sinápticos, em muitas vias sensoriais aferentes, assim como em diversas áreas do córtex cerebral. Seu efeito,provavelmente é sempre excitatório.

A *serotonina* é secretada por núcleos que se originam na rafe mediana do tronco cerebral e se projetam para diversas áreas encefálicas e da medula espinhal, especialmente para os cornos dorsais da medula espinhal e para o hipotálamo. A serotonina age como inibidor das vias da dor na medula espinhal, e acredita-se que sua ação inibitória nas regiões superiores do sistema nervoso auxilie no controle do humor do indivíduo, possivelmente até mesmo provocando o sono.

O *óxido nítrico* é especialmente secretado por terminais nervosos em áreas encefálicas responsáveis pelo comportamentos a longo prazo e pela memória. Sendo assim, esse sistema de neurotransmissão poderá futuramente explicar algumas funções do comportamento e da memória que até hoje têm sido desafio. O óxido nítrico difere dos outros neurotransmissores de pequena molécula por seu mecanismo de formação, no terminal pré-sináptico, e por sua ação no neurônio pós-sináptico. O óxido nítrico não é formado e armazenado em vesículas no terminal pré-sináptico, como os outros neurotransmissores. Na verdade, é sintetizado quase que instantaneamente, conforme sua necessidade, quando então se difunde para fora dos terminais pré-sinápticos, durante período de segundos, em vez de ser liberado em embalagens vesiculares. Em seguida, difunde-se para os neurônios pós-sinápticos adjacentes. No neurônio pós-sináptico, o óxido nítrico em geral não induz grandes alterações do potencial de membrana mas na verdade modifica as funções metabólicas intracelulares que promovem alterações na excitabilidade do neurônio por segundos, minutos ou até mesmo por mais tempo.

## Neuropeptídeos

Os neuropeptídeos são sintetizados de outro modo e têm ações que são em geral lentas e muito diferentes das dos neurotransmissores de molécula pequena. Os neuropeptídeos não são sintetizados no citosol dos terminais pré-sinápticos. Na verdade, são sintetizados como partes integrais de grandes moléculas proteicas pelos ribossomos situados do corpo celular do neurônio.

As moléculas proteicas então entram nos espaços internos do retículo endoplasmático do corpo celular e subsequentemente no aparelho de Golgi, onde passam por duas alterações: primeira, a proteína formadora de neuropeptídeo é clivada, por ação enzimática, em fragmentos menores, sendo alguns deles o próprio neuropeptídeo ou seu precursor. Segunda, o aparelho de Golgi empacota o neuropeptídeo em vesículas diminutas que são liberadas no citoplasma. As vesículas são então transportadas até as terminações das fibras nervosas pelo *fluxo axônico* do citoplasma do axônio, sendo transportadas em lenta velocidade de apenas alguns centímetros por dia. Por fim, essas vesículas liberam seu conteúdo nos terminais neuronais em resposta a potenciais de ação da mesma forma que os neurotransmissores de molécula pequena. Entretanto, a vesícula passa por autólise e não é reutilizada.

Devido ao método laborioso de formação dos neuropeptídeos, quantidades bem menores desses são normalmente liberadas em relação às quantidades liberadas de neurotransmissores de pequena molécula. Isso é parcialmente compensado pelo fato de que os neuropeptídeos têm em geral potência de mil vezes ou maior da que os

neurotransmissores de molécula pequena. Outra característica importante dos neuropeptídeos é que eles por vezes provocam ações muito mais prolongadas. Algumas dessas ações incluem o fechamento prolongado dos canais de cálcio, mudanças por longo tempo na maquinaria metabólica celular, alterações prolongadas na ativação ou desativação de genes específicos, no núcleo celular, e/ou mudanças por longo tempo no número de receptores excitatórios ou inibitórios. Alguns desses efeitos duram dias mas, outros possivelmente meses ou anos. O conhecimento sobre as funções dos neuropeptídeos está apenas começando a se desenvolver.

## Eventos Elétricos durante a Excitação Neuronal

Os eventos elétricos na excitação neuronal têm sido estudados especialmente, nos grandes neurônios motores dos cornos anteriores da medula espinhal. Portanto, os eventos, descritos nas seções subsequentes, se referem essencialmente a esses neurônios. Excetuando-se as diferenças quantitativas, esses eventos se aplicam à maioria dos neurônios do sistema nervoso.

**Potencial de Repouso da Membrana do Corpo Celular do Neurônio.** A Figura 45-8 esquematiza o corpo celular do neurônio motor espinhal, indicando um *potencial de repouso da membrana* em torno de −65 milivolts. Esse valor é menos negativo do que os −90 milivolts, encontrados nas grandes fibras nervosas periféricas e nas fibras de músculo esquelético; a voltagem mais baixa é importante porque permite o controle, tanto positivo, como negativo do grau de excitabilidade do neurônio, ou seja, a diminuição da voltagem para valor menos negativo torna a membrana do neurônio mais excitável, enquanto o aumento dessa voltagem para valor mais negativo, torna o neurônio menos excitável. Essa é a base para as duas funções do neurônio — tanto excitação como inibição — como explicado em detalhe nas seções a seguir.

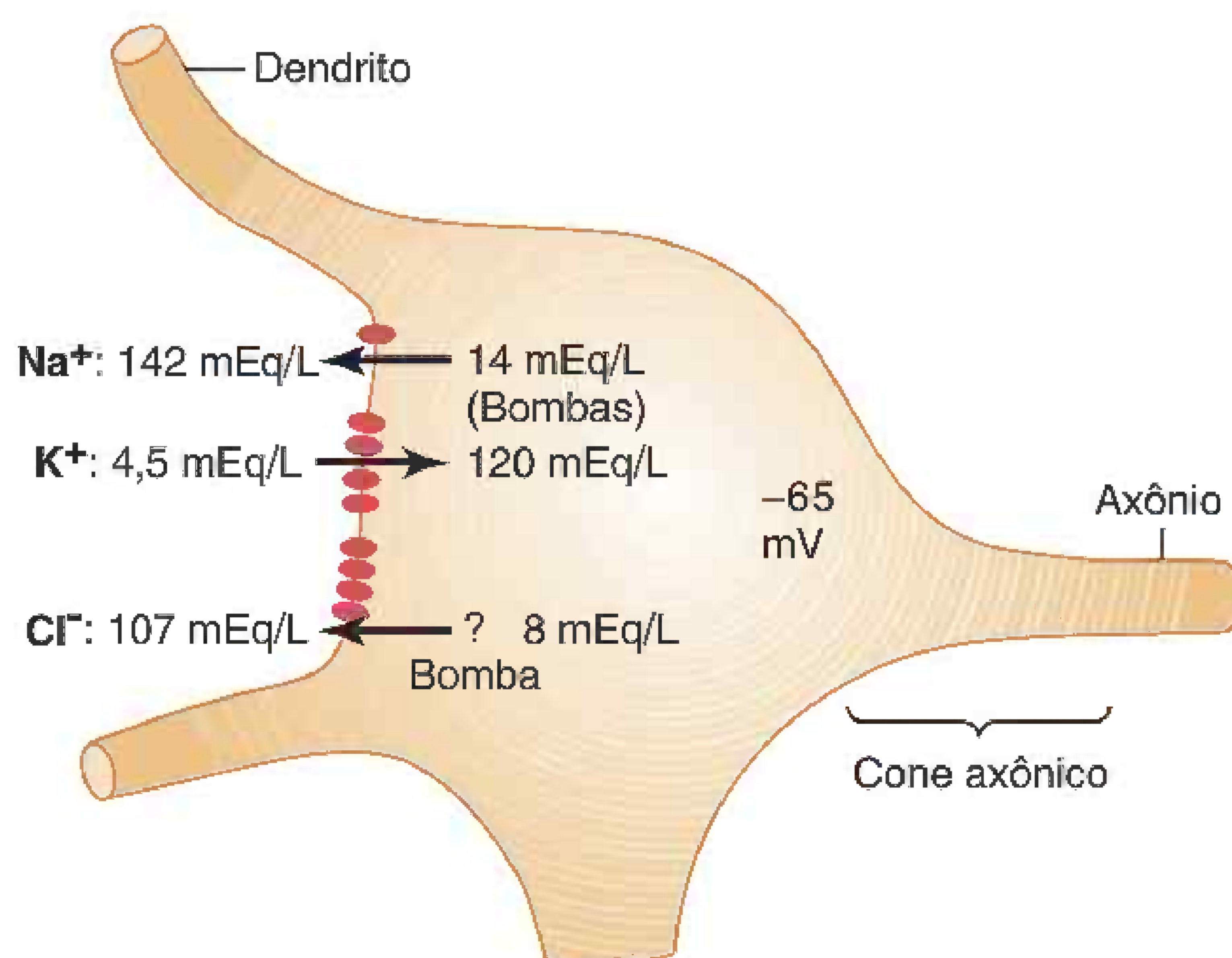



**Figura 45-8** Distribuição dos íons sódio, potássio e cloreto através da membrana do corpo celular neuronal; origem do potencial de membrana intrassomático.

**Concentrações Diferentes dos Íons através da Membrana do Corpo Celular do Neurônio.** A Figura 45-8 também aponta as diferenças entre as concentrações de três íons, através da membrana do corpo celular do neurônio que são os mais importantes para a função do neurônio: íons sódio, íons potássio e íons cloreto. Na parte superior da figura, a *concentração dos íons sódio* é mostrada como sendo *alta no líquido extracelular* (142 mEq/L), porém *baixa no neurônio* (14 mEq/L). O gradiente de concentração de sódio é produzido por bomba de sódio poderosa, presente na membrana do corpo celular (somático), que continuamente lança o sódio para fora do neurônio.

A figura também mostra que a *concentração do íon potássio é alta no corpo celular do neurônio* (120 mEq/L) mas *baixa no líquido extracelular* (4,5 mEq/L). Isso evidencia que existe bomba de potássio (a outra metade da bomba de $Na^+$-$K^+$) que bombeia potássio para o interior do neurônio.

A Figura 45-8 mostra que o *íon cloreto* está em *alta concentração no líquido extracelular*, porém em *baixa concentração no neurônio*. A membrana pode ser de certa maneira muito permeável aos íons cloreto e deve existir fraca bomba de cloreto. Contudo, a razão principal para a baixa concentração dos íons cloreto no neurônio é o potencial de −65 milivolts da célula, isto é, essa voltagem negativa repele os íons cloreto com carga negativa, forçando-os para fora através dos poros até que a concentração seja bem menor na face interna da membrana do que na externa.

Relembremos, dos Capítulos 4 e 5, que o potencial elétrico através da membrana celular pode se opor aos movimentos dos íons através dessa membrana se o potencial tiver polaridade e magnitude apropriadas. O potencial que se opõe *exatamente* ao movimento de um íon é chamado *potencial de Nernst* para esse íon; a equação para tal potencial é a seguinte:

$$\text{FEM (mV)} = \pm\, 61 \times \log \left( \frac{\text{Concentração intracelular}}{\text{Concentração extracelular}} \right)$$

em que FEM (força eletromotriz) é o potencial de Nernst, em milivolts, da face *interna da membrana*. O potencial será negativo (−) para íons positivos, e positivo (+) para íons negativos.

Agora, pode-se calcular o potencial de Nernst que irá se opor de forma precisa ao movimento de cada um dos três íons separadamente: sódio, potássio e cloreto.

Para a diferença da concentração de sódio, mostrada na Figura 45-8, que é de 142 mEq/L no exterior e de 14 mEq/L no interior, o potencial de membrana que irá se opor exatamente ao movimento dos íons sódio através dos canais de sódio é de +61 milivolts. Entretanto, o potencial de membrana real é de −65 milivolts, e não de +61 milivolts. Portanto, os íons sódio que vazam para o interior são imediatamente bombeados de volta para o exterior pela bomba de sódio, mantendo assim o potencial negativo de −65 milivolts do neurônio.

Para os íons potássio, o gradiente de concentração é de 120 mEq/L no neurônio e de 4,5 mEq/L fora do neurônio. Esses valores resultam em potencial de Nernst de −86 milivolts no interior do neurônio que é mais negativo do que os −65 milivolts que realmente existem. Portanto, por causa da alta concentração intracelular de potássio, existe tendência efetiva dos íons potássio se difundirem para fora do neurônio mas ela é contrabalançada pelo bombeamento contínuo dos íons potássio para o interior da célula.

Finalmente, o gradiente do íon cloreto, com 107 mEq/L no meio extracelular e 8 mEq/L no meio intracelular, gera potencial de Nernst de −70 milivolts no interior do neurônio, o que é apenas *ligeiramente* mais negativo do que o valor real medido de −65 milivolts. Portanto, os íons cloreto tendem a penetrar com pequena intensidade no interior do neurônio mas esses poucos íons que penetram são lançados para fora, possivelmente por bomba ativa de cloreto.

Mantenha esses três potenciais de Nernst em mente e lembre-se das direções em que os diferentes íons tendem a se difundir, porque essa informação é importante para o entendimento, tanto da excitação, como da inibição neuronal, por ativação ou inativação dos canais iônicos nas sinapses.

**Distribuição Uniforme do Potencial Elétrico Dentro do Corpo Celular.** O interior do corpo celular do neurônio contém solução eletrolítica de alta condutividade, o *líquido intracelular* do neurônio. Além disso, o diâmetro do corpo celular do neurônio é grande (de 10 a 80 micrômetros) e assim não oferece quase nenhuma resistência à condução da corrente elétrica de uma região do interior do corpo celular para outra. Portanto, qualquer alteração do potencial, em qualquer parte do corpo celular, induz à alteração quase que precisamente igual do potencial, em todos os outros pontos do corpo celular (*i. e.*, enquanto o neurônio não estiver transmitindo um potencial de ação). Esse é um princípio importante por ter participação central na "somação" dos sinais que chegam ao neurônio provenientes de múltiplas fontes, como veremos nas seções subsequentes deste capítulo.

**Efeito da Excitação Sináptica na Membrana Pós-sináptica — Potencial Excitatório Pós-sináptico.** A Figura 45-9*A* mostra neurônio em repouso, com um terminal pré-sináptico não excitado fazendo sinapse sobre sua superfície celular. O potencial de repouso da membrana, em qualquer ponto do corpo celular, é de −65 milivolts.

A Figura 45-9*B* mostra terminal pré-sináptico que secretou neurotransmissor excitatório na fenda sináptica entre o terminal e a membrana do corpo celular do neurônio. Esse neurotransmissor age sobre receptor excitatório de membrana, *aumentando a permeabilidade da membrana ao* $Na^+$. Devido ao grande gradiente de concentração e à acentuada negatividade elétrica no neurônio, os íons sódio se difundem rapidamente para a célula.

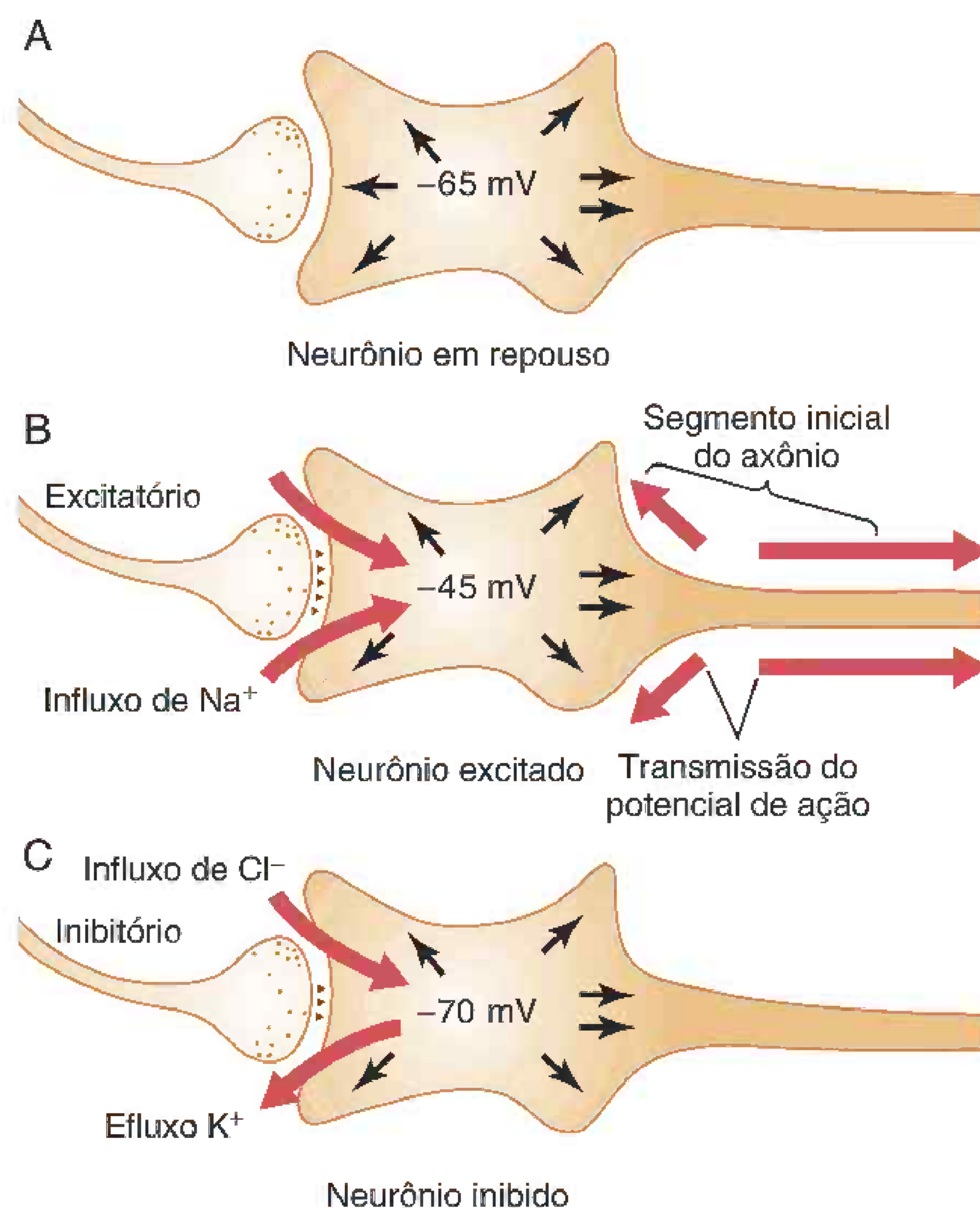



**Figura 45-9** Três estados do neurônio. *A*, *Neurônio em repouso*, com potencial intraneuronal normal de −65 milivolts. *B*, Neurônio no *estado excitado*, com potencial intraneuronal menos negativo (−45 milivolts), ocasionado pelo influxo de sódio. *C*, Neurônio no *estado inibido*, com potencial intraneuronal mais negativo (−70 milivolts), ocasionado pelo efluxo do íon potássio, pelo influxo do íon cloreto, ou por ambos.

O rápido influxo dos íons sódio com carga positiva para o interior da célula, neutraliza parte da negatividade do potencial de repouso da membrana. Dessa forma, na Figura 45-9*B*, o potencial de repouso da membrana aumentou para valor mais positivo, de −65 para −45 milivolts. Esse aumento positivo da voltagem do potencial normal da membrana em repouso — ou seja, para valor menos negativo — é chamado *potencial pós-sináptico excitatório* (ou PPSE), porque se esse potencial aumentar até o limiar na direção positiva irá provocar potencial de ação no neurônio pós-sináptico e, dessa forma, o excitando. (Nesse caso, o PPSE é de +20 milivolts — isto é, 20 milivolts mais positivo do que o valor de repouso.)

Entretanto, é necessário fazer advertência neste ponto. A descarga de terminal pré-sináptico único jamais induzirá aumento do potencial neuronal de −65 milivolts diretamente para −45 milivolts. Aumento dessa magnitude requer descarga simultânea de vários terminais — de 40 a 80 para o neurônio motor típico — ao mesmo tempo ou em rápida sucessão. Isso ocorre por meio do processo chamado *somação*, que é discutido em detalhe nas próximas seções.

**Geração do Potencial de Ação no Segmento Inicial do Axônio ao Emergir do Neurônio — Limiar de Excitação.** Quando o PPSE aumenta o suficiente na

direção positiva, passa por valor em que ele deflagra o potencial de ação no neurônio. Entretanto, o potencial de ação não se inicia nas regiões adjacentes às sinapses excitatórias. De fato, *o potencial é deflagrado no segmento inicial do axônio,* ponto em que o axônio emerge do corpo celular. A principal razão para que o potencial de ação tenha origem nessa região é que o corpo celular tem relativamente poucos canais para sódio dependentes de voltagem, em sua membrana, o que torna difícil que o PPSE promova a abertura de quantidade de canais de sódio necessária para disparar o potencial de ação. Ao contrário, *a membrana do segmento inicial* tem concentração sete vezes maior de canais para sódio dependentes de voltagem do que o corpo celular e, sendo assim, pode gerar o potencial de ação com muito mais facilidade do que a soma neuronal. O PPSE que irá produzir o potencial de ação no segmento inicial do axônio fica entre +10 e +20 milivolts. Isso contrasta com os valores de +30 ou +40 milivolts (ou mais) necessários para que o mesmo ocorra no corpo celular.

Uma vez disparado o potencial de ação, ele se propaga na direção periférica ao longo do axônio e normalmente também de modo retrógrado em direção ao corpo celular. Em alguns casos, o potencial se propaga também retrogradamente pelos dendritos mas não em todos eles, porque os dendritos, assim como o corpo celular, têm poucos canais para sódio dependentes de voltagem e deste modo com frequência não são capazes de gerar potenciais de ação. Assim, na Figura 45-9*B*, está apresentado o *limiar* para a excitação do neurônio, em torno de −45 milivolts, que representa PPSE de +20 milivolts — ou seja, 20 milivolts mais positivo do que o potencial de repouso normal do neurônio, de −65 milivolts.

## Eventos Elétricos durante a Inibição Neuronal

**Efeito das Sinapses Inibitórias sobre a Membrana Pós-sináptica — Potencial Inibitório Pós-sináptico.** As sinapses inibitórias promovem principalmente a *abertura de canais de cloreto,* permitindo a passagem com facilidade dos íons cloreto. Agora, para entendermos como as sinapses inibitórias inibem o neurônio pós-sináptico, devemos relembrar o que aprendemos do potencial de Nernst para os íons cloreto. O potencial de Nernst para os íons cloreto foi calculado como sendo em torno de −70 milivolts. Esse potencial é mais negativo do que os −65 milivolts presentes, nas condições de repouso, do lado interno da membrana neuronal. Portanto, a abertura dos canais para cloreto irá permitir que os íons cloreto com carga negativa se movam do líquido extracelular para o intracelular, o que tornará o potencial de membrana no interior do neurônio mais negativo que o normal, aproximando-se do valor de −70 milivolts.

A abertura dos canais para potássio vai permitir que os íons potássio com carga positiva se dirijam para o exterior, o que tornará o potencial de membrana no interior do neurônio mais negativo do que o normal. Dessa forma, tanto o influxo do cloreto, quanto o efluxo do potássio aumentam o grau de negatividade intracelular, o que é chamado *hiperpolarização.* Esse fenômeno inibe o neurônio por estar o potencial de membrana ainda mais negativo do que o potencial intracelular normal. Assim, o aumento na negatividade para além do nível do potencial de membrana normal, no estado de repouso, é chamado *potencial inibitório pós-sináptico* (PPSI).

A Figura 45-9*C* mostra o efeito causado pela ativação de sinapses inibitórias no potencial de membrana, permitindo o influxo de cloreto para a célula e/ou o efluxo de potássio para fora da célula, com o potencial de membrana diminuindo do valor normal de −65 milivolts para valor mais negativo de −70 milivolts. Tal potencial de membrana é 5 milivolts mais negativo do que o normal, e é portanto o PIPS de −5 milivolts que inibe a transmissão do sinal neural pela sinapse.

### Inibição Pré-sináptica

Além da inibição causada por sinapses inibitórias que operam na membrana neuronal, que é chamada *inibição pós-sináptica,* outro tipo de inibição ocorre com frequência nos terminais pré-sinápticos antes mesmo que o sinal neural chegue à sinapse. Esse tipo de inibição, chamado *inibição pré-sináptica,* ocorre da seguinte maneira.

A inibição pré-sináptica é causada pela liberação de substância inibitória nos terminais nervosos pré-sinápticos, antes mesmo que esses terminais atinjam o neurônio pós-sináptico. *Na maioria das vezes, o neurotransmissor inibitório é o GABA (ácido gama-aminobutírico).* Esse neurotransmissor tem efeito específico, que é o de abrir canais aniônicos permitindo a difusão de grande número de íons cloreto para o terminal nervoso. As cargas negativas desses íons inibem a transmissão sináptica porque cancelam boa parte do efeito excitatório dos íons sódio com carga positiva que também entram nos terminais quando da chegada do potencial de ação.

A inibição pré-sináptica ocorre em muitas vias sensoriais no sistema nervoso. Na verdade, fibras nervosas sensoriais adjacentes, que com grande frequência inibem mutuamente umas às outras, o que minimiza a dispersão lateral e a mistura de sinais nos tratos sensoriais. Discutiremos a importância desses fenômenos de maneira mais aprofundada nos capítulos subsequentes.

### Curso Temporal dos Potenciais Pós-sinápticos

Quando a sinapse excitatória excita o neurônio motor, a membrana neuronal fica muito permeável aos íons sódio por período de 1 a 2 milissegundos. Durante esse curto espaço de tempo, quantidade suficiente de íons sódio se difunde rapidamente para o interior do neurônio motor, aumentando seu potencial intraneuronal por alguns milivolts e criando assim o potencial excitatório pós-sináptico (PPSE), representado pelas curvas azuis e verdes da Figura 45-10. Esse potencial então lentamente diminui nos 15 milissegundos subsequentes, por ser esse o tempo necessário para que o excesso de cargas positivas saia do neurônio excitado e também para que se restabeleça o potencial de repouso normal da membrana.

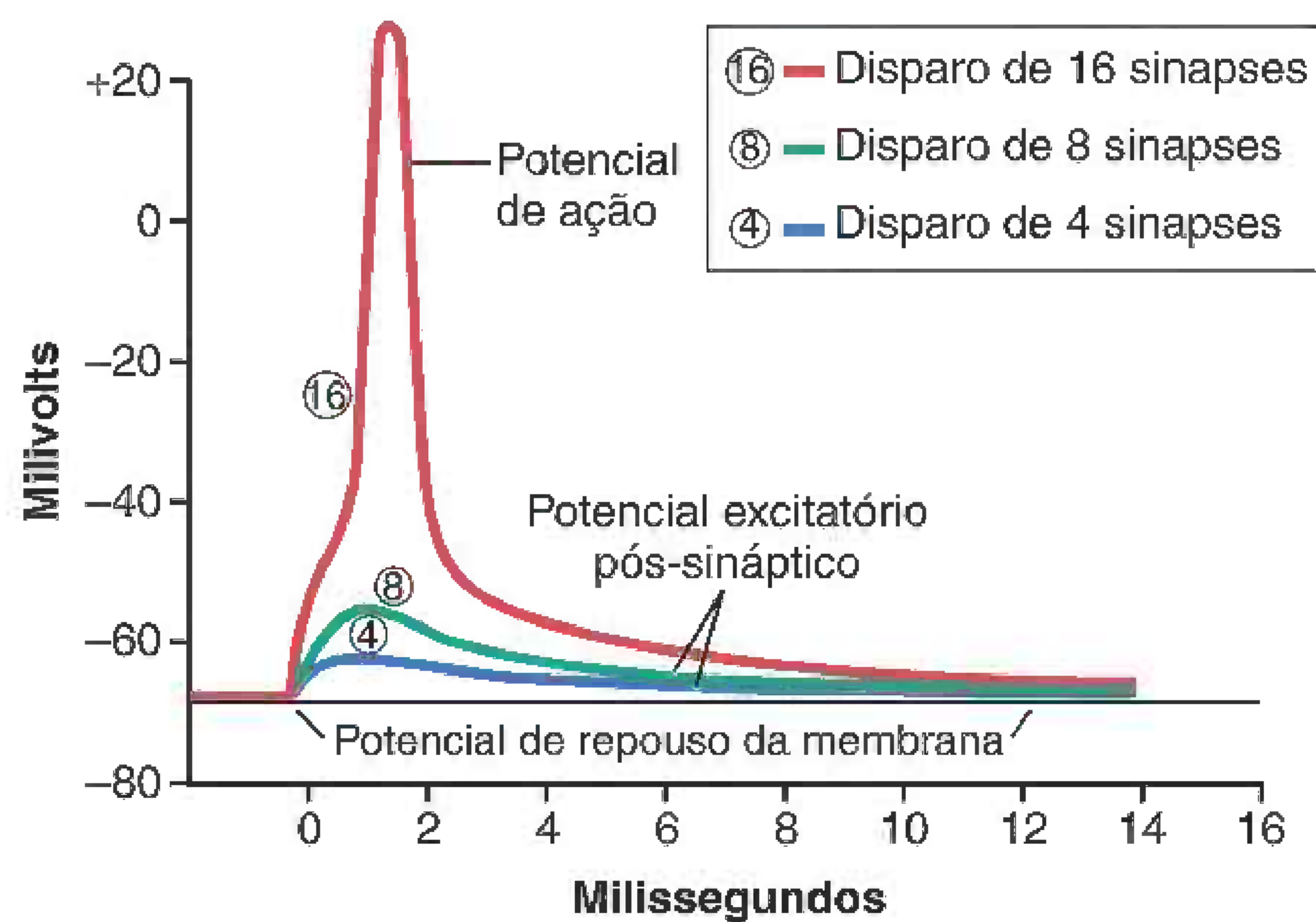



**Figura 45-10** Representação de potenciais pós-sinápticos excitatórios, onde pode ser observado que o disparo simultâneo de apenas algumas sinapses não vai causar a somação dos potenciais, de modo suficiente para gerar o potencial de ação mas que o disparo simultâneo de muitas sinapses pode elevar o potencial de somação até o limiar para a excitação e provocar, desse modo, o potencial de ação.

Efeito exatamente oposto ocorre para o PPSI; ou seja, a sinapse inibitória aumenta a permeabilidade da membrana para os íons potássio ou cloreto ou até mesmo para ambos, por período de 1 a 2 milissegundos, o que provoca a diminuição do potencial de membrana para valor mais negativo do que o normal, gerando desse modo o PPSI. Tal potencial também desaparece em aproximadamente 15 milissegundos.

Outros tipos de substâncias transmissoras podem excitar ou inibir o neurônio pós-sináptico por períodos muito mais longos — por centenas de milissegundos ou até mesmo por segundos, minutos ou horas. Isto é, especialmente, verdadeiro para neuropeptídeos transmissores.

## "Somação Espacial" nos Neurônios — Limiar de Disparo

A excitação de um só terminal pré-sináptico sobre a superfície do neurônio quase nunca excita a célula. Isso se deve ao fato de que a quantidade de substância transmissora liberada por um só terminal para provocar o PPSE é normalmente de valor não superior à faixa de 0,5 a 1 milivolt, em vez do potencial de 10 a 20 milivolts necessário, em geral, para atingir o limiar de excitação.

Entretanto, diversos terminais pré-sinápticos são normalmente estimulados ao mesmo tempo. Embora esses terminais estejam distribuídos por amplas e distantes áreas no neurônio, seus efeitos ainda podem ser *somados*; ou seja, os potenciais podem se somar a outros, até que a excitação neuronal ocorra. A razão para que isso ocorra é a seguinte: foi salientado, acima que a alteração do potencial, em qualquer ponto isolado do corpo celular, alterará o potencial em qualquer local do corpo celular quase do mesmo modo. Isto ocorre porque a condutividade elétrica no grande corpo celular neuronal é muito alta. Portanto, para cada sinapse excitatória que dispara simultaneamente, o potencial de membrana total fica mais positivo por 0,5 a 1,0 milivolt. Quando o PPSE se torna grande o suficiente, o *limiar de disparo* será alcançado e o potencial de ação vai ser gerado espontaneamente no segmento inicial do axônio. Isso está demonstrado na Figura 45-10. O potencial pós-sináptico da parte inferior da figura é resultado da estimulação simultânea de quatro sinapses; o próximo potencial mais alto foi induzido pela estimulação de oito sinapses; finalmente, PPSE ainda maior foi gerado pela estimulação de 16 sinapses. Nesse último caso, o limiar de disparo foi alcançado e o potencial de ação foi então gerado no axônio.

Esse efeito de somação dos potenciais pós-sinápticos simultâneos pela ativação de múltiplos terminais em áreas muito espaçadas na membrana neuronal é chamado *somação espacial*.

## "Somação Temporal" Causada por Descargas Sucessivas de um Terminal Pré-sináptico

Todas as vezes que o terminal pré-sináptico dispara, a substância transmissora liberada promove a abertura dos canais de membrana por milissegundo ou pouco mais. Porém, o potencial pós-sináptico modificado pode durar até 15 milissegundos depois dos canais de membrana já terem se fechado. Portanto, a segunda abertura desses canais pode aumentar o potencial pós-sináptico até nível ainda maior. Além disso, quanto mais rápida a velocidade de estimulação, maior será o potencial pós-sináptico. Assim, descargas sucessivas de um só terminal pré-sináptico, se ocorrerem com rapidez suficiente, podem ser adicionadas umas às outras; ou seja, podem se "somar". Esse tipo de somação é referida como *somação temporal*.

**Somação Simultânea dos Potenciais Pós-sinápticos Inibitórios e Excitatórios.** Se o PPSI tende a promover valor *mais negativo* do potencial de membrana para valor mais negativo, enquanto o PPSE tende a *aumentar* o potencial ao mesmo tempo, esses dois efeitos podem se anular completa ou parcialmente. Assim, se o neurônio está sendo excitado por PPSE, sinal inibitório, vindo de outra fonte, pode por vezes reduzir o potencial pós-sináptico para valor abaixo do limiar de excitação, e desse modo desativar a atividade do neurônio.

## "Facilitação" dos Neurônios

Geralmente, a somação dos potenciais pós-sinápticos é excitatória, mas não se aumenta até o ponto de atingir o limiar para o disparo do neurônio pós-sináptico. Quando isso ocorre, diz-se que o neurônio está sendo *facilitado*, ou seja, seu potencial de membrana está mais próximo do limiar de disparo do que o normal mas ainda não ao nível do disparo. Consequentemente, outro sinal excitatório que chegue ao neurônio de alguma outra fonte pode então excitá-lo muito facilmente. Sinais difusos no sistema nervoso frequentemente facilitam grandes grupos de neurônios, fazendo com que eles possam responder de modo rápido e fácil a sinais vindos de outras fontes.

## Funções Especiais dos Dendritos na Excitação Neuronal

**Amplo Campo Espacial de Excitação dos Dendritos.** Os dendritos de neurônios motores anteriores em geral se estendem por 500 a 1.000 micrômetros em todas as direções do corpo celular. E esses dendritos podem receber sinais de ampla área espacial em torno do neurônio motor. Isso possibilita uma grande oportunidade para a somação de sinais de diversas fibras nervosas pré-sinápticas distintas.

É também importante ressaltar que de 80% a 95% de todos os terminais pré-sinápticos do neurônio motor anterior terminam nos dendritos, em contraste apenas com os 5% a 20% que terminam no corpo celular. Dessa forma, grande compartilhamento da excitação é possibilitado pelos sinais transmitidos pelos dendritos.

**A Maioria dos Dendritos não Pode Transmitir Potenciais de Ação, mas Podem Transmitir Sinais no Mesmo Neurônio por Condução Eletrotônica.** A maioria dos dendritos não transmite potenciais de ação por terem relativamente poucos canais de sódio dependentes de voltagem em suas membranas e o seu limiar de excitação ser alto demais para que ocorram potenciais de ação. No entanto, eles transmitem *correntes eletrotônicas* pelos dendritos, em direção ao corpo celular. A transmissão de corrente eletrotônica significa a propagação direta da corrente elétrica por condução iônica, nos fluidos dos dendritos mas sem a geração de potenciais de ação. A estimulação (ou inibição) do neurônio por essa corrente tem características especiais, como mostrado a seguir.

**Decremento da Condução Eletrotônica nos Dendritos — Maior Efeito Excitatório (ou Inibitório) das Sinapses Localizadas nas Proximidades do Corpo Celular.** Na Figura 45-11 são mostradas múltiplas sinapses excitatórias e inibitórias estimulando os dendritos do neurônio. Nos dois dendritos, localizados à esquerda, estão representados os efeitos excitatórios que ocorrem próximos à extremidade; observe os altos níveis dos potenciais excitatórios pós-sinápticos nessas terminações — isto é, note os potenciais de membrana *menos negativos* nesses pontos. No entanto, grande parte do potencial pós-sináptico excitatório é perdida antes que atinja o corpo celular. A razão para que isso ocorra é que os dendritos são longos e suas membranas são delgadas e, ao menos, parcialmente permeáveis aos íons potássio e cloreto, provocando "vazamento" da corrente elétrica. Portanto, antes que os potenciais excitatórios possam atingir o corpo celular, grande parte do potencial é perdida pelo vazamento através da membrana. Essa redução do potencial de membrana, à medida que se propaga eletrotonicamente pelos dendritos em direção ao corpo celular, é chamada *condução decremental*.

Quanto mais longe a sinapse excitatória estiver do corpo celular do neurônio, maior será o decremento e menor será o sinal excitatório que chega ao corpo celular. Desse modo, as sinapses que se localizam próximas ao corpo celular são de longe mais eficazes para causar excitação ou inibição no neurônio do que as que se encontram distantes do corpo celular.

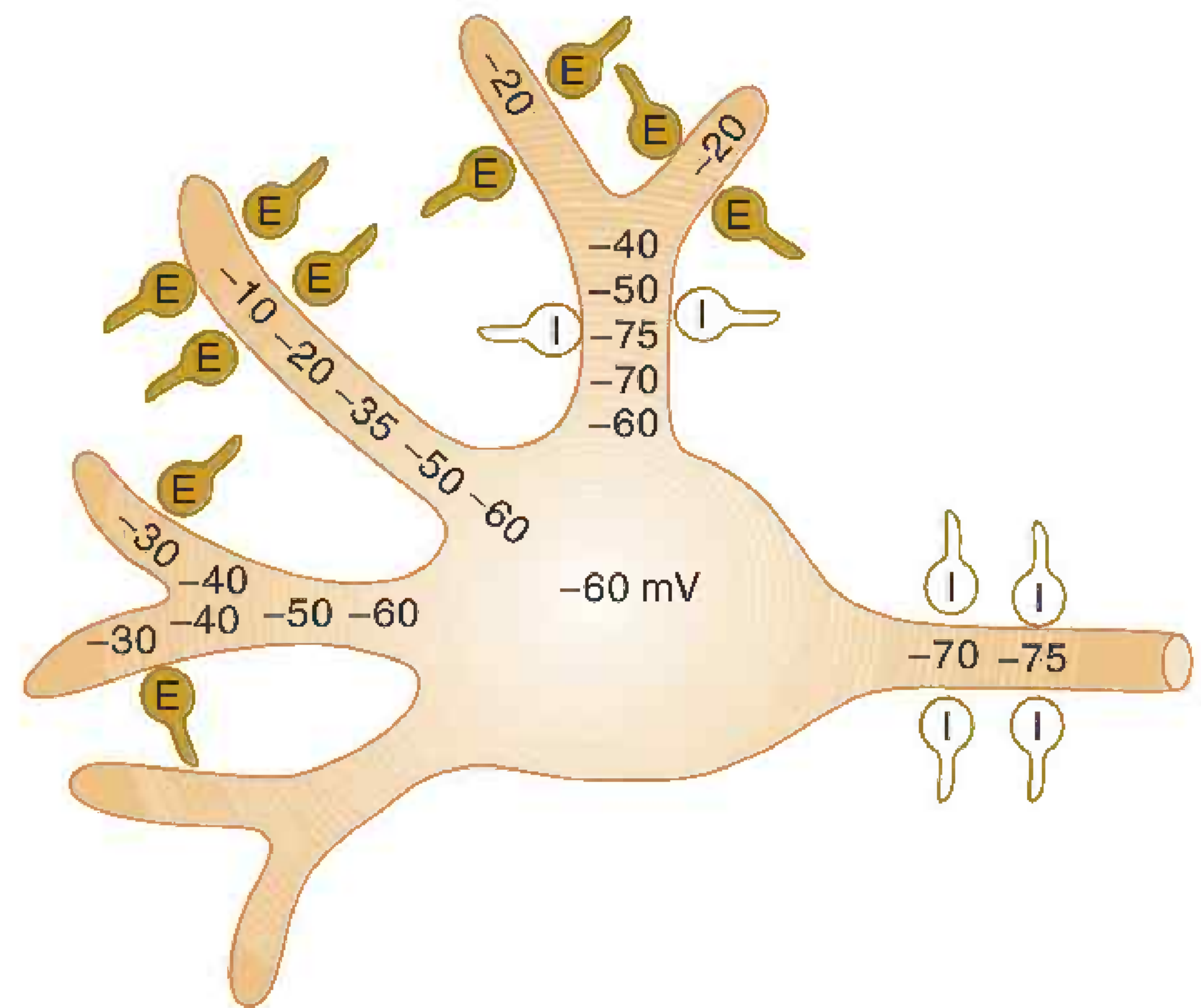



**Figura 45-11** Estimulação do neurônio por terminações pré-sinápticas localizadas nos dendritos, onde se pode observar especialmente o decremento da condução de potenciais eletrotônicos excitatórios (*E*) nos dois dendritos, à esquerda, e a inibição (*I*) da excitação dendrítica no dendrito localizado na parte superior. Também é mostrado o potente efeito das sinapses inibitórias no segmento inicial do axônio.

**Somação da Excitação e da Inibição nos Dendritos.** Pode-se notar que o dendrito localizado na parte superior da Figura 45-11 é estimulado por sinapses excitatórias e inibitórias. Na extremidade do dendrito ocorre forte potencial pós-sináptico excitatório mas próximo ao corpo celular, estão localizadas duas sinapses inibitórias atuando no mesmo dendrito. As sinapses inibitórias causam voltagem hiperpolarizante que anula completamente o efeito excitatório e, de fato, transmite pequena quantidade de inibição por condução eletrotônica em direção ao corpo celular. Desse modo, os dendritos podem somar os potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios, da mesma forma que o corpo celular. Também mostradas na figura, estão algumas sinapses inibitórias localizadas diretamente no cone de implantação e no segmento inicial do axônio. Essa localização produz inibição especialmente potente porque tem efeito direto do aumento do limiar para excitação no ponto exato onde o potencial de ação é normalmente gerado.

## Relação entre Estado de Excitação do Neurônio e Frequência de Disparo

**"Estado Excitatório".** O "estado excitatório" do neurônio é definido como o impulso excitatório resultante da somação dos potenciais excitatórios e inibitórios nesse neurônio. Se existe grau maior de excitação do que de inibição no neurônio em dado instante, então se diz que esse é um *estado excitatório*. Por sua vez, se existe mais inibição que excitação, então se diz *estado inibitório*.

Quando o estado excitatório do neurônio aumenta acima do limiar de excitação, o neurônio disparará repetitivamente durante o tempo em que o estado excitatório permanecer nesse nível. A Figura 45-12 mostra as respostas de três tipos de neurônios a vários níveis do estado excitatório. Note que o neurônio 1 tem baixo limiar para excitação, enquanto o neurônio 3 tem limiar alto. Note também que o neurônio 2 tem a menor frequência máxima de disparo, enquanto o neurônio 3 tem a maior frequência máxima.

Alguns neurônios no sistema nervoso central disparam continuamente, porque mesmo o estado excitatório normal está acima do limiar. Suas frequências de disparo podem em geral ser ainda mais aumentadas pelo aumento de seu estado excitatório. A frequência pode ser diminuída ou, mesmo, os disparos serem interrompidos pela superposição de estado inibitório do neurônio. Assim, neurônios diferentes respondem de modo distinto, têm diferentes limiares de excitação e apresentam grandes diferenças nas frequências máximas de disparo. Com um pouco de imaginação, pode-se facilmente entender a importância de existirem diferentes neurônios, com muitos tipos diferentes característicos de respostas, para realizar o grande leque de funções do sistema nervoso.

## Algumas Características Especiais da Transmissão Sináptica

**Fadiga da Transmissão Sináptica.** Quando as sinapses excitatórias são repetidamente estimuladas com alta frequência, o número de descargas do neurônio pós-sináptico é inicialmente muito alto mas a frequência de disparo começa a diminuir progressivamente nos próximos milissegundos ou segundos. Esse fenômeno é chamado *fadiga* da transmissão sináptica.

A fadiga é característica extremamente importante da função sináptica, porque quando certas áreas do sistema nervoso são superexcitadas, a fadiga faz com que percam tal excesso de excitabilidade após algum tempo. Por exemplo, a fadiga é provavelmente o meio mais importante pelo qual o excesso de excitabilidade do cérebro, durante convulsão epiléptica, é por fim superado e então o ataque cessa. Assim, o desenvolvimento da fadiga é mecanismo protetor contra a atividade neuronal excessiva. Esse ponto é discutido na descrição dos circuitos neuronais reverberantes, no Capítulo 46.

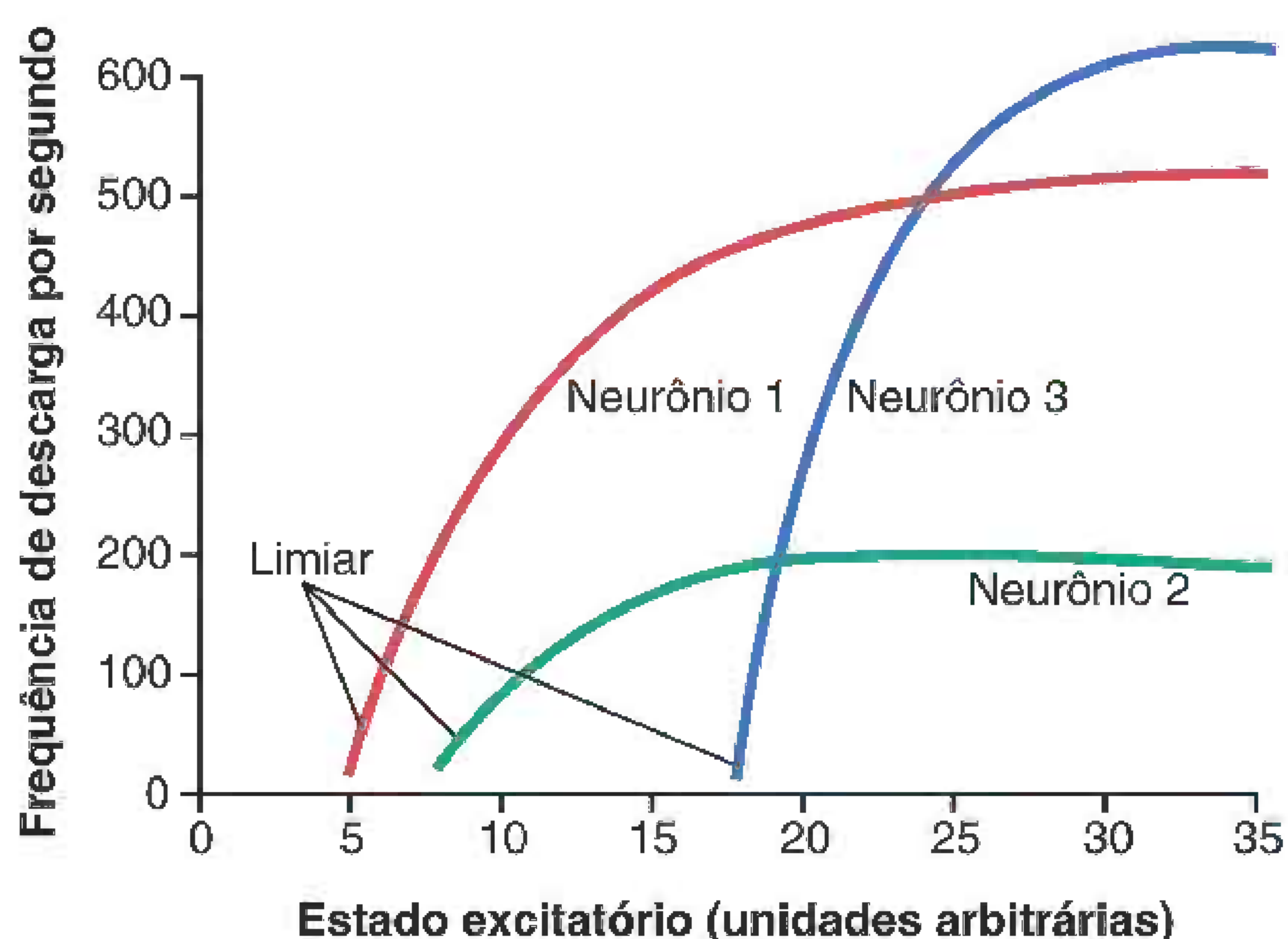



**Figura 45-12** Respostas características de diferentes tipos de neurônios em diferentes níveis do estado excitatório.

O mecanismo de fadiga consiste principalmente na exaustão total ou parcial dos estoques de substância transmissora nos terminais pré-sinápticos. Os terminais excitatórios em muitos neurônios podem armazenar neurotransmissores excitatórios suficientes para provocar apenas cerca de 10.000 potenciais de ação, e o neurotransmissor pode ser esgotado por estimulação de apenas poucos segundos ou minutos. Parte do processo de fadiga provavelmente resulta de outros dois fatores como: (1) a inativação progressiva de muitos dos receptores de membrana pós-sinápticos e (2) o lento desenvolvimento de concentrações anormais de íons na célula neuronal *pós-sináptica.*

**Efeito da Acidose ou da Alcalose na Transmissão Sináptica.** A maioria dos neurônios responde com alta intensidade às mudanças do pH do líquido intersticial que os circunda. *De modo geral, a alcalose aumenta acentuadamente a excitabilidade neuronal.* Por exemplo, aumento do pH do sangue arterial do normal de 7,4 para 7,8 a 8,0 provoca em geral convulsões epilépticas, devido ao aumento da excitabilidade de alguns ou de todos os neurônios cerebrais. Esse fato pode ser demonstrado muito bem ao se solicitar a pessoa predisposta a convulsões epilépticas que faça hiperventilação. A hiperventilação provoca a queda dos níveis de dióxido de carbono e, portanto, eleva o pH do sangue momentaneamente, porém, mesmo a elevação do pH por esse curto tempo pode muitas vezes precipitar ataque epiléptico.

Por sua vez, a *acidose deprime a atividade neuronal de modo drástico*; a queda do pH de 7,4 para níveis inferiores a 7,0, geralmente provoca estado comatoso. Por exemplo, nos casos de diabete muito grave ou acidose urêmica, o estado de coma quase sempre se desenvolve.

**Efeito da Hipóxia na Transmissão Sináptica.** A excitabilidade neuronal é também muito dependente do suprimento adequado de oxigênio. A cessação da disponibilidade de oxigênio, por apenas alguns segundos, pode provocar completa ausência de excitabilidade de alguns neurônios. Esse fenômeno é observado quando o fluxo sanguíneo cerebral é temporariamente interrompido, porque em questão de 3 a 7 segundos a pessoa já fica inconsciente.

**Efeito dos Fármacos sobre a Transmissão Sináptica.** Diversos fármacos aumentam a excitabilidade dos neurônios, e outros a diminuem. Por exemplo, *cafeína, teofilina* e *teobromina*, encontradas no café, no chá e no cacau respectivamente *aumentam* todas a excitabilidade

neuronal, provavelmente por reduzirem o limiar de excitação dos neurônios.

A estricnina também é um dos mais bem conhecidos de todos os agentes que aumentam a excitabilidade dos neurônios. No entanto, ela não reduz o limiar de excitação do neurônio mas *inibe a ação de algumas substâncias transmissoras inibitórias*, especialmente o efeito inibitório da glicina na medula espinhal. Assim, os efeitos dos neurotransmissores excitatórios passam a ser preponderantes e os neurônios ficam tão excitados que produzem rápidas descargas repetitivas, resultando em espasmos musculares tônicos graves.

A maioria dos anestésicos aumenta o limiar para excitação da membrana neuronal, e assim reduz a transmissão sináptica em muitos pontos do sistema nervoso. Devido ao fato de que grande parte dos anestésicos é especialmente lipossolúvel, tem sido afirmado que algumas dessas substâncias podem mudar as características físicas das membranas neuronais, respondendo menos aos agentes excitatórios.

**Retardo Sináptico.** Durante a transmissão do sinal neuronal do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico, certa quantidade de tempo é consumida no processo da (1) descarga da substância transmissora pelo terminal pré-sináptico, (2) difusão do neurotransmissor para a membrana neuronal pós-sináptica, (3) ação do neurotransmissor no receptor de membrana, (4) ação do receptor promovendo o aumento da permeabilidade da membrana e (5) difusão do sódio para o neurônio, aumentando o potencial pós-sináptico excitatório até nível alto o suficiente para provocar o potencial de ação. O período *mínimo* requerido para que todos esses eventos ocorram, mesmo quando grande número de sinapses excitatórias é estimulado simultaneamente, é em torno de 0,5 milissegundo. Esse atraso é chamado *retardo sináptico*. Os neurofisiologistas podem medir o tempo de *mínimo* retardo entre uma salva de impulsos aferentes em conjunto de neurônios e os consequentes disparos eferentes. Da medida do tempo de retardo, pode ser estimado o número de neurônios em série presentes num circuito.

## Referências


Alberini CM: Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity, *Physiol Rev* 89:121, 2009.

Bloodgood BL, Sabatini BL: Regulation of synaptic signalling by postsynaptic, non-glutamate receptor ion channels, *J Physiol* 586:1475, 2008.

Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, et al: GABA: a pioneer transmitterthe mysteries that excites immature neurons and generates primitive oscillations, *Physiol Rev* 87:1215, 2007

Boehning D, Snyder SH: Novel neural modulators. *Annu Rev Neurosci* 26:105, 2003.

Brasnjo G, Otis TS: Glycine transporters not only take out the garbage, they recycle. *Neuron* 40:667, 2003.

Conde C, Cáceres A: Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites, *Nat Rev Neurosci* 10:319, 2009.

Dalva MB, McClelland AC, Kayser MS: Cell adhesion molecules: signalling functions at the synapse, *Nat Rev Neurosci* 8:206, 2007.

Deeg KE: Synapse-specific homeostatic mechanisms in the hippocampus, *J Neurophysiol* 101:503, 2009.

Engelman HS, MacDermott AB: Presynaptic inotropic receptors and control of transmitter release. *Nat Rev Neurosci* 5:135, 2004.

Haines DE, Lancon JA: *Review of Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 2003.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition, *Nat Rev Neurosci* 9(5):331–343, 2008 May.

Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294:1030, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Kerchner GA, Nicoll RA: Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP, *Nat Rev Neurosci* 9:813, 2008.

Klein R: Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling, *Nat Neurosci* 12:15, 2009.

Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW: The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses, *Nat Rev Neurosci* 8:597, 2007.

Magee JC: Dendritic integration of excitatory synaptic input. *Nat Rev Neurosci* 1:181, 2000.

Migliore M, Shepherd GM: Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances. *Nat Rev Neurosci* 3:362, 2002.

Muller D, Nikonenko I: Dynamic presynaptic varicosities: a role in activity-dependent synaptogenesis. *Trends Neurosci* 26:573, 2003.

Prast H, Philippu A: Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol* 64:51, 2001.

Reid CA, Bekkers JM, Clements JD: Presynaptic $Ca^{2+}$ channels: a functional patchwork. *Trends Neurosci* 26:683, 2003.

Robinson RB, Siegelbaum SA: Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function. *Annu Rev Physiol* 65:453, 2003.

Ruff RL: Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann N Y Acad Sci* 998:1, 2003.

Schmolesky MT, Weber JT, De Zeeuw CI, et al: The making of a complex spike: ionic composition and plasticity. *Ann N Y Acad Sci* 978:359, 2002.

Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, et al: Tonically active GABA A receptors: modulating gain and maintaining the tone. *Trends Neurosci* 27:262, 2004.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, et al: Dendritic excitability and synaptic plasticity, *Physiol Rev* 88:769, 2008.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration, *Nat Rev Neurosci* 9:206, 2008.

Williams SR, Wozny C, Mitchell SJ: The back and forth of dendritic plasticity, *Neuron* 56:947, 2007.

Zucker RS, Regehr WG: Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 64:355, 2002.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 46

# Receptores Sensoriais e Circuitos Neuronais para o Processamento das Informações



As informações para o sistema nervoso são fornecidas pelos receptores sensoriais que detectam estímulos como tato, som, luz, dor, frio e calor. O propósito deste capítulo é discutir os mecanismos básicos pelos quais esses receptores transformam os estímulos sensoriais em sinais neurais que são então conduzidos para o sistema nervoso central onde são processados.

## Tipos de Receptores Sensoriais e os Estímulos que Detectam

A Tabela 46-1 lista e classifica cinco tipos básicos de receptores sensoriais: (1) *mecanorreceptores* que detectam a compressão mecânica ou o estiramento do receptor ou dos tecidos adjacentes ao receptor; (2) *termorreceptores* que detectam alterações da temperatura, alguns receptores detectam o frio, outros detectando calor; (3) *nociceptores* (receptores da dor) que detectam danos que ocorrem nos tecidos, sejam danos físicos ou químicos; (4) *receptores eletromagnéticos*, que detectam a luz que incide na retina dos olhos; e (5) *quimiorreceptores*, que detectam o gosto na boca, o cheiro no nariz, o nível de oxigênio no sangue arterial, a osmolalidade dos líquidos corpóreos, a concentração de dióxido de carbono e outros fatores que compõem a química do corpo.

Neste capítulo, discutimos a função de alguns tipos específicos de receptores principalmente dos mecanorreceptores periféricos para ilustrar alguns dos princípios pelos quais os receptores operam. Os outros receptores são discutidos nos capítulos que descrevem os sistemas sensoriais a que esses receptores estão associados. A Figura 46-1 mostra alguns dos tipos de mecanorreceptores encontrados na pele ou nos tecidos profundos do corpo.

### Sensibilidade Diferencial dos Receptores

Como dois tipos de receptores sensoriais detectam tipos diferentes de estímulos? A resposta é: por "*sensibilidades diferenciadas*", isto é, cada tipo de receptor é muito sensível a tipo de estímulo para o qual ele é especializado e ao mesmo tempo é praticamente insensível a outros tipos de estímulos sensoriais. Assim, os bastonetes e os cones na retina respondem muito à luz, porém não respondem quase completamente aos limites normais de calor, frio, pressão nos globos oculares ou alterações químicas do sangue. Os osmorreceptores dos núcleos supraópticos no hipotálamo detectam alterações mínimas da osmolalidade dos líquidos corporais, porém nunca se soube que respondam ao som. Finalmente, os receptores para dor, na pele, quase nunca são estimulados pelos estímulos habituais de tato ou pressão, porém ficam muito ativos no momento em que os estímulos táteis se tornam intensos o suficiente para lesar os tecidos.

### Modalidade de Sensação — O Princípio das "Vias Rotuladas"

Cada um dos principais tipos de sensibilidade que podemos experimentar — dor, tato, visão, som e assim por diante — é chamado *modalidade* sensorial. Assim, a despeito do fato de que experienciamos essas diferentes modalidades de sensação, as fibras nervosas transmitem apenas impulsos. Portanto, como as diferentes fibras nervosas transmitem as diferentes modalidades sensoriais?

A resposta é que cada trato nervoso termina em área específica no sistema nervoso central e o tipo de sensação percebida, quando a fibra nervosa é estimulada, é determinado pela região no sistema nervoso para onde as fibras se dirigem. Por exemplo, se fibra de dor for estimulada, o indivíduo percebe dor, a despeito do tipo de estímulo que excita a fibra. O estímulo pode ser elétrico, o superaquecimento da fibra, a compressão da fibra, ou estimulação da terminação nervosa dolorosa, por lesão das células dos tecidos. Em todos esses casos, a pessoa percebe dor. Da mesma forma, se fibra para tato for estimulada pela excitação elétrica de receptor tátil ou de qualquer outra maneira, o indivíduo percebe o tato porque as fibras táteis se dirigem a áreas encefálicas específicas para o tato. De maneira semelhante, as fibras provenientes da retina dos olhos terminam nas áreas visuais cerebrais; as fibras que se originam na cóclea terminam nas áreas cerebrais auditivas, e as fibras térmicas terminam nas áreas associadas à detecção de temperatura.

**Tabela 46-1** Classificação dos Receptores Sensoriais

| |
|---|
| **I. Mecanorreceptores** |
| Sensibilidades táteis da pele (epiderme e derme) |
| Terminações nervosas livres |
| Terminações expandidas |
| Discos de Merkel |
| Mais muitas outras variações |
| Terminações espraiadas |
| Terminações de Ruffini |
| Terminações encapsuladas |
| Corpúsculos de Meissner |
| Corpúsculos de Krause |
| Órgãos do folículo capilar |
| Sensibilidade do tecido profundo |
| Terminações nervosas livres |
| Terminações expandidas |
| Terminações espraiadas |
| Terminações de Ruffini |
| Terminações encapsuladas |
| Corpúsculos de Pacini |
| Mais algumas outras variações |
| Terminações musculares |
| Fusos musculares |
| Receptores tendinosos de Golgi |
| Audição |
| Receptores auditivos da cóclea |
| Equilíbrio |
| Receptores vestibulares |
| Pressão arterial |
| Barorreceptores dos seios carotídeos e da aorta |
| **II. Termorreceptores** |
| Frio |
| Receptores para o frio |
| Calor |
| Receptores para o calor |
| **III. Nociceptores** |
| Dor |
| Terminações nervosas livres |
| **IV. Receptores eletromagnéticos** |
| Visão |
| Bastonetes |
| Cones |
| **V. Quimiorreceptores** |
| Paladar |
| Receptores dos botões gustatórios |
| Olfato |
| Receptores do epitélio olfatório |
| Oxigênio arterial |
| Receptores dos corpos aórtico e carotídeo |
| Osmolalidade |
| Neurônios dos núcleos supraópticos ou próximos deles |
| $CO_2$ plasmático |
| Receptores do ou próximo do bulbo, ou dos corpos aórtico e carotídeo |
| Glicose, aminoácidos, ácidos graxos plasmáticos |
| Receptores do hipotálamo |

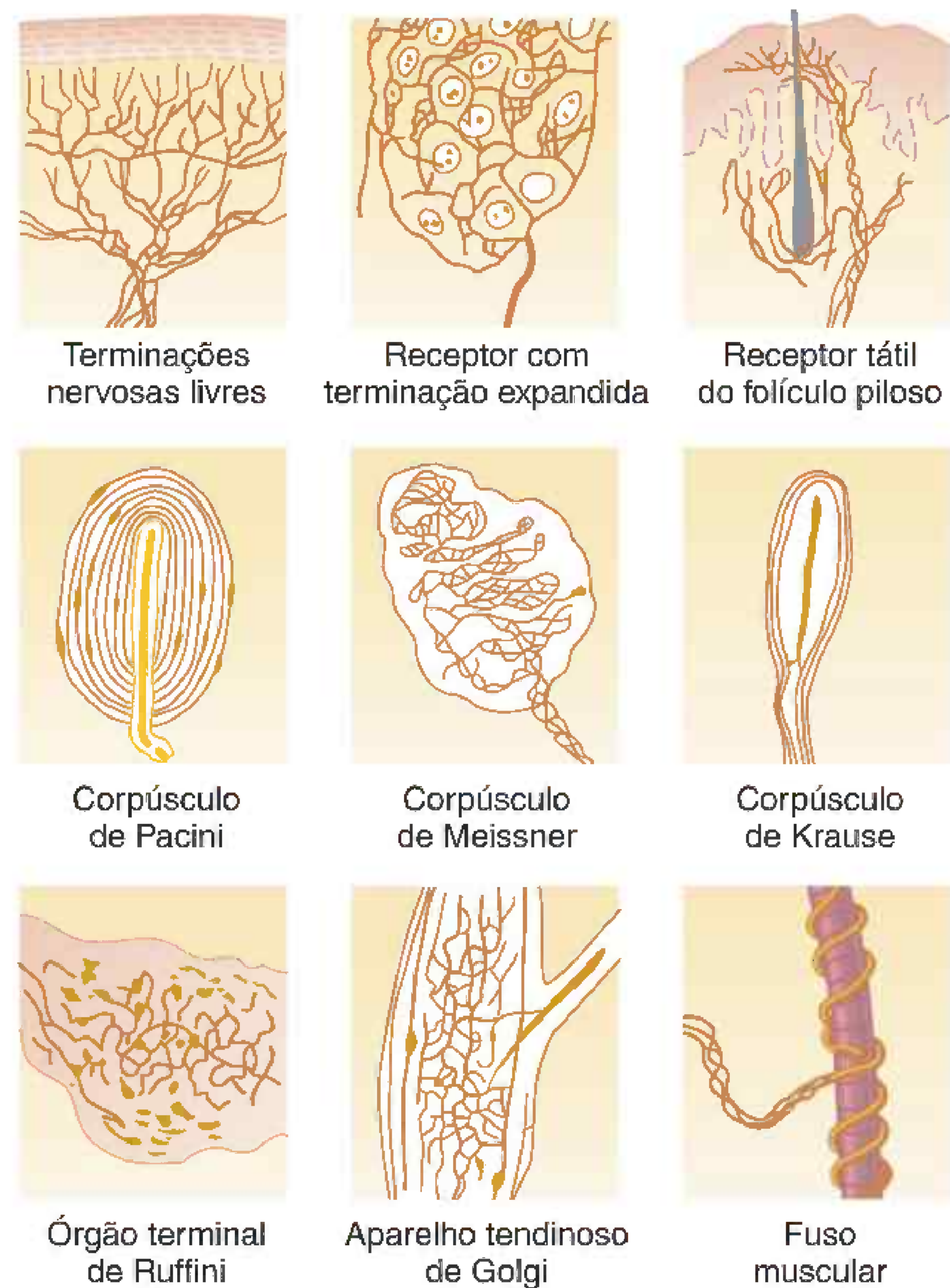



**Figura 46-1** Vários tipos de terminações nervosas sensoriais somáticas.

Essa especificidade das fibras nervosas para transmitir apenas uma modalidade sensorial é chamada de *princípio das vias rotuladas.*

## Transdução dos Estímulos Sensoriais em Impulsos Nervosos

### Correntes Elétricas Locais nas Terminações Nervosas — Potenciais Receptores

Todos os receptores sensoriais têm característica comum. Qualquer que seja o tipo de estímulo que excite o receptor, seu efeito imediato é o de alterar o potencial elétrico da membrana do receptor. Esta alteração do potencial é chamada *potencial receptor.*

**Mecanismos dos Potenciais Receptores.** Os diferentes receptores podem ser excitados de várias maneiras para causar um potencial receptor: (1) por deformação mecânica do receptor que distende a membrana do receptor e abre os canais iônicos; (2) pela aplicação de substância química na membrana que também abre os canais iônicos; (3) pela alteração da temperatura da membrana que altera a permeabilidade da membrana; ou (4) pelos efeitos da radiação eletromagnética, tais como a luz no receptor visual da retina que, direta ou indiretamente, alteram as características da membrana do receptor e permitem que os íons fluam pelos canais da membrana.

Esses quatro meios de excitar os receptores correspondem, em geral, aos diferentes tipos de receptores sensoriais conhecidos. Em todos os casos, a causa básica da alteração no potencial de membrana é a alteração da permeabilidade da membrana do receptor que permite que os íons se difundam mais ou menos prontamente através da membrana, alterando desse modo o *potencial transmembrana*.

**Amplitude Máxima do Potencial Receptor.** A amplitude máxima da maioria dos potenciais receptores sensoriais é de cerca de 100 milivolts, porém esse nível ocorre apenas com estímulo sensorial de intensidade extremamente elevada. Essa é aproximadamente a mesma voltagem máxima registrada nos potenciais de ação e é também a alteração da voltagem verificada quando a membrana fica maximalmente permeável aos íons sódio.

**Relação do Potencial Receptor com os Potenciais de Ação.** Quando o potencial receptor se eleva acima do *limiar* para desencadear potenciais de ação na fibra nervosa conectada ao receptor ocorrem então os potenciais de ação, como mostrado na Figura 46-2. Observe também que quanto mais o potencial receptor se eleva acima do limiar, maior fica a *frequência dos potenciais de ação* na fibra aferente.

## Potencial Receptor do Corpúsculo de Pacini — Exemplo da Função do Receptor

O estudante deve relembrar neste ponto a estrutura anatômica do corpúsculo de Pacini, mostrada na Figura 46-1. Observe que o corpúsculo contém uma fibra nervosa que se estende por toda a sua região central. Circundando-a existem múltiplas camadas capsulares concêntricas, de modo que qualquer pressão exercida em qualquer região externa do corpúsculo vai alongar, comprimir ou deformar de alguma maneira a fibra central.

Agora, estude a Figura 46-3, que mostra apenas a fibra central do corpúsculo de Pacini e uma só das camadas formadoras da cápsula depois da remoção das outras camadas. A terminação da fibra central na cápsula é amielínica, porém a fibra fica mielinizada (a bainha azul mostrada na figura) um pouco antes de deixar o corpúsculo e entrar em nervo sensorial periférico.

A figura mostra também o mecanismo pelo qual um potencial receptor é produzido no corpúsculo de Pacini. Observe a pequena área da fibra terminal que foi deformada pela compressão do corpúsculo, e note que os canais iônicos se abriram na membrana, permitindo que íons sódio com carga positiva se difundam para o interior da fibra. Isso cria aumento da positividade no interior da fibra, que é o "potencial receptor". Esse potencial receptor, por sua vez, gera fluxo de corrente, o chamado *circuito local*, mostrado pelas setas, que se distribui ao longo da fibra nervosa. Ao atingir o primeiro nodo de Ranvier, situado no interior da cápsula do corpúsculo de Pacini, o fluxo de corrente local despolariza a membrana da fibra desse nodo, o que então desencadeia potenciais de ação típicos transmitidos ao longo da fibra nervosa para o sistema nervoso central.

**Relação entre Intensidade do Estímulo e Potencial Receptor.** A Figura 46-4 mostra a variação da amplitude do potencial receptor, causada por compressão mecânica progressivamente mais forte (aumento da "força do estímulo"), aplicada experimentalmente na região central de corpúsculo de Pacini. Observe que, com intensidades de estimulação muito altas, a amplitude do potencial gerador aumenta rapidamente no início e, a seguir, mais lentamente.

Por sua vez, a *frequência dos potenciais de ação repetitivos*, transmitidos pelos receptores sensoriais, aumenta quase proporcionalmente ao aumento do potencial receptor. Colocando-se esse princípio junto com os dados na Figura 46-4, pode-se ver que a estimulação muito intensa do receptor provoca progressivamente menos e menos aumentos adicionais do número de potenciais de ação. Esse é princípio extremamente importante aplicável a quase todos os receptores sensoriais. Ele permite que o receptor seja sensível à experiência sensorial muito fraca e ainda assim seja capaz de não atingir a frequên-

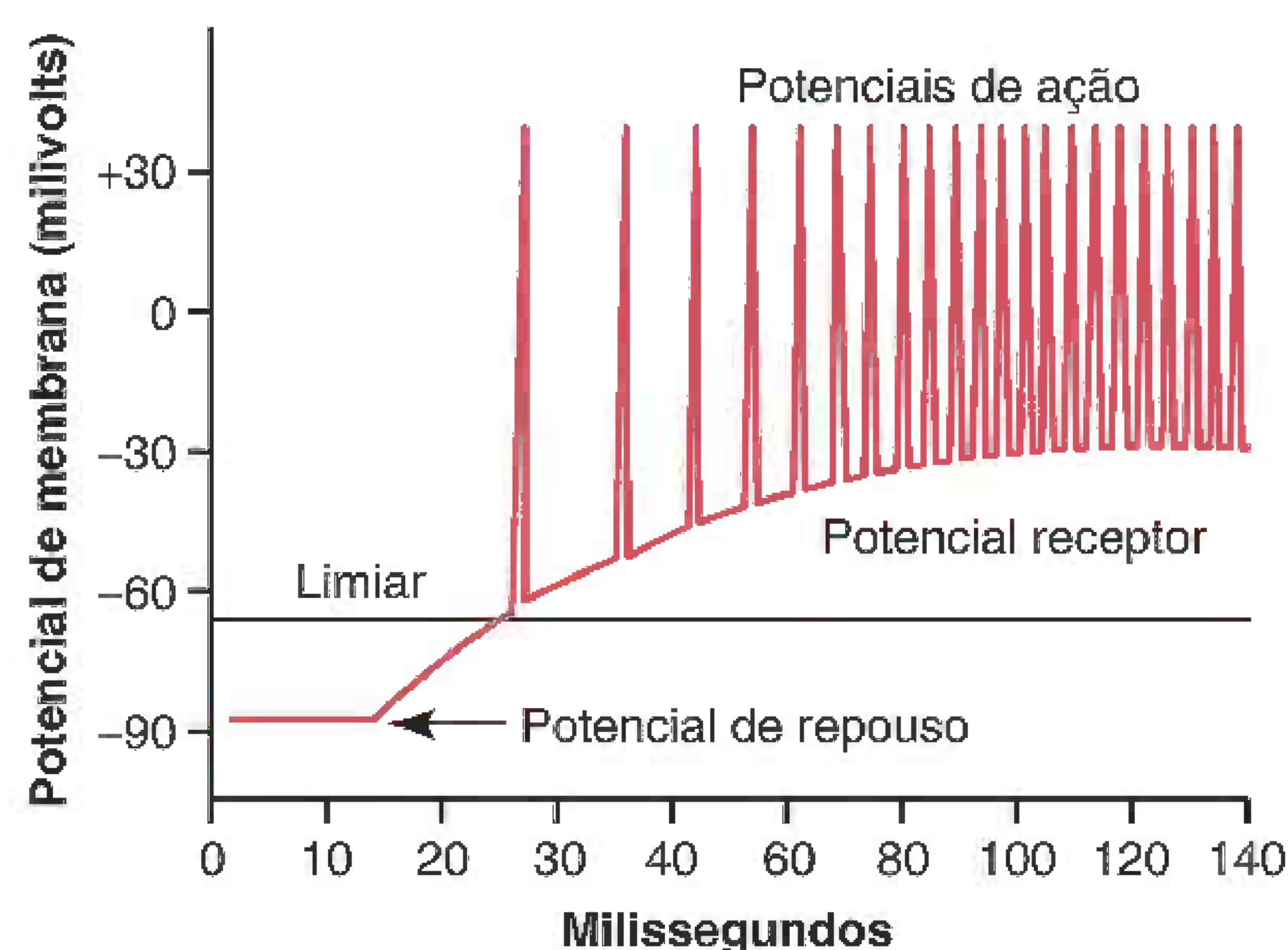



**Figura 46-2** Relação típica entre o potencial receptor e os potenciais de ação, quando o potencial receptor se eleva acima do nível limiar.

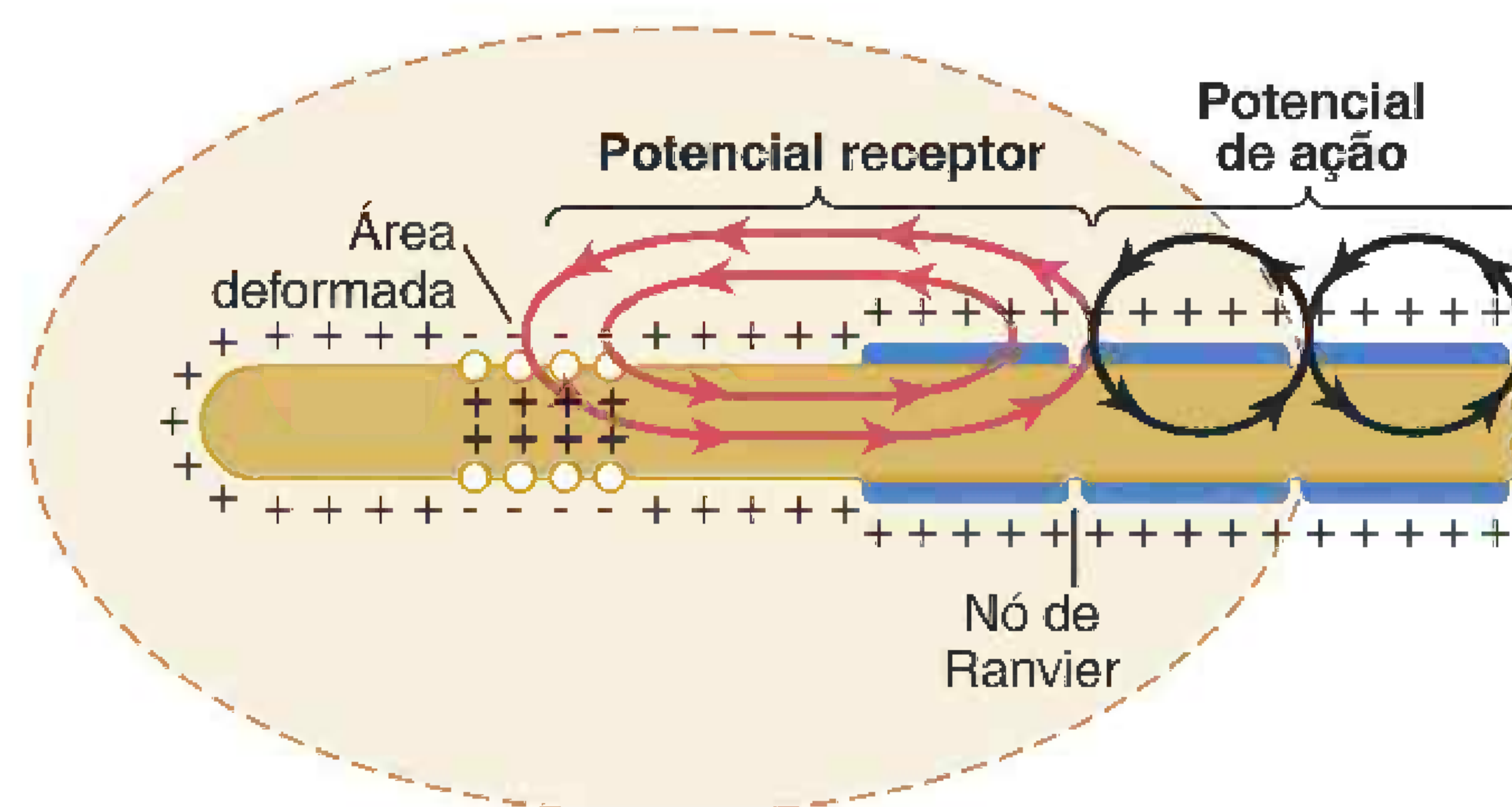



**Figura 46-3** Excitação de fibra nervosa sensorial por potencial receptor produzido em corpúsculo de Pacini. (Modificada de Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. *Ann N Y Acad Sci* 94:510, 1961.)

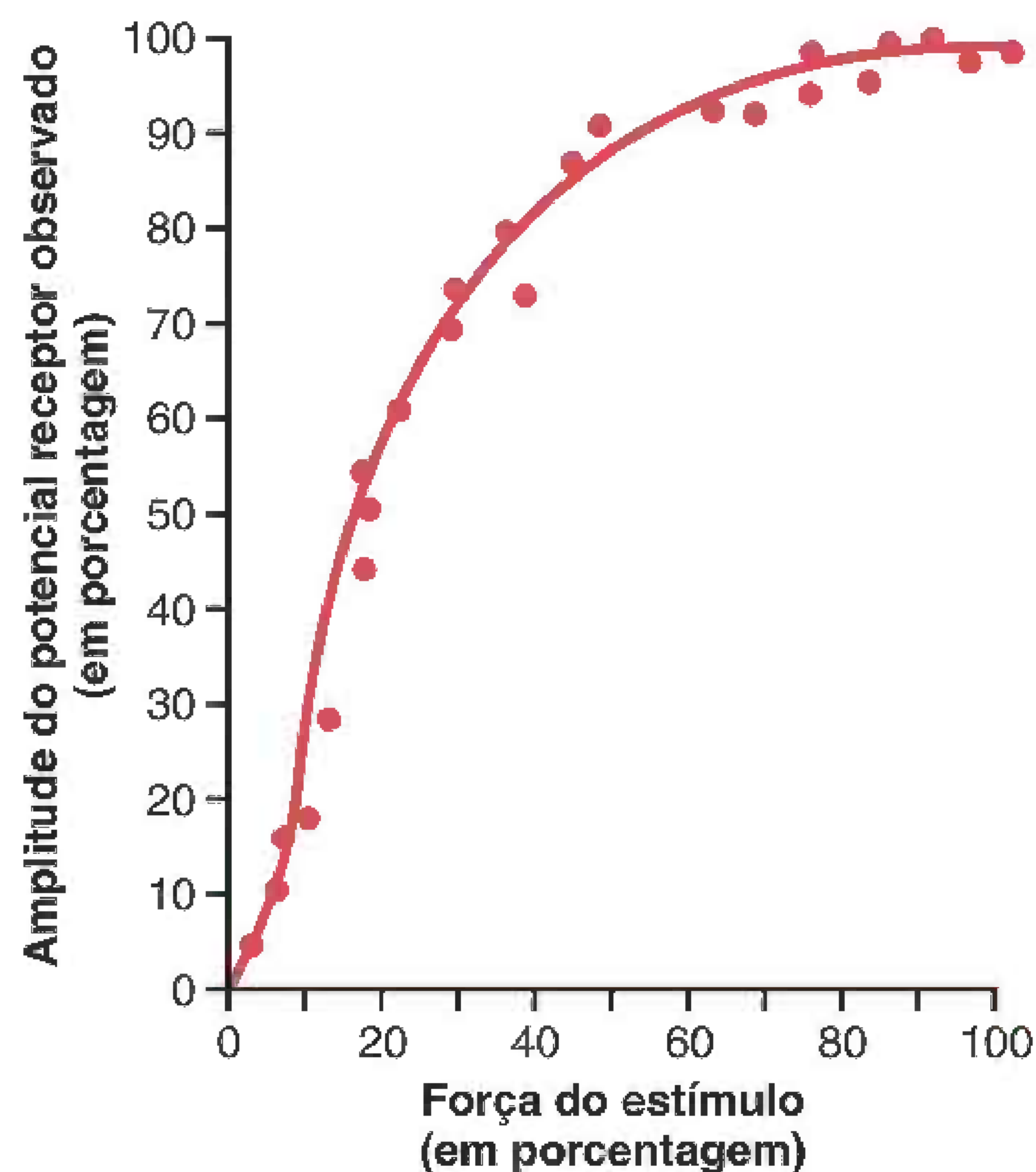



**Figura 46-4** Relação entre a amplitude do potencial receptor e a força de estímulo mecânico, aplicado a corpúsculo de Pacini. (Dados de Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. *Ann N Y Acad Sci* 94:510, 1961.)

cia máxima de disparo até que a experiência sensorial seja extrema. Isso possibilita que o receptor tenha ampla gama de respostas de muito fracas até muito intensas.

## Adaptação dos Receptores

Outra característica de todos os receptores sensoriais é que eles se *adaptam*, parcial ou completamente, a qualquer estímulo constante depois de certo período. Ou seja, quando estímulo sensorial contínuo é aplicado, o receptor responde inicialmente com alta frequência de impulsos, seguida por frequência progressivamente menor e, finalmente, por frequência de potenciais de ação muito baixa ou, em geral, cessam os impulsos.

A Figura 46-5 mostra a adaptação típica de certos tipos de receptores. Observe que o corpúsculo de Pacini se adapta muito rapidamente, os receptores da base dos pelos se adaptam em mais ou menos 1 segundo, e alguns receptores da cápsula articular e do fuso muscular se adaptam lentamente.

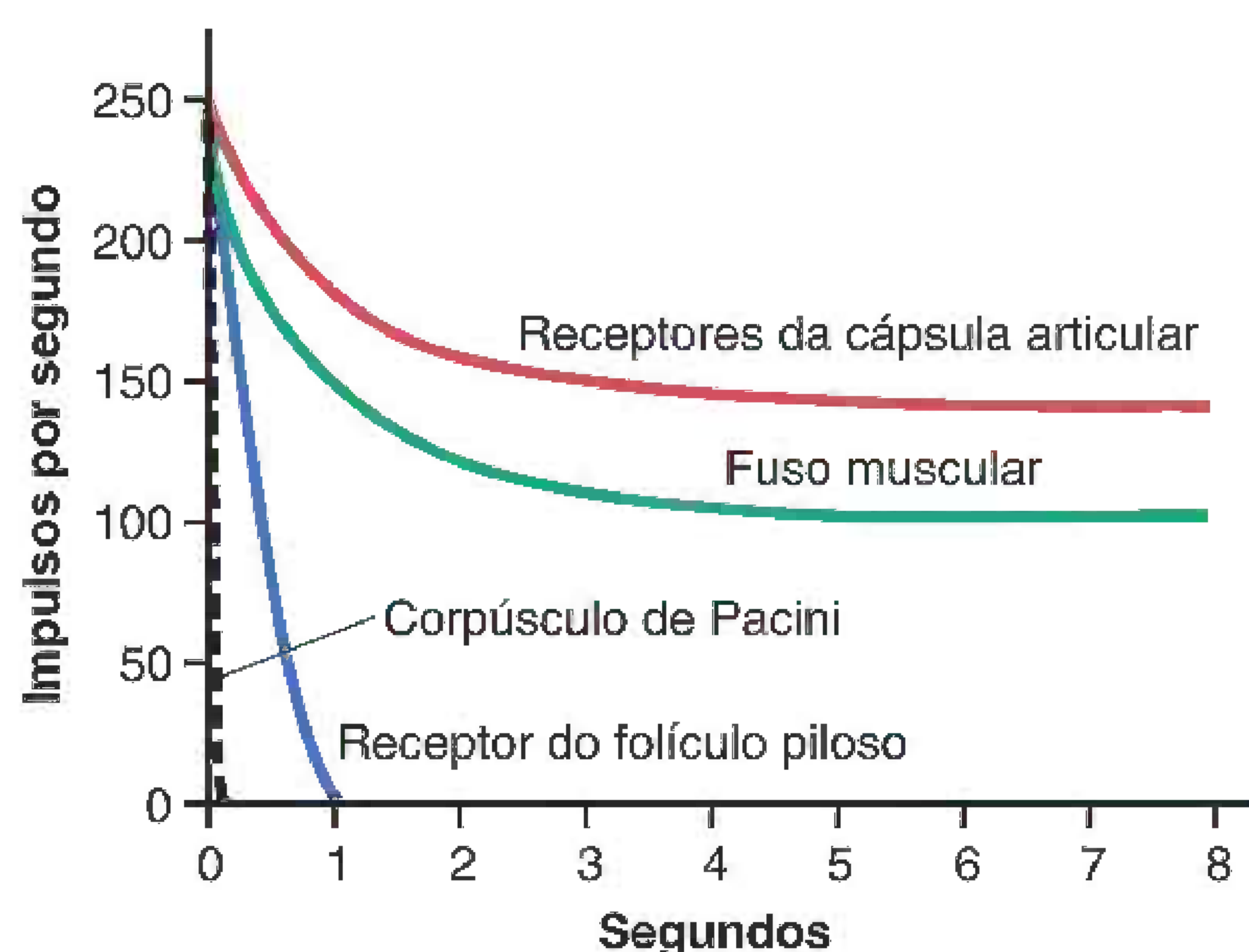



**Figura 46-5** Adaptação dos diferentes tipos de receptores mostrando a adaptação rápida de alguns receptores e a adaptação lenta de outros.

Além do mais, alguns receptores sensoriais se adaptam de modo maior que outros. Por exemplo, os corpúsculos de Pacini se adaptam até a "extinção" em alguns centésimos de segundo, e os receptores nas bases dos pelos se adaptam até a extinção em um segundo ou mais. É provável que todos os outros *mecanorreceptores* acabem, por fim, se adaptando quase que completamente, porém, alguns necessitam de horas ou dias para fazê-lo, razão pela qual eles são chamados de receptores que "não se adaptam". O tempo mais longo medido para a adaptação quase completa de mecanorreceptor é de cerca de 2 dias, que é o tempo de adaptação para muitos barorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos. Ao contrário, alguns dos outros receptores que não os mecanorreceptores — os quimiorreceptores e os receptores para dor, por exemplo — provavelmente nunca se adaptam completamente.

**Mecanismos pelos quais os Receptores se Adaptam.** Os mecanismos de adaptação do receptor são diferentes para cada tipo de receptor, da mesma maneira que o desenvolvimento do potencial receptor é propriedade individual. Por exemplo, no olho, os bastonetes e cones se adaptam modificando as concentrações de substâncias químicas sensíveis à luz (o que é discutido no Capítulo 50).

No caso dos mecanorreceptores, o receptor estudado, em mais detalhes é o corpúsculo de Pacini. A adaptação ocorre nesse receptor por duas maneiras. No primeiro caso, devido ao corpúsculo de Pacini apresentar uma estrutura viscoelástica quando força de compressão é aplicada rapidamente de um lado do corpúsculo, esta força é, de modo instantâneo, transmitida pelo componente viscoso do corpúsculo, diretamente para o mesmo lado da fibra nervosa central, desencadeando assim um potencial receptor. Entretanto, em alguns centésimos de segundo, o líquido no interior do corpúsculo se redistribui, e o potencial receptor não é mais provocado. Assim, o potencial receptor aparece no início da compressão, porém desaparece em pequena fração de segundo, mesmo que a compressão continue.

O segundo mecanismo de adaptação do corpúsculo de Pacini muito mais lento resulta do processo chamado *acomodação* que ocorre na própria fibra nervosa, isto é, mesmo quando a fibra nervosa central continua a ser deformada, a terminação da fibra nervosa gradualmente passa a ser "acomodada" ao estímulo. Isso resulta provavelmente da "inativação" progressiva dos canais de sódio, na membrana da fibra nervosa, o que significa que o fluxo da corrente de sódio pelos canais faz com que eles de forma gradual se fechem, efeito que parece ocorrer em todos ou na maioria dos canais de sódio da membrana celular, como explicado no Capítulo 5.

Presumivelmente, esses mesmos dois mecanismos gerais de adaptação se aplicam a outros tipos de mecanorreceptores, isto é, parte da adaptação resulta de rea-

justes da estrutura do próprio receptor, e parte do tipo elétrico de acomodação, na terminação nervosa.

**Os Receptores de Adaptação Lenta Detectam Continuamente a Intensidade do Estímulo — Receptores "Tônicos".** Os receptores de adaptação lenta continuam a transmitir impulsos para o sistema nervoso central durante todo o tempo em que o estímulo estiver presente (ou pelo menos por muitos minutos ou horas). Assim sendo, eles mantêm o sistema nervoso central informado constantemente sobre o estado do corpo e sua relação com o meio ambiente. Por exemplo, os impulsos dos fusos musculares e dos aparelhos tendinosos de Golgi possibilitam que o sistema nervoso seja informado sobre o estado da contração muscular e da carga sobre o tendão a cada instante.

Outros receptores de adaptação lenta incluem (1) receptores da mácula no aparelho vestibular, (2) receptores da dor, (3) barorreceptores do leito arterial e (4) quimiorreceptores dos corpos carotídeo e aórtico.

Como os receptores de adaptação lenta podem continuar a transmitir informações por muitas horas, eles são chamados receptores *tônicos*.

**Os Receptores de Adaptação Rápida Detectam Alterações da Intensidade do Estímulo — Os "Receptores de Transição do Estímulo", "Receptores de Movimento" ou "Receptores Fásicos".** Os receptores que se adaptam rapidamente, não podem ser usados para transmitir sinal contínuo, porque esses receptores são estimulados apenas quando a força do estímulo se altera. Ainda, eles reagem fortemente *enquanto está acontecendo alteração de fato*. Por isto, esses receptores são chamados receptores de *transição do estímulo*, receptores de *movimento* ou receptores *fásicos*. Dessa forma, no caso do corpúsculo de Pacini, pressão súbita aplicada aos tecidos excita esse receptor por alguns milissegundos e, em seguida, esta excitação termina mesmo que a pressão continue. Porém, mais tarde, ele transmite novamente um sinal quando a pressão é liberada. Em outras palavras, o corpúsculo de Pacini é extremamente importante para informar ao sistema nervoso sobre as deformações teciduais rápidas, porém é inútil para a transmissão de informações sobre as condições constantes do corpo.

**Importância dos Receptores Fásicos — Sua Função Preditiva.** Se a velocidade com que ocorre alguma alteração nas condições do organismo for conhecida, pode-se predizer quais serão essas condições em alguns segundos, ou, até mesmo, alguns minutos mais tarde. Por exemplo, os receptores dos canais semicirculares no aparelho vestibular do ouvido interno detectam a velocidade com que a cabeça começa a mudar de direção quando alguém está correndo em uma curva. Usando essa informação, a pessoa pode predizer quanto ela terá de virar nos próximos 2 segundos e pode assim ajustar o movimento das pernas *antecipadamente* para evitar a perda do equilíbrio. Da mesma forma, os receptores localizados nas articulações ou próximos delas ajudam a detectar as velocidades dos movimentos de diferentes partes do corpo. Por exemplo, quando alguém está correndo, as informações dos receptores de adaptação rápida das articulações permitem ao sistema nervoso prever onde os pés estarão durante frações precisas do próximo segundo. Dessa forma, os sinais motores apropriados poderão ser transmitidos para os músculos das pernas para fazer as correções antecipatórias necessárias na sua posição para que a pessoa não caia. A perda dessa função preditiva impossibilita a pessoa de correr.

### Fibras Nervosas que Transmitem Diferentes Tipos de Sinais e sua Classificação Fisiológica

Alguns sinais precisam ser transmitidos rapidamente para ou do sistema nervoso central; pois, de outra forma, a informação seria inútil. Como exemplo temos os sinais sensoriais que informam o sistema nervoso central sobre as posições momentâneas das pernas, a cada fração de segundo, durante a corrida. No outro extremo, alguns tipos de informações sensoriais, como a informação sobre dor prolongada, não precisam ser transmitidos rapidamente, assim as fibras de condução lenta são suficientes. Como mostrado na Figura 46-6, as fibras nervosas apresentam diâmetros variando de 0,5 a 20 micrômetros — quanto maior o diâmetro, maior a velocidade de condução. A faixa das velocidades de condução fica entre 0,5 e 120 m/s.

**Classificação Geral das Fibras Nervosas.** É apresentada na Figura 46-6 a "classificação geral" e a "classificação dos nervos sensoriais" dos diferentes tipos de fibras nervosas. Na classificação geral, as fibras são divididas nos tipos A e C, e as fibras tipo A são ainda subdivididas em fibras $\alpha$, $\beta$, $\gamma$ e $\delta$.

As fibras tipo A são as típicas fibras *mielinizadas* de calibres grande e médio dos nervos espinhais. As fibras tipo C são fibras nervosas finas e *amielínicas*, que conduzem impulsos com baixa velocidade. As fibras C constituem mais da metade das fibras sensoriais na maioria dos nervos periféricos, bem como em todas as fibras autônomas pós-ganglionares.

Os calibres, velocidades de condução e funções dos diferentes tipos de fibras nervosas são também apresentados na Figura 46-6. Observe que poucas fibras mielinizadas grossas podem transmitir impulsos com velocidades tão altas quanto 120 m/s, distância que é maior que um campo de futebol que é percorrida em 1 segundo. Ao contrário, as fibras mais delgadas transmitem impulsos tão lentamente quanto 0,5 m/s, sendo necessários cerca de 2 segundos para ir do grande artelho (hálux) do pé até a medula espinhal.

**Classificação Alternativa Usada pelos Fisiologistas Sensoriais.** Certas técnicas de registro possibilitaram separar as fibras tipo A$\alpha$ em dois subgrupos, embora essas mesmas técnicas de registro não consigam distinguir facilmente entre as fibras A$\beta$ e A$\gamma$. Assim, a classificação seguinte é frequentemente usada pelos fisiologistas que estudam a sensibilidade:

**Grupo Ia**

Fibras das terminações anuloespirais dos fusos musculares (diâmetro médio de cerca de 17 micrômetros; estas são fibras tipo A$\alpha$ na classificação geral).

**Grupo Ib**
Fibras dos órgãos tendinosos de Golgi (diâmetro médio de cerca de 16 micrômetros; estas também são fibras tipo Aα).

**Grupo II**
Fibras dos receptores táteis cutâneos mais discretos e das terminações secundárias dos fusos musculares (diâmetro médio de cerca de 8 micrômetros; estas são fibras tipos Aβ e Aγ na classificação geral).

**Grupo III**
Fibras que conduzem a sensibilidade térmica, do tato não discriminativo e a sensibilidade dolorosa em picada (diâmetro médio de cerca de 3 micrômetros; estas são fibras tipo Aδ na classificação geral).

**Grupo IV**
Fibras amielínicas de condução das sensações de dor, coceira, temperatura e tátil não discriminativa (diâmetros de 0,5 a 2 micrômetros; elas são fibras tipo C na classificação geral).

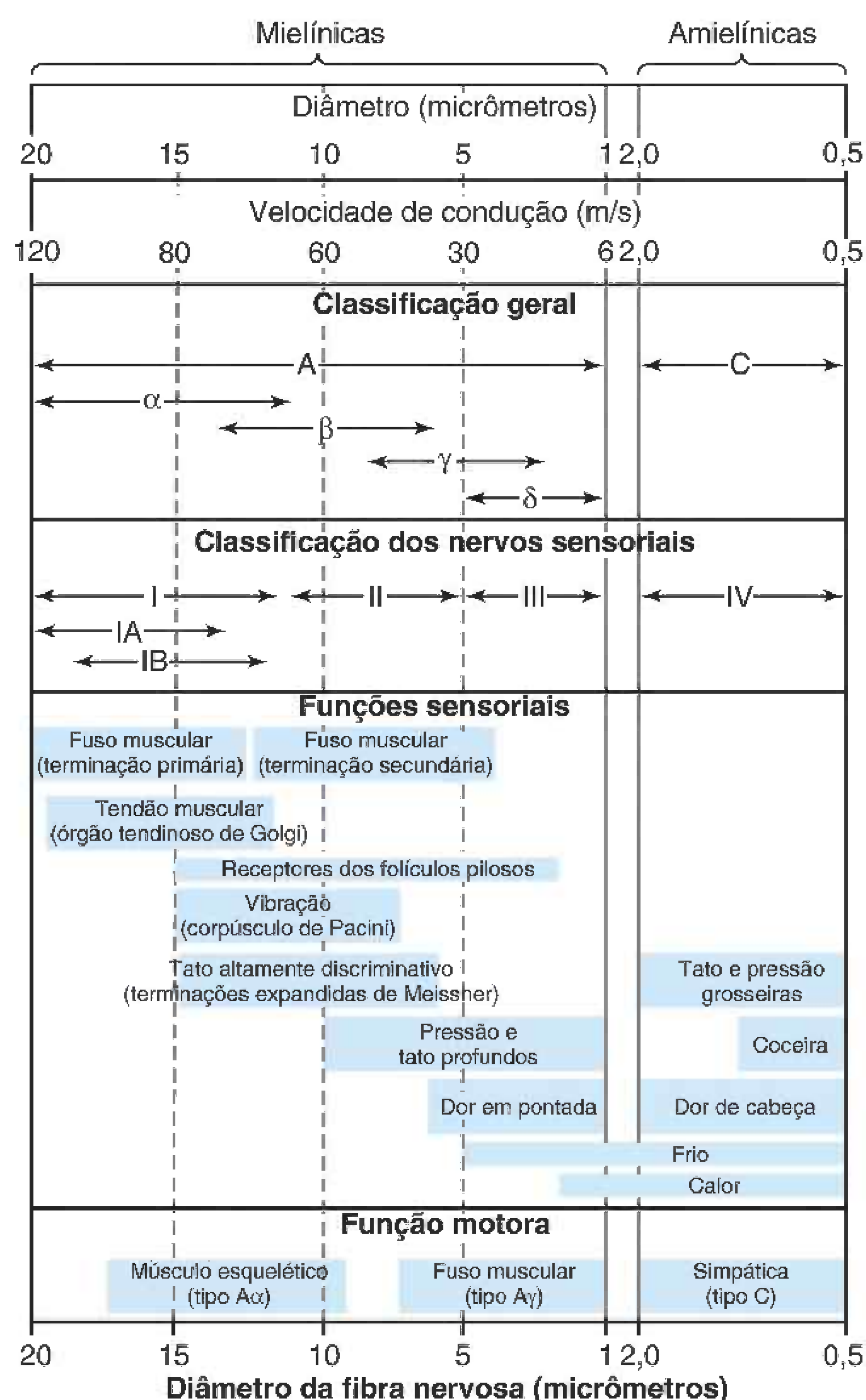



**Figura 46-6** Classificações fisiológicas e funções das fibras nervosas.

## Transmissão de Sinais de Diferentes Intensidades pelos Tratos Nervosos — Somação Espacial e Temporal

Uma das características de cada sinal que sempre tem de ser transmitida é a intensidade — por exemplo, a intensidade da dor. As diferentes graduações de intensidade podem ser transmitidas aumentando-se a quantidade de fibras paralelas envolvidas ou pelo aumento da frequência dos potenciais de ação em uma só fibra. Esses dois mecanismos são chamados, respectivamente, *somação espacial* e *somação temporal*.

**Somação Espacial.** A Figura 46-7 mostra o fenômeno da *somação espacial*, em que o aumento da intensidade do sinal é transmitido usando progressivamente número maior de fibras. Essa figura mostra região da pele inervada por grande número de fibras para dor em paralelo. Cada uma delas se arboriza em centenas de pequenas *terminações nervosas livres* que atuam como receptores da dor. O conjunto de terminações de fibra dolorosa abrange geralmente a área da pele bastante grande, com diâmetro de 5 centímetros. Essa área é chamada *campo receptor* ou *receptivo* da fibra. O número de terminações é grande, no centro do campo, porém diminui em direção à periferia. Pode-se também observar que as terminações arborizadas de uma só fibra se sobrepõem às terminações de outras fibras dolorosas. Assim, uma picada na pele, usualmente estimula simultaneamente terminações de várias

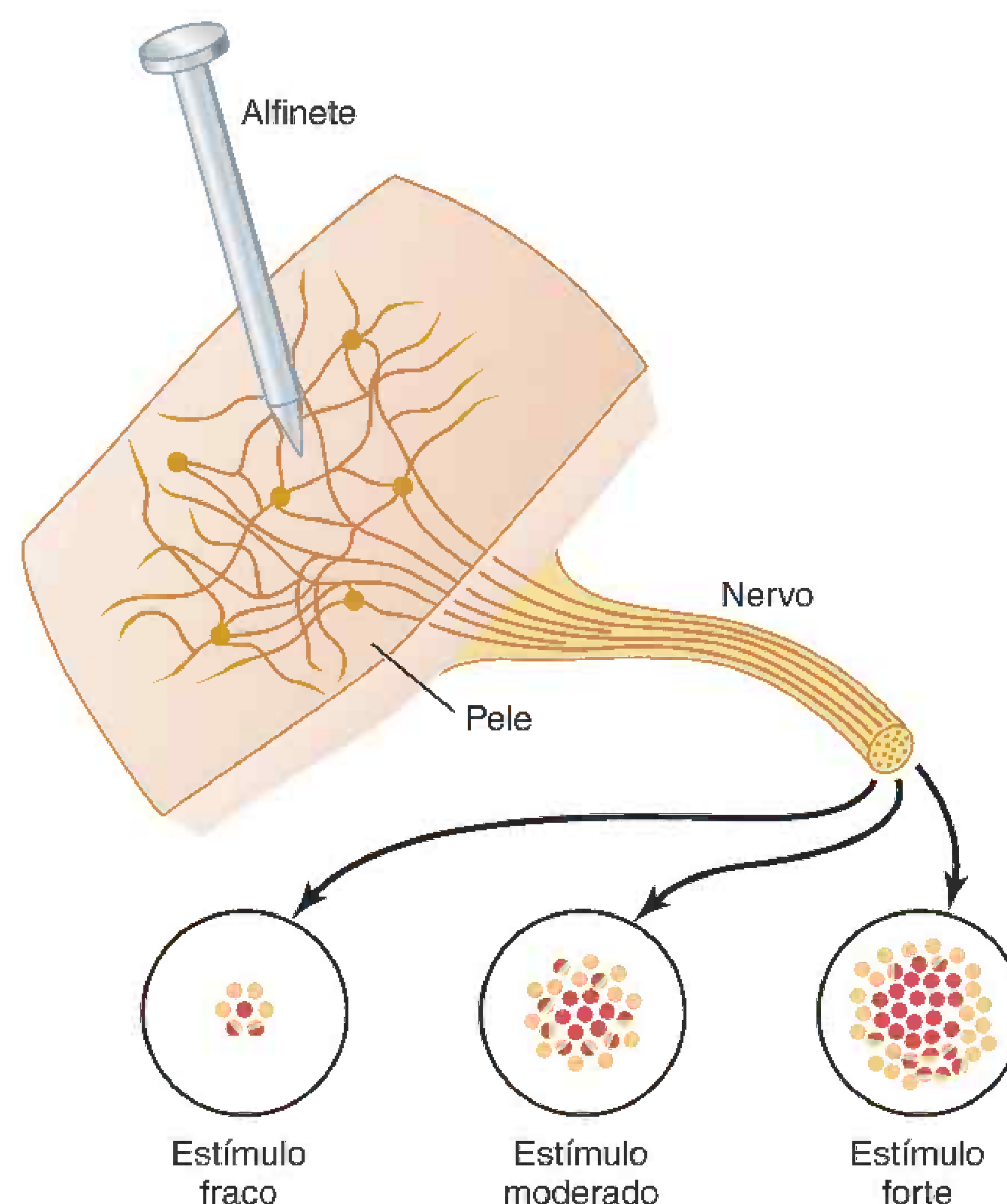



**Figura 46-7** Padrão de estimulação das fibras nociceptivas em nervo proveniente de área da pele espetada por alfinete. Esse é exemplo de *somação espacial*.

fibras para dor. Quando a picada é no centro do campo receptor de uma fibra para dor em particular, o grau de estimulação dessa fibra é muito maior do que quando ocorre na periferia do campo, pois o número de terminações nervosas livres no centro do campo é muito maior do que na periferia.

Assim, a parte inferior da Figura 46-7 mostra três vistas de corte transversal do feixe nervoso que conduz a sensibilidade daquela área da pele. À esquerda está o efeito de estímulo de pequena intensidade, em que apenas uma só fibra nervosa no meio do feixe é estimulada fortemente (representada pela fibra de cor vermelha), enquanto várias fibras adjacentes são pouco estimuladas (fibras com metade vermelha). As outras duas vistas do corte transversal do nervo mostram o efeito de estímulo moderado e de estímulo intenso, onde progressivamente mais fibras são estimuladas. Assim, os sinais com maiores intensidades atingem mais e mais fibras. Esse é o fenômeno da *somação espacial*.

**Somação Temporal.** O outro modo de transmitir sinais com intensidades crescentes é aumentando a *frequência* dos impulsos nervosos em cada fibra, o que é chamado *somação temporal*. A Figura 46-8 demonstra este fenômeno, mostrando, na parte superior, as alterações da intensidade do sinal e, na parte inferior, os impulsos transmitidos pela fibra nervosa.

## Transmissão e Processamento dos Sinais em Grupamentos Neuronais

O sistema nervoso central é composto por milhares a milhões de grupamentos neuronais; alguns contêm poucos neurônios, enquanto outros têm grande quantidade de neurônios. Por exemplo, todo o córtex cerebral poderia ser considerado como um só grande grupamento neuronal. Outros grupamentos neuronais incluem os diferentes núcleos da base e os núcleos específicos no tálamo, cerebelo, mesencéfalo, ponte e bulbo. Também, toda a substância cinzenta dorsal da medula espinhal poderia ser considerada como um grande grupamento de neurônios.

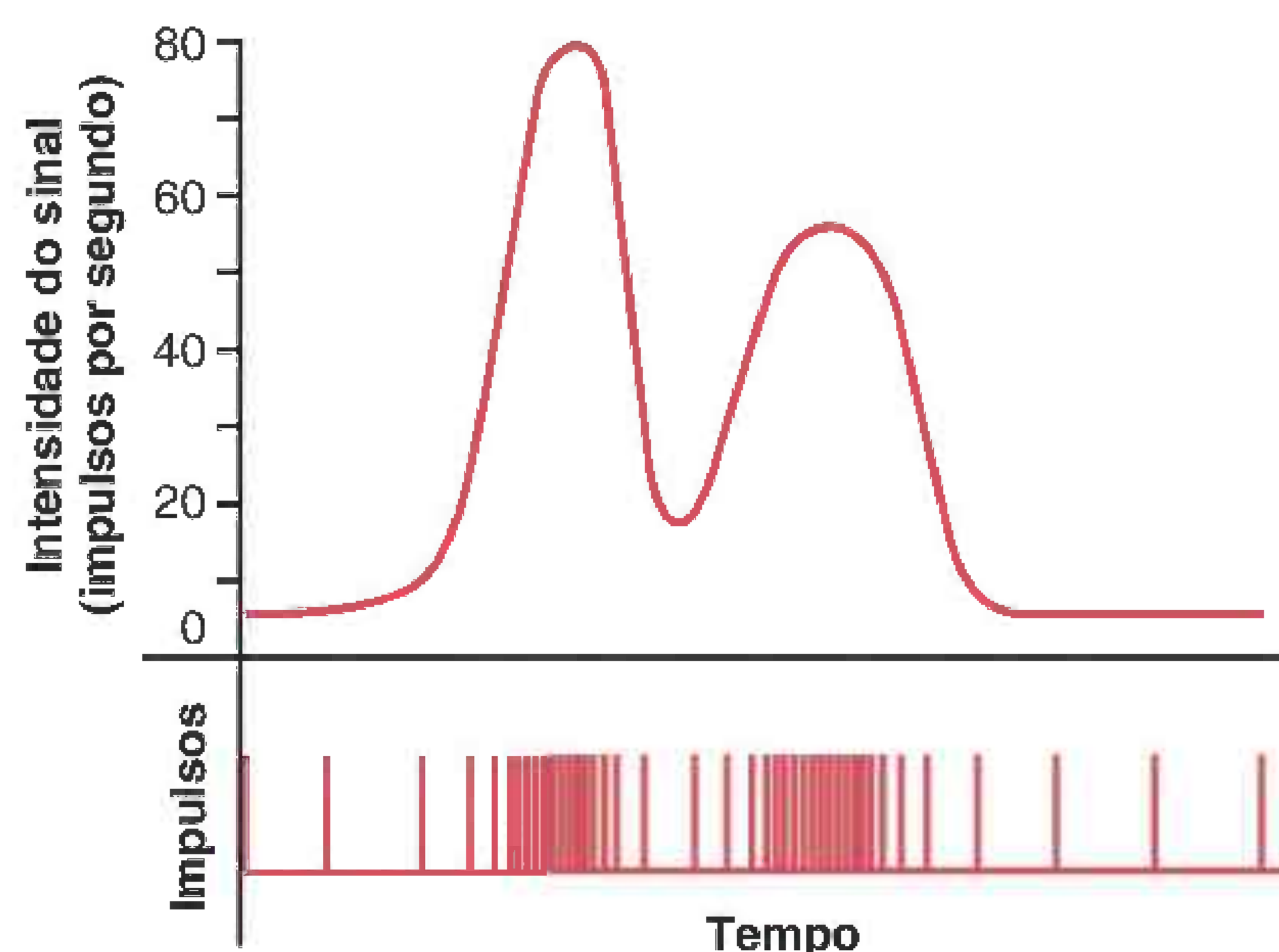



**Figura 46-8** Tradução da intensidade do sinal em série de impulsos nervosos com frequência modulada, mostrando a intensidade do sinal (*em cima*) e os impulsos nervosos separados (*embaixo*). Esse é um exemplo de *somação temporal*.

Cada grupamento neuronal apresenta sua própria organização especial que faz com que ele processe os sinais de maneira própria e única, possibilitando assim que as associações entre os diversos grupamentos realizem a multiplicidade de funções do sistema nervoso. Dessa forma, a despeito de suas diferentes funções, os grupamentos neuronais têm também muitos princípios similares de funcionamento, descritos nas páginas seguintes.

### Transmissão de Sinais pelos Grupamentos Neuronais

**Organização dos Neurônios para a Transmissão de Sinais.** A Figura 46-9 é diagrama esquemático de vários neurônios em grupamento neuronal, mostrando as fibras "aferentes" à esquerda e as fibras "eferentes" à direita. Cada fibra aferente se ramifica por centenas a milhares de vezes, gerando milhares de terminações ou mais que se distribuem por grande área dentro do grupamento de neurônios, fazendo sinapses com dendritos ou corpos celulares dos neurônios desse grupamento. Os dendritos geralmente também se arborizam e se espalham por centenas a milhares de micrômetros, dentro do grupamento neuronal.

A área neuronal, estimulada por cada fibra nervosa aferente, é chamada de *campo estimulatório*. Observe, na Figura 46-9, que grande quantidade de terminais de

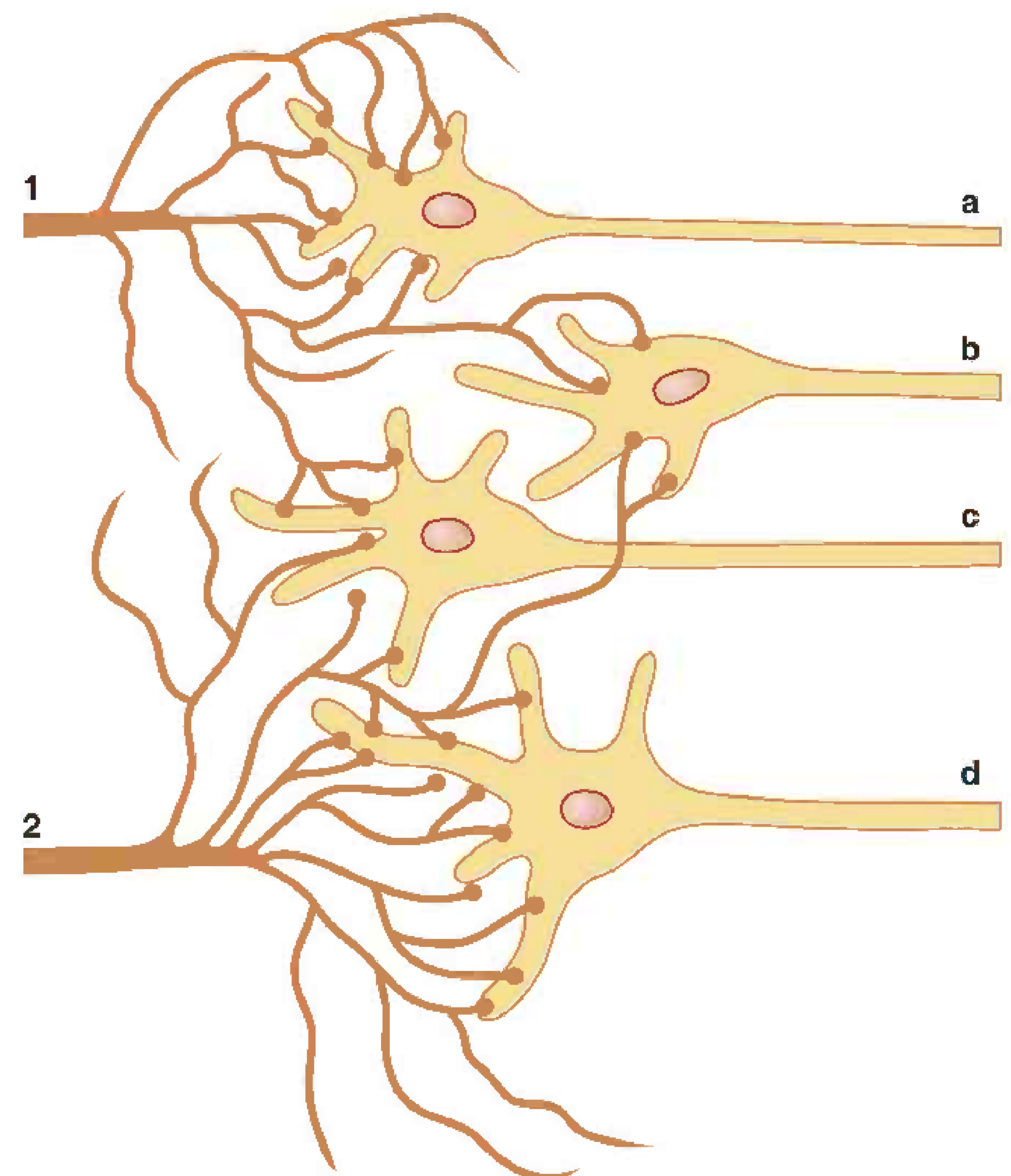



**Figura 46-9** Organização básica de grupamento neuronal.

cada fibra aferente se situa no neurônio mais próximo de seu "campo", e que progressivamente menos terminais se situam nos neurônios mais distantes.

**Estímulos Limiares e Sublimiares — Excitação ou Facilitação.** Da discussão da função sináptica no Capítulo 45, lembraremos que a descarga de um só terminal pré-sináptico excitatório quase nunca provoca um potencial de ação no neurônio pós-sináptico. Ao contrário, para induzir a excitação do neurônio é necessário que grande número de terminais aferentes o estimulem simultaneamente ou provoque descargas repetidas. Por exemplo, na Figura 46-9, vamos assumir que seis terminais têm de descarregar quase simultaneamente para excitar qualquer um dos neurônios. Se o estudante contar o número de terminais sobre cada um dos neurônios, provenientes de cada fibra aferente, ele observará que a *fibra aferente 1* tem quantidade suficiente de terminações para induzir uma descarga do *neurônio a*. O estímulo da fibra aferente 1 neste neurônio é chamado *estímulo excitatório*; ele também é chamado de *estímulo supralimiar* porque ele está acima do limite requerido para a excitação.

A fibra aferente 1 também contribui com terminais para os neurônios b e c, porém não são suficientes para produzir excitação. Apesar disso, a descarga desses terminais faz com que esses dois neurônios tenham maior probabilidade de ser excitados pelos sinais transmitidos por outras fibras nervosas aferentes. Assim, os estímulos para esses neurônios são ditos *sublimiares*, e os neurônios se encontram no estado *facilitado*.

De modo semelhante, para a *fibra aferente 2*, o estímulo para o *neurônio d* é o supralimiar, e os estímulos para os *neurônios b* e *c* são sublimiares, porém facilitadores.

A Figura 46-9 representa versão altamente condensada de um grupamento neuronal, porque cada fibra nervosa aferente contribui usualmente com número bastante grande de ramificações terminais para centenas ou milhares de neurônios em seu "campo" de distribuição, como mostrado na Figura 46-10. Na porção central do campo dessa figura, designado pela área circular, todos os neurônios são estimulados pela fibra aferente. Por isso, esta área é chamada de *zona de descarga* da fibra aferente, também chamada de *zona excitada* ou *zona limiar*. De cada lado, os neurônios estão facilitados mas não excitados, e essas áreas são chamadas de *zona facilitada*, também chamada de *zona sublimiar*.

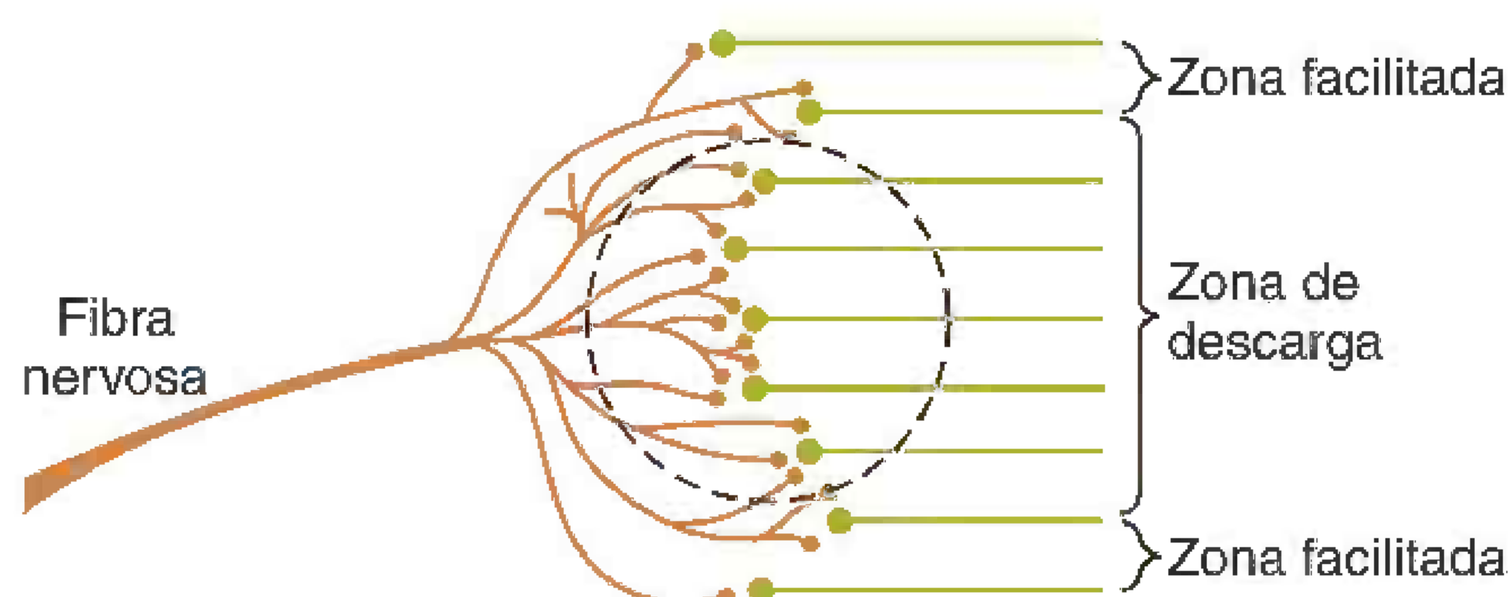



**Figura 46-10** Zonas de "descarga" e "facilitada" de grupamento neuronal.

**Inibição de Grupamento Neuronal.** Temos de lembrar também que algumas das fibras aferentes inibem os neurônios em vez de excitá-los. Isso é o oposto da facilitação, e todo o campo das terminações inibitórias é chamado *zona inibitória*. O grau de inibição, no centro desta zona, é grande por causa do grande número de terminações no centro; ele se torna progressivamente menor em direção às suas bordas.

## Divergência dos Sinais que Passam pelos Grupamentos Neuronais

Frequentemente, é importante que os sinais fracos que entram em um grupamento neuronal promovam a excitação de grande número de fibras nervosas que deixam esse grupamento. Esse fenômeno é chamado *divergência*. Dois tipos principais de divergências ocorrem e apresentam propósitos inteiramente diferentes.

Tipo de divergência *amplificadora* é mostrado na Figura 46-11*A*. Isso significa simplesmente que o sinal aferente se espalha para número progressivamente maior de neurônios, à medida que passa por ordens sucessivas de neurônios no seu trajeto. Esse tipo de divergência é característico da via corticoespinhal quando do seu controle da musculatura esquelética, quando uma só célula piramidal grande no córtex motor é capaz, em condições muito facilitadas, de excitar número suficiente de neurônios motores que resultem na excitação de até 10.000 fibras musculares.

O segundo tipo de divergência, mostrado na Figura 46-11*B*, é a *divergência em tratos múltiplos*. Nesse caso, o sinal é transmitido em duas direções, partindo do grupamento neuronal. Por exemplo, as informações ascendentes, transmitidas pela medula espinhal até as colunas dorsais, assumem dois trajetos no tronco cerebral: (1) para o cerebelo e (2) para o tálamo e para o córtex cerebral, pelas regiões ventrais do encéfalo. Da mesma forma, no tálamo, quase todas as informações sensoriais são retransmitidas tanto para estruturas ainda mais profundas do tálamo quanto, ao mesmo tempo, para regiões discretas do córtex cerebral.

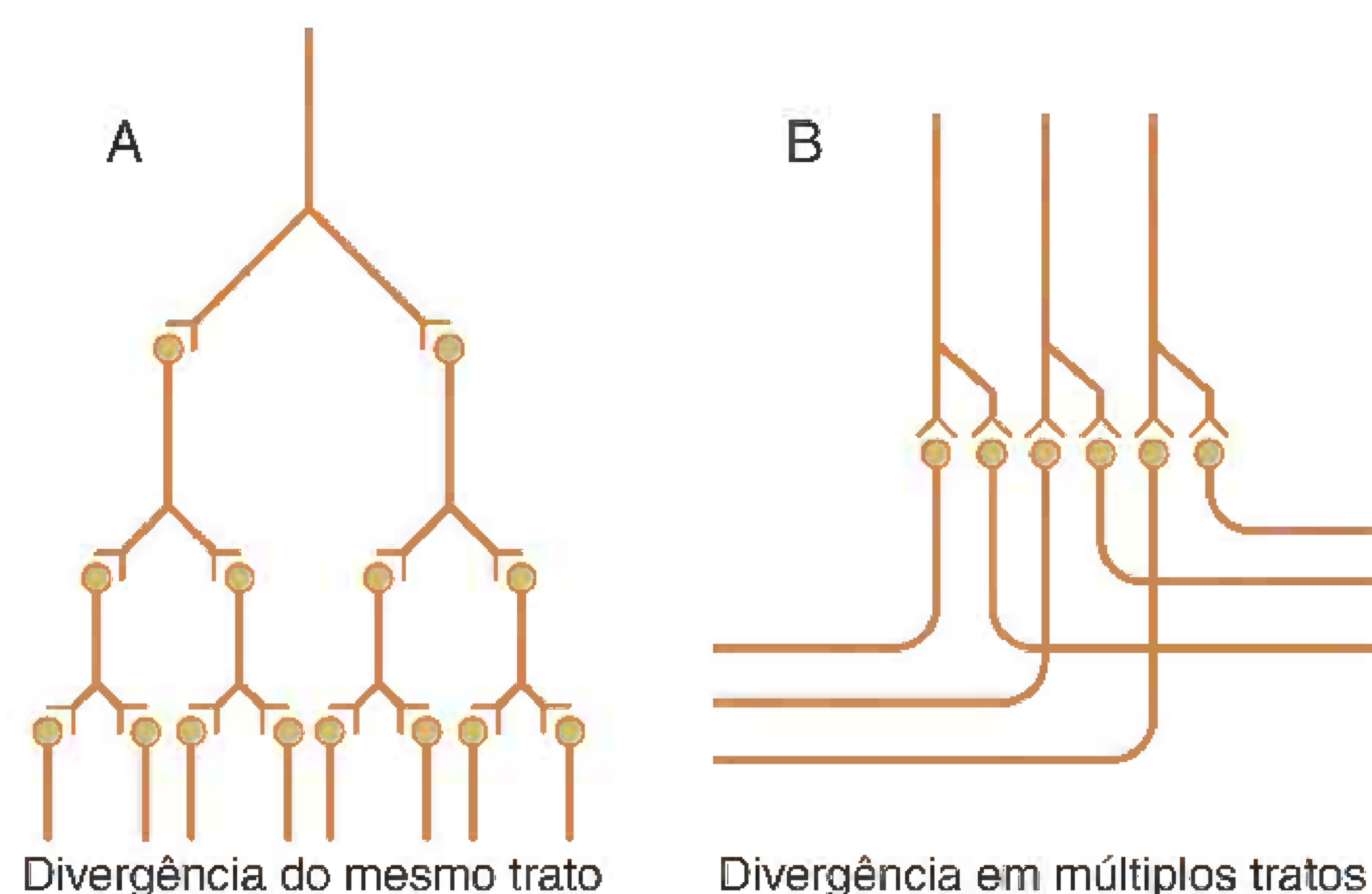



**Figura 46-11** "Divergência" nas vias neuronais. *A*, Divergência dentro de uma via produzindo a "amplificação" do sinal. *B*, Divergência em múltiplos tratos, transmitindo o sinal para áreas diferentes.

## Convergência dos Sinais

*Convergência* significa que sinais de aferências múltiplas excitam um só neurônio. A Figura 46-12*A* mostra a *convergência de fonte única*, isto é, múltiplos terminais de um trato de fibras aferentes terminam no mesmo neurônio. A importância disso é que os neurônios quase nunca são excitados pelo potencial de ação de uma só terminação aferente. Porém, potenciais de ação provenientes de múltiplos terminais convergindo no neurônio fornecem a somação espacial suficiente para trazer o neurônio ao limiar necessário para a descarga.

A *convergência pode também resultar de sinais aferentes* (excitatórios ou inibitórios) *de fontes múltiplas*, como mostrado na Figura 46-12*B*. Por exemplo, os interneurônios da medula espinhal recebem sinais convergentes das (1) fibras nervosas periféricas que entram na medula, (2) fibras proprioespinhais que passam de um segmento da medula para outro, (3) fibras corticoespinhais do córtex cerebral e (4) várias outras longas vias descendentes do encéfalo para a medula espinhal. Em seguida os sinais dos interneurônios convergem nos neurônios motores anteriores para controlar a função muscular.

Essa convergência possibilita a *somação* de informações de diferentes fontes, e a resposta resultante é o efeito somado de todos os diferentes tipos de informação. A convergência é um dos modos importantes pelos quais o sistema nervoso central correlaciona, soma e separa diferentes tipos de informações.

## Circuito Neural com Sinais Eferentes Tanto Excitatórios como Inibitórios

Às vezes, o sinal aferente para grupamento neuronal gera sinal excitatório eferente em uma direção e ao mesmo tempo sinal inibitório na outra. Por exemplo, ao mesmo tempo em que sinal excitatório é transmitido por grupo de neurônios na medula espinhal, gerando o movimento da perna para a frente, sinal inibitório é transmitido por grupo diferente de neurônios inibindo os músculos da parte de trás da perna, de modo que não se oponham ao movimento para a frente. Este tipo de circuito é característico do controle de todos os pares de músculos antagonistas e é chamado *circuito de inibição recíproca*.

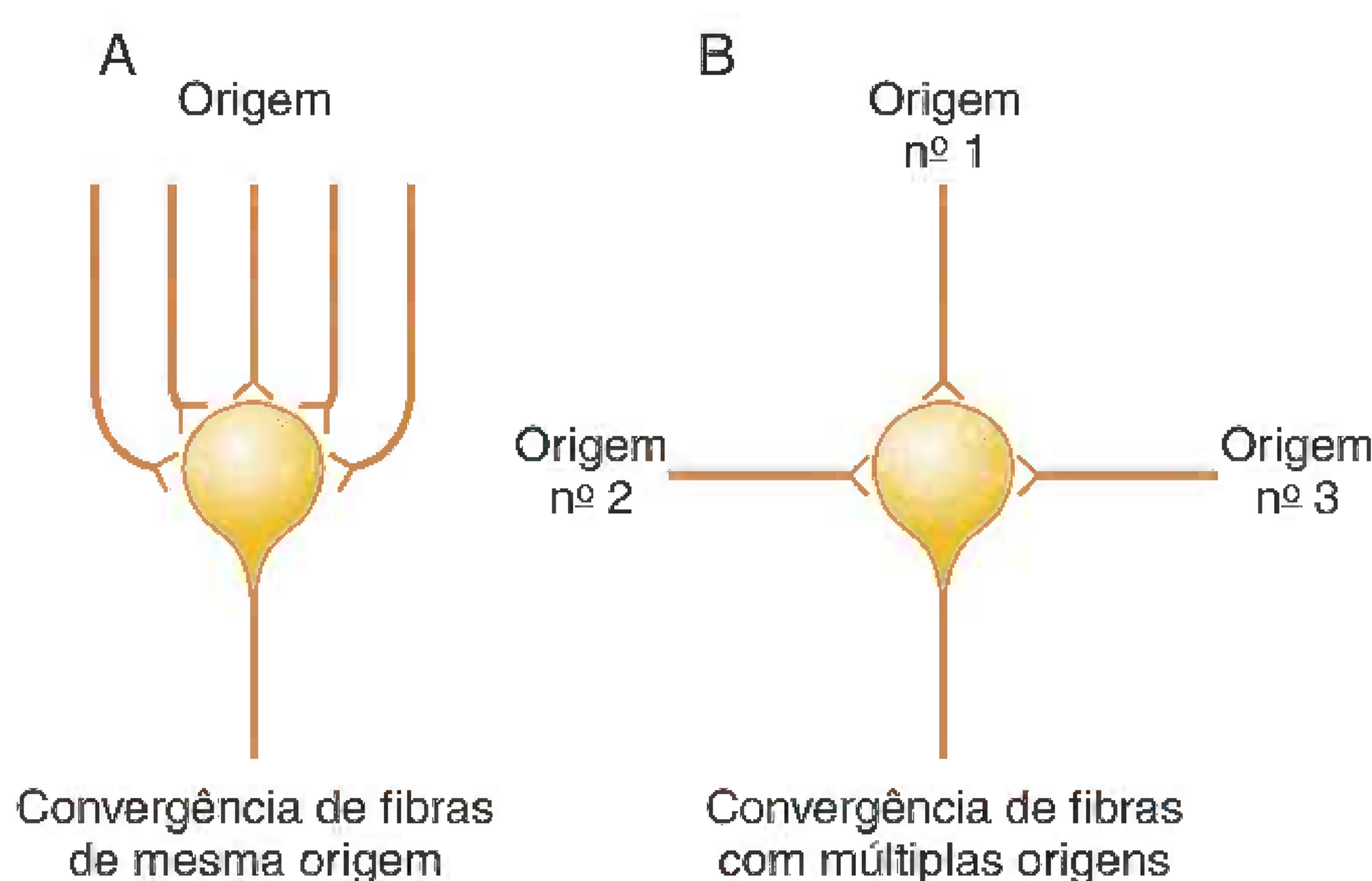



**Figura 46-12** "Convergência" de múltiplas aferências sobre único neurônio. *A*, Múltiplas fibras aferentes de mesma origem. *B*, Fibras aferentes que se originam de regiões diferentes.

A Figura 46-13 mostra a maneira como a inibição é realizada. A fibra aferente excita diretamente a via eferente excitatória, mas estimula *interneurônio inibitório* (neurônio 2), que secreta substância transmissora diferente, inibindo a segunda via eferente desse grupamento. Esse tipo de circuito é também importante para evitar a atividade excessiva em muitas partes do encéfalo.

## Prolongamento de um Sinal por um Grupamento Neuronal — "Pós-descarga"

Até aqui, consideramos sinais que são meramente transmitidos pelos grupamentos neuronais. Entretanto, em muitos casos, o sinal aferente para um grupamento provoca descarga eferente prolongada, chamada *pós-descarga*, com a duração de alguns milissegundos até muitos minutos depois que o sinal eferente tenha terminado. Os mecanismos mais importantes pelos quais a pós-descarga ocorre são os seguintes.

**Pós-descarga Sináptica.** Quando as sinapses excitatórias atuam sobre as superfícies dos dendritos ou do corpo celular do neurônio, desenvolve-se o potencial elétrico pós-sináptico no neurônio que dura muitos milissegundos, especialmente quando algumas substâncias transmissoras de ação prolongada estão envolvidas. Enquanto esse potencial permanece, ele pode continuar a excitar o neurônio, fazendo com que transmita sequência contínua de impulsos eferentes, como foi explicado no Capítulo 45. Assim, apenas como resultado desse mecanismo de "pós-descarga" sináptica, é possível que um só sinal aferente instantâneo gere sinal eferente sustentado (série de descargas repetitivas) que dure por muitos milissegundos.

**Circuito Reverberante (Oscilatório) como Causa do Prolongamento do Sinal.** Um dos mais importantes circuitos em todo o sistema nervoso é o *circuito reverberante* ou *oscilatório*. Tais circuitos são causados por *feedback* positivo dentro do circuito neuronal, quando o estímulo retorna excitando novamente uma aferência desse circuito. Como consequência, uma vez estimulado, o circuito pode descarregar-se repetidamente por longo período.

Muitas possíveis variações de circuitos reverberatórios são mostradas na Figura 46-14. O mais simples, mostrado na Figura 46-14*A*, envolve apenas um só neurônio. Nesse

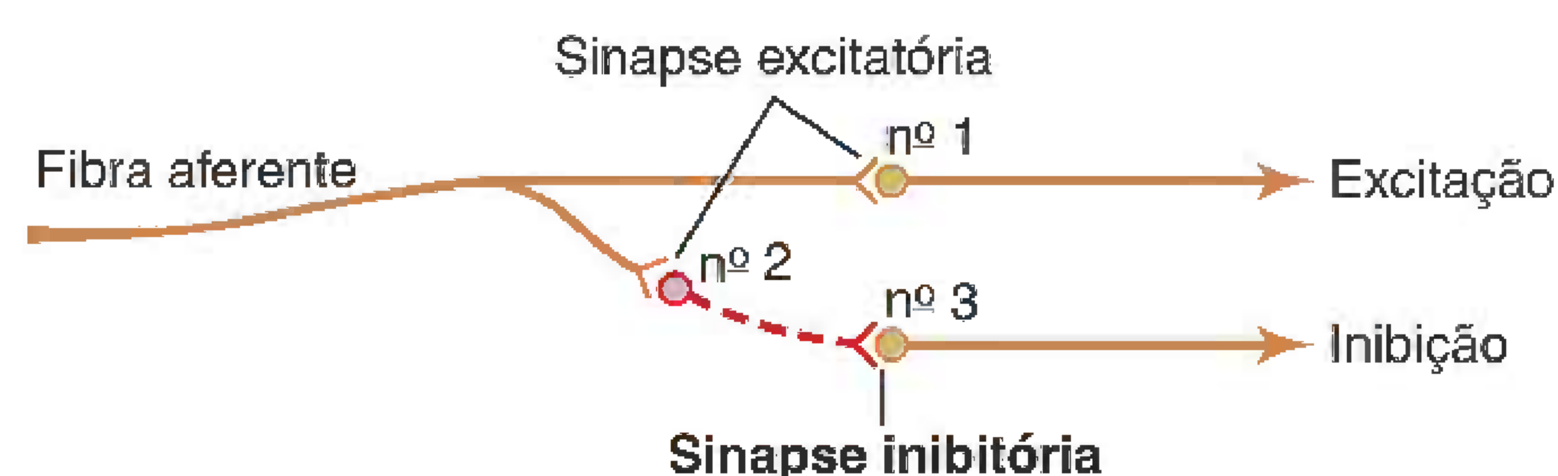



**Figura 46-13** Circuito inibitório. O neurônio 2 é neurônio inibitório.

caso, o neurônio eferente simplesmente envia fibra nervosa colateral de volta à seus próprios dendritos ou corpo celular, reforçando a estimulação desse mesmo neurônio. Embora esse tipo de circuito provavelmente não seja importante, em teoria, uma vez que o neurônio descarregue, os estímulos por *feedback* poderiam manter o neurônio descarregando por tempo mais prolongado.

A Figura 46-14*B* mostra alguns neurônios adicionais no circuito de *feedback*, que causa retardo mais longo entre a descarga inicial e o sinal de *feedback*. A Figura 46-14*C* mostra sistema ainda mais complexo, no qual tanto as fibras facilitatórias, quanto as inibitórias atuam no circuito reverberante. O sinal facilitatório aumenta a intensidade e a frequência da reverberação, enquanto o sinal inibitório reduz ou encerra a reverberação.

A Figura 46-14*D* mostra que a maioria das vias reverberatórias é constituída por muitas fibras paralelas. Em cada estação celular, as terminações das fibras são muito dispersas. Nesse sistema, o sinal reverberatório total pode ser forte ou fraco, dependendo da quantidade de fibras nervosas paralelas que estão momentaneamente envolvidas na reverberação.

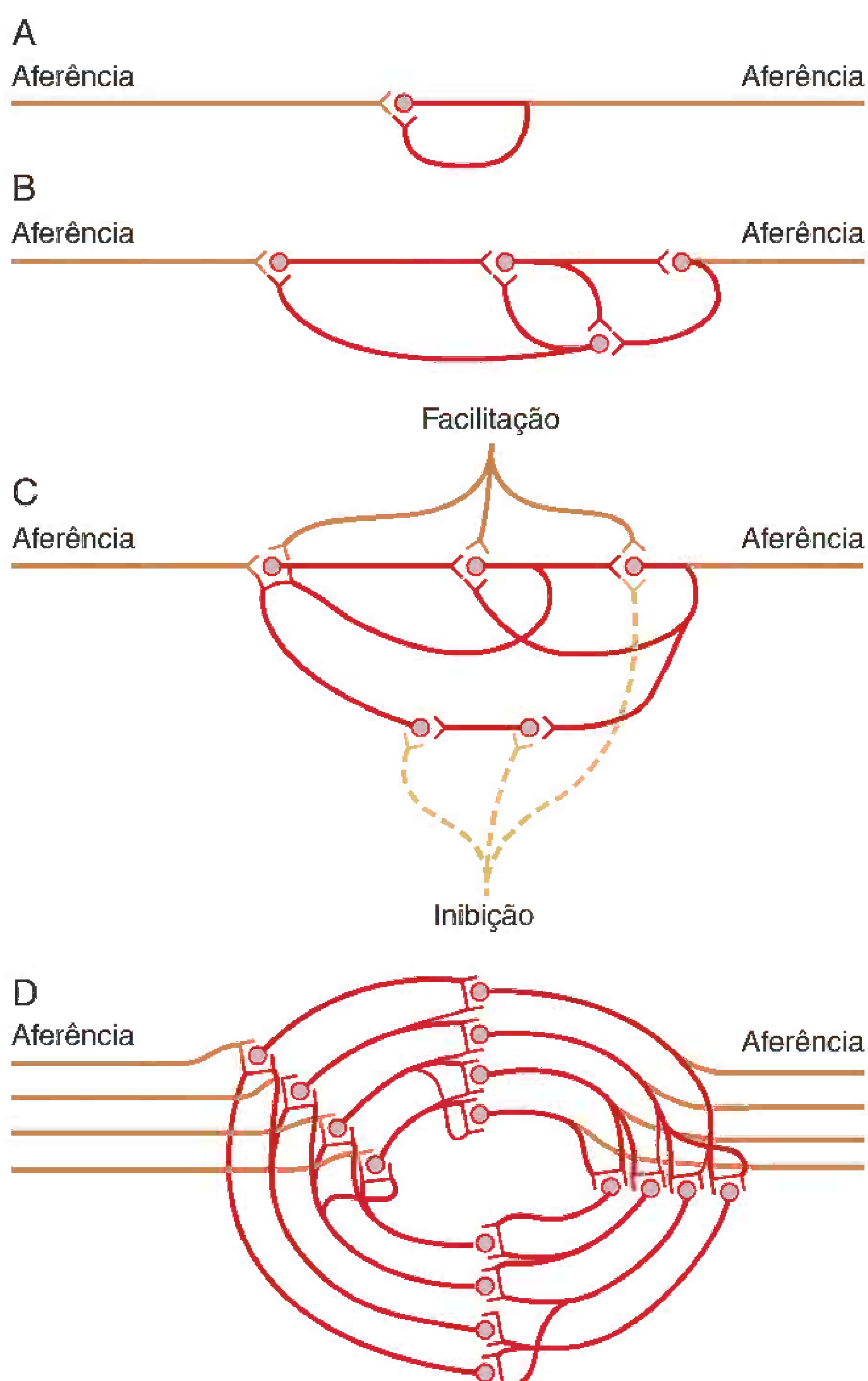



**Figura 46-14** Circuitos reverberatórios de complexidade crescente.

**Características do Prolongamento do Sinal em um Circuito Reverberante.** A Figura 46-15 mostra os sinais eferentes de circuito reverberante típico. O estímulo aferente pode durar apenas aproximadamente 1 milissegundo e, ainda assim, os impulsos eferentes podem durar por muitos milissegundos ou até mesmo por minutos. A figura demonstra que a intensidade do sinal eferente, em geral, aumenta para valor alto, no início da reverberação e, em seguida, diminui até valor crítico, no qual ele cessa rápida e completamente. A causa dessa cessação súbita da reverberação é a fadiga das junções sinápticas do circuito. A fadiga, além de certo nível crítico, reduz a estimulação do próximo neurônio no circuito até abaixo do nível limiar, de modo que o circuito de *feedback* é subitamente interrompido.

A duração do sinal total antes de seu término pode ser controlada por sinais de outras regiões do encéfalo que inibem ou facilitam o circuito. Quase exatamente, esses mesmos sinais eferentes são registrados nos neurônios motores que excitam o músculo envolvido no reflexo flexor que ocorre após estímulo doloroso no pé (como mostrado adiante na Figura 46-18).

## Sinal Eferente Contínuo de Alguns Circuitos Neuronais

Alguns circuitos neuronais emitem continuamente sinais eferentes mesmo na ausência de sinais aferentes excitatórios. Pelo menos dois mecanismos podem causar esse efeito: (1) descarga neuronal contínua intrínseca e (2) sinais reverberatórios contínuos.

**Descarga Contínua Causada pela Excitabilidade Neuronal Intrínseca.** Os neurônios, assim como outros tecidos excitáveis, descarregam repetidamente se o seu potencial de membrana aumenta acima de certo nível limiar. Os potenciais de membrana de muitos neurônios normalmente são o suficientemente altos para fazer com que produzam impulsos de forma contínua. Isso ocorre especialmente em muitos neurônios do cerebelo, bem como na maioria dos interneurônios da medula espinhal. As frequências com que estas células geram impulsos podem ser aumentadas pelos sinais excitatórios ou diminuídas pelos sinais inibitórios; os sinais inibitórios

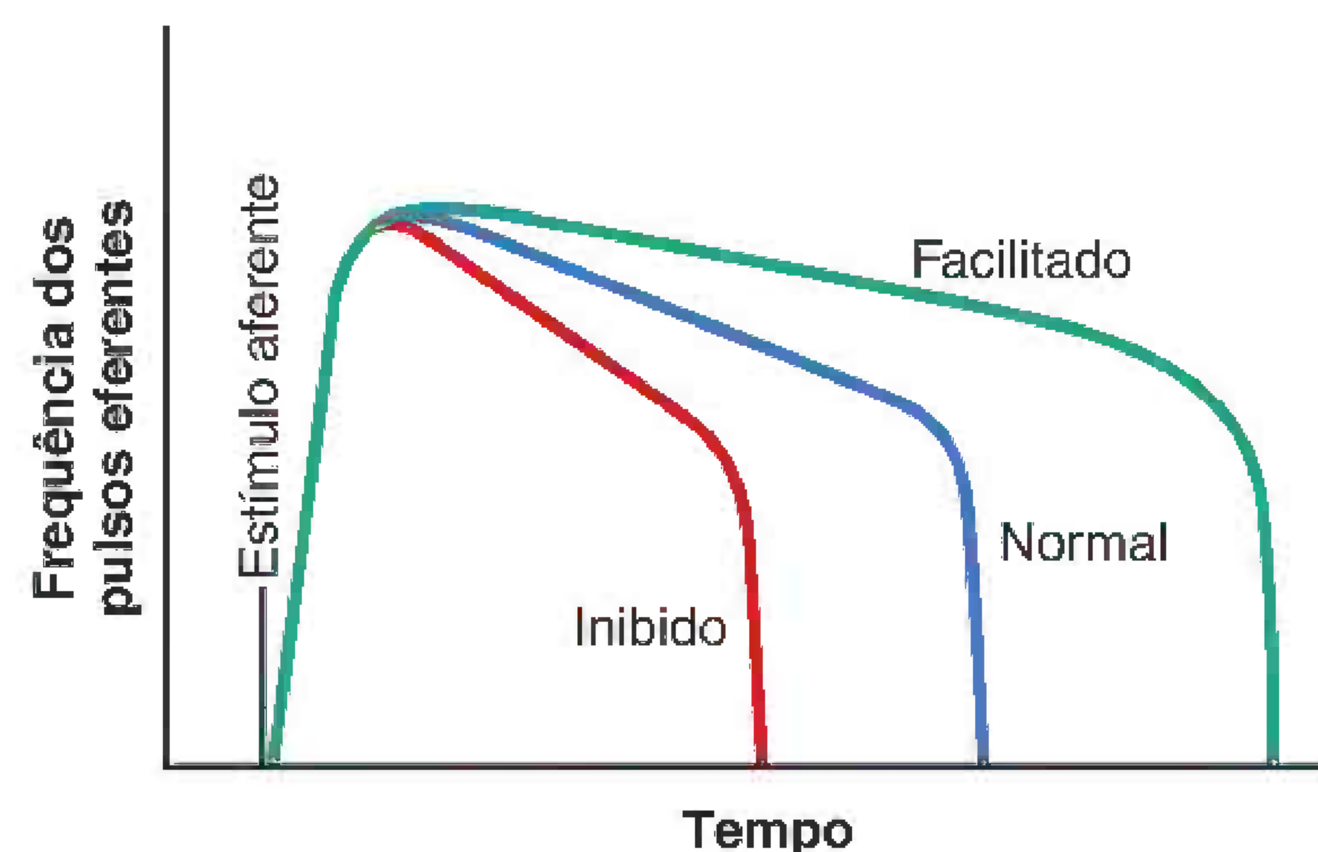



**Figura 46-15** Padrão típico do sinal eferente de circuito reverberante após impulso aferente único, mostrando os efeitos da facilitação e da inibição.

frequentemente podem diminuir a frequência do disparo até zero.

**Sinais Contínuos Emitidos por Circuitos Reverberatórios como Modo de Transmitir Informações.** Um circuito reverberante, em que a fadiga não é suficiente para impedir a reverberação, é fonte de impulsos contínuos. E os impulsos excitatórios que entram no circuito reverberante podem aumentar o sinal eferente, enquanto a inibição pode diminuir ou até mesmo extinguir o sinal.

A Figura 46-16 mostra sinal eferente contínuo de grupo de neurônios. O grupo pode estar emitindo impulsos por causa da excitabilidade neuronal intrínseca ou como resultado da reverberação. Observe que sinal aferente excitatório aumenta muito o sinal eferente, enquanto sinal aferente inibitório diminui muito os sinais eferentes. Os estudantes familiarizados com os radiotransmissores vão reconhecer isso como a transmissão de informações do tipo *onda carreadora*, isso é, os sinais de controle excitatório e inibitório não *causam* o sinal eferente, porém *controlam* seu nível de intensidade. Observe que esse sistema de onda carreadora possibilita tanto a *diminuição* da intensidade do sinal como seu aumento mas, até aqui, os tipos de transmissão de informação que discutimos foram principalmente informações positivas em vez de informações negativas. Esse tipo de transmissão de informação é usado pelo sistema nervoso autônomo para controlar funções tais como tônus vascular, tônus intestinal, grau de constrição da íris do olho e frequência cardíaca, isto é, o sinal excitatório para cada um destes sistemas pode ser aumentado ou diminuído por sinais aferentes acessórios para a via neuronal reverberatória.

### Sinais Eferentes Rítmicos

Muitos circuitos neuronais emitem sinais eferentes rítmicos — por exemplo, sinal respiratório rítmico se origina nos centros respiratórios do bulbo e da ponte. Esse sinal rítmico respiratório continua por toda a vida. Outros sinais rítmicos, como os que causam os movimentos de coçar da perna traseira de cão ou os movimentos da marcha, em qualquer animal, exigem estímulos aferentes para os respectivos circuitos para que iniciem os sinais rítmicos.

Todos ou quase todos os sinais rítmicos que foram estudados experimentalmente mostraram ser resultantes de circuitos reverberatórios ou de sucessão de circuitos reverberatórios sequenciais que fornecem sinais excitatórios ou inibitórios de grupamento neuronal para o seguinte, em via circular.

Os sinais excitatórios ou inibitórios podem também aumentar ou diminuir a amplitude dos sinais eferentes rítmicos. A Figura 46-17, por exemplo, mostra alterações no sinal eferente respiratório no nervo frênico. Quando o corpo carotídeo é estimulado pela redução do oxigênio arterial, tanto a frequência quanto a amplitude do sinal rítmico respiratório eferente aumentam progressivamente.

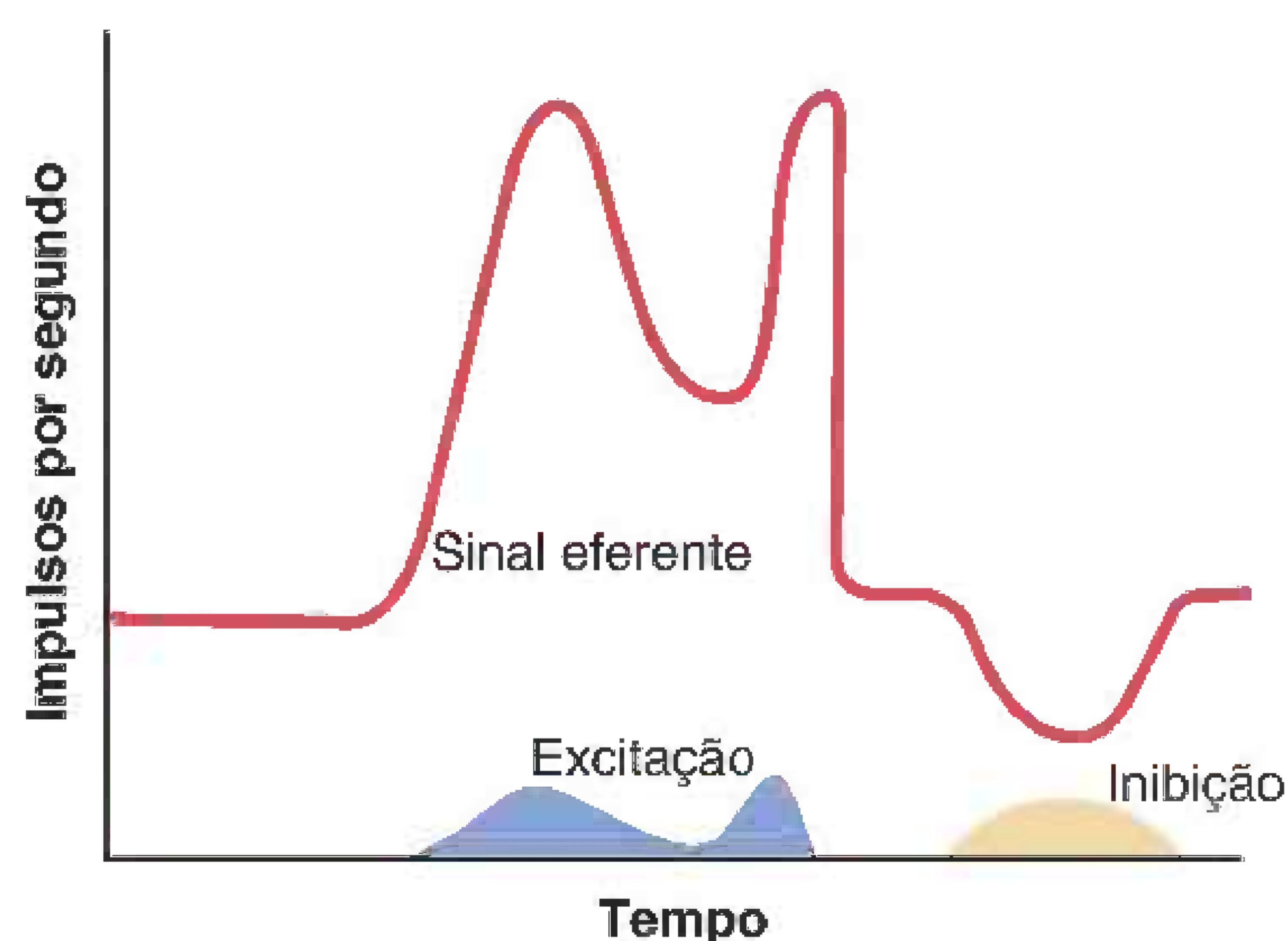



**Figura 46-16** Sinais eferentes contínuos de circuito reverberante ou de um grupo de neurônios com descarga intrínseca. Essa figura também mostra o efeito dos sinais aferentes excitatórios ou inibitórios.

## Instabilidade e Estabilidade de Circuitos Neuronais

Quase todas as regiões do encéfalo se conectam, direta ou indiretamente, com todas as outras regiões, e isso cria problema sério. Se a primeira região excita a segunda, a segunda excita a terceira, a terceira excita a quarta, e assim por diante, até que por fim o sinal excita novamente a primeira região, fica claro que sinal excitatório que chegue em qualquer região do encéfalo desencadearia ciclo contínuo de reexcitação de todas as regiões. Se isso ocorresse, o sistema nervoso seria inundado por massa de sinais reverberantes sem controle — sinais que não transmitiriam informação alguma, porém, ainda assim, consumiriam os circuitos encefálicos de forma que nenhum dos sinais contendo informação poderia ser transmitido. Efeito como esse ocorre em amplas áreas encefálicas durante as *convulsões epilépticas*. Como o sistema nervoso central impede que isso ocorra todo o tempo? A resposta está principalmente em dois mecanismos bási-

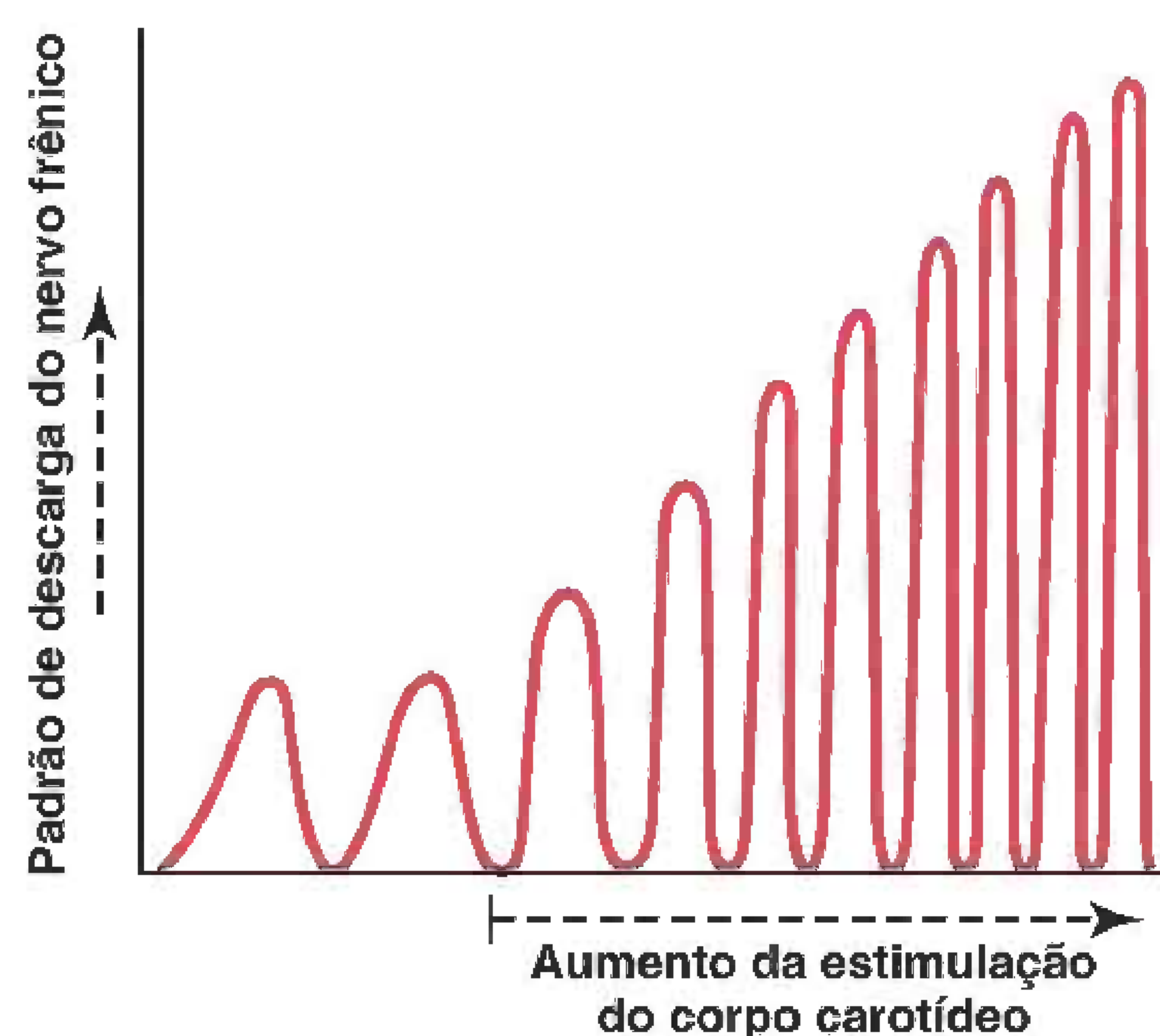



**Figura 46-17** Sinal eferente rítmico, gerado no centro respiratório pela somação de impulsos nervosos, mostrando que o aumento progressivo da estimulação do corpo carotídeo aumenta tanto a intensidade quanto a frequência do sinal do nervo frênico para o diafragma, aumentando assim a respiração.

cos que funcionam em todo o sistema nervoso central: (1) circuitos inibitórios e (2) fadiga das sinapses.

### Circuitos Inibitórios como um Mecanismo para a Estabilização da Função do Sistema Nervoso

Dois tipos de circuitos inibitórios em áreas encefálicas extensas ajudam a evitar a disseminação excessiva de sinais: (1) circuitos inibitórios de *feedback* que retornam das terminações das vias de volta para os neurônios excitatórios iniciais das mesmas vias — esses circuitos ocorrem em praticamente todas as vias sensoriais e inibem tanto os neurônios aferentes como os interneurônios da via sensorial, quando as terminações sensoriais são excessivamente excitadas; e (2) alguns grupamentos neuronais que exercem controle inibitório difuso sobre amplas áreas do encéfalo — por exemplo, muitos dos núcleos da base exercem influências inibitórias sobre os sistemas de controle dos músculos.

### Fadiga Sináptica como Meio de Estabilizar o Sistema Nervoso

A fadiga sináptica significa simplesmente que a transmissão sináptica fica progressivamente mais fraca quanto mais prolongado e mais intenso for o período de excitação. A Figura 46-18 mostra três registros sucessivos do reflexo flexor causados por infligir dor no coxim plantar da pata de um animal. Observe, em cada registro, que a força de contração "diminui" progressivamente — ou seja, a maior parte desse efeito é causada pela *fadiga* das sinapses no circuito do reflexo flexor. Além disso, quanto mais curto o intervalo entre reflexos flexores sucessivos, menor a amplitude da resposta reflexa subsequente.

**Ajuste Automático a Curto Prazo da Sensibilidade da Via pelo Mecanismo de Fadiga.** Vamos agora aplicar esse fenômeno da fadiga a outras vias do sistema nervoso central. As que são normalmente muito utilizadas ficam fatigadas, assim ocorre a redução da sua sensibilidade. Ao contrário, as que são subutilizadas ficam descansadas, e suas sensibilidades aumentam. Assim, a fadiga e a recuperação da fadiga constituem meio importante a curto prazo de moderar as sensibilidades de diferentes circuitos do sistema nervoso. Isso ajuda a manter os circuitos operando em faixa de sensibilidade que permite funcionalidade efetiva.

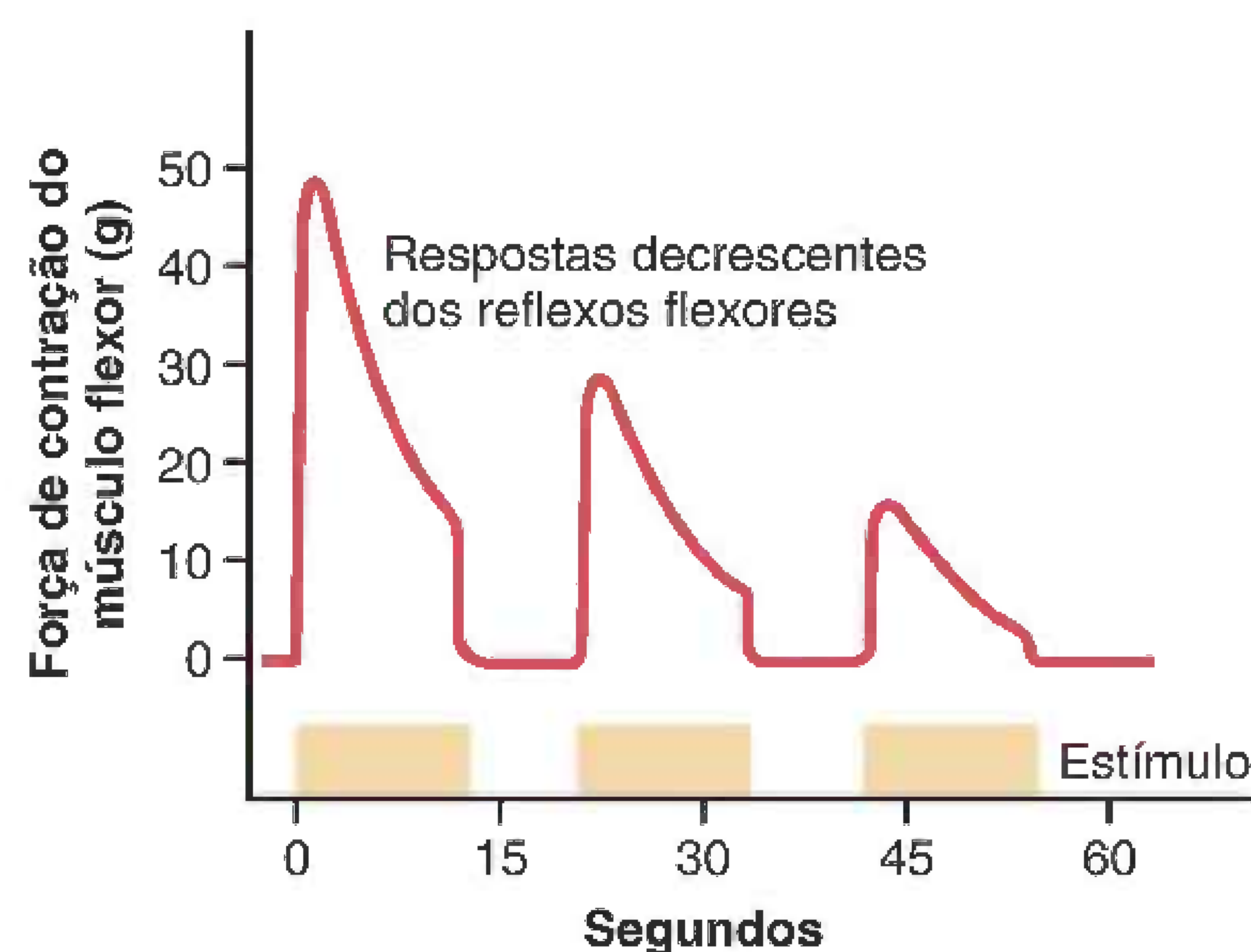



**Figura 46-18** Reflexos flexores sucessivos, mostrando a fadiga da condução na via envolvida neste reflexo.

**Alterações a Longo Prazo na Sensibilidade Sináptica Causadas por Regulação Automática Negativa ou Positiva dos Receptores Sinápticos.** As sensibilidades das sinapses, a longo prazo, podem ser muito alteradas pelo aumento do número das proteínas receptoras nos sítios sinápticos, quando houver hipoatividade, e pela redução do número de receptores, quando houver hiperatividade. O mecanismo envolvido é o seguinte: as proteínas receptoras estão sendo constantemente formadas pelo sistema que compreende o complexo de Golgi e o retículo endoplasmático e estão sendo constantemente inseridas na membrana sináptica do neurônio receptor. Entretanto, quando as sinapses são superutilizadas, de forma que excesso de substância transmissora se combine com as proteínas receptoras, muitos desses receptores são inativados e removidos da membrana sináptica.

É de fato muito oportuno que a regulação positiva e a regulação negativa dos receptores, bem como outros mecanismos de controle da sensibilidade sináptica, ajustem continuamente a sensibilidade de cada circuito para o nível quase preciso que é necessário para a função adequada. Pense, por um momento, como seria complicado se as sensibilidades de apenas alguns desses circuitos fossem anormalmente elevadas; poder-se-ia então esperar a ocorrência quase contínua de câimbras musculares, convulsões, distúrbios psicóticos, alucinações, tensão mental ou outros distúrbios nervosos. Porém, felizmente, os controles automáticos normalmente reajustam as sensibilidades dos circuitos para faixas controláveis de reatividade sempre que os circuitos estejam muito ativos ou muito deprimidos.

## Referências

Bensmaia SJ: Tactile intensity and population codes, *Behav Brain Res* 190:165, 2008.

Buzsaki G: Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat Neurosci* 7:446, 2004.

Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM: Noise in the nervous system, *Nat Rev Neurosci* 9:292, 2008.

Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability, *J Neurophysiol* 100:1160, 2008.

Gandevia SC: Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81:1725, 2001.

Gebhart GF: Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 27:729, 2004.

Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiol Rev* 81:685, 2001.

Housley GD, Bringmann A: Reichenbach A Purinergic signaling in special senses, *Trends Neurosci* 32:128, 2009.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Katz DB, Matsunami H, Rinberg D, et al: Receptors, circuits, and behaviors: new directions in chemical senses, *J Neurosci* 28:11802, 2008.

Lumpkin EA, Caterina MJ: Mechanisms of sensory transduction in the skin, *Nature* 445:858, 2007.

Pearson KG: Neural adaptation in the generation of rhythmic behavior. *Annu Rev Physiol* 62:723, 2000.

Pugh JR, Raman IM: Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei, *Trends Neurosci* 32:170, 2009.

Ramocki MB, Zoghbi HY: Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes, *Nature* 455:912, 2008.

Richerson GB, Wu Y: Dynamic equilibrium of neurotransmitter transporters: not just for reuptake anymore. *J Neurophysiol* 90:1363, 2003.

Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents, *Neurosci Biobehav Rev* 33:205, 2009.

Schoppa NE: Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space, *Nat Neurosci* 12:103, 2009.

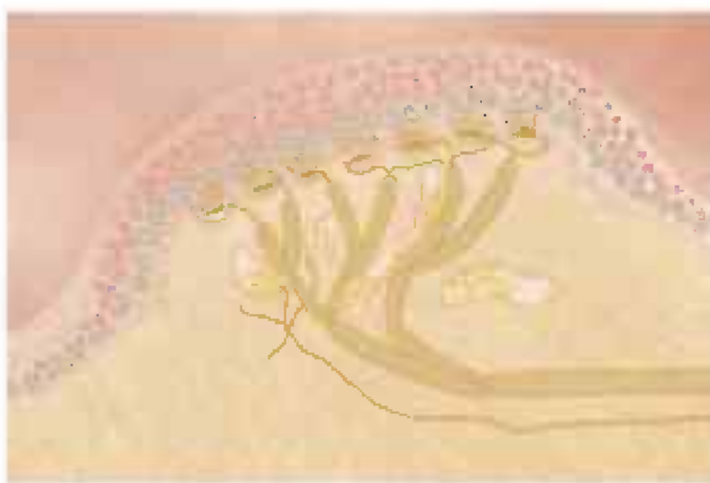
Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, et al: Dendritic excitability and synaptic plasticity, *Physiol Rev* 88:769, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron, *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 47

# Sensações Somáticas: I. Organização Geral, as Sensações de Tato e de Posição Corporal



As *sensações somáticas* correspondem aos mecanismos neurais responsáveis pela aquisição de informações sensoriais do que se passa em todo o corpo. Essas formas de sensação, por serem gerais, contrastam com os chamados *sentidos especiais*, que são especificamente a visão, a audição, a olfação, o paladar e o equilíbrio.

## Classificação das Sensações Somáticas

As sensações somáticas podem ser classificadas em três tipos fisiológicos: (1) as *sensações somáticas mecanorreceptivas* que incluem as sensações de *tato* e de *posição* do corpo, cujo estímulo é o deslocamento mecânico de algum tecido do corpo; (2) as *sensações termorreceptivas* que detectam frio e calor; e (3) a *sensação da dor* que é ativada por fatores que lesionam os tecidos.

Este capítulo trata das modalidades sensoriais mecanorreceptivas de tato e de posição corporal. O Capítulo 48 discute as modalidades de sensação termorreceptiva e a dor. As modalidades sensoriais táteis incluem as sensações de tato, *pressão, vibração* e *cócegas*, e as modalidades sensoriais relacionadas à posição corporal incluem as sensações *de posição estática* e de velocidade *dos movimentos*.

**Outras Classificações das Sensações Somáticas.** As sensações somáticas são também frequentemente agrupadas em outras classes, como se segue.

*Sensações exterorreceptivas* são as provenientes da superfície do corpo. *Sensações proprioceptivas* são as relacionadas com o estado físico do corpo, incluindo as sensações de posição, as sensações provenientes dos tendões e dos músculos, as sensações de pressão na sola do pé e até mesmo a sensação de equilíbrio (que é frequentemente considerada como sentido "especial", e não modalidade sensorial somática).

As *sensações viscerais* são as provenientes das vísceras; esse termo se refere usualmente às sensações provenientes dos órgãos internos.

As *sensações profundas* são as provenientes dos tecidos profundos, tais como fáscias, músculos e ossos. Incluem principalmente a pressão "profunda", a dor e a vibração.

## Detecção e Transmissão das Sensações Táteis

**Inter-relações Entre as Sensações de Tato, de Pressão e de Vibração.** Embora o tato, a pressão e a vibração sejam frequentemente classificados como sensações distintas, todas elas são detectadas pelos mesmos tipos de receptores. Existem três diferenças principais entre elas: (1) a sensibilidade tátil resulta geralmente da estimulação dos receptores para o tato na pele ou nos tecidos imediatamente abaixo da pele; (2) a sensação de pressão resulta geralmente da deformação dos tecidos mais profundos; e (3) a sensação de vibração é resultado da ocorrência de sinais sensoriais repetitivos e rápidos, porém são usados alguns dos tipos de receptores para o tato e pressão.

**Receptores Táteis.** Existem pelo menos seis tipos completamente diferentes de receptores táteis, mas existem outros muito mais similares a eles. Alguns foram mostrados na Figura 46-1 do capítulo anterior; suas características especiais são as seguintes.

Primeira, algumas *terminações nervosas livres*, encontradas em toda a pele e em muitos outros tecidos, podem detectar tato e pressão. Por exemplo, mesmo contato leve com a córnea do olho que não contém outro tipo de terminação nervosa além das terminações nervosas livres pode mesmo assim desencadear sensações de tato e de pressão.

Segunda, um receptor tátil com grande sensibilidade é o *corpúsculo de Meissner* (ilustrado na Figura 46-1), terminação de fibra nervosa sensorial mielinizada grossa (tipo Aβ), alongada e encapsulada. Dentro da cápsula encontra-se muitos filamentos neurais ramificados. Esses corpúsculos estão presentes na pele glabra e são particularmente abundantes nas pontas dos dedos, nos lábios e em outras áreas da pele onde a capacidade de discriminar localizações espaciais das sensações táteis está muito desenvolvida. Os corpúsculos de Meissner se adaptam

em fração de segundo depois se serem estimulados, o que significa que são particularmente sensíveis ao movimento de objetos na superfície da pele, como também à vibração de baixa frequência.

Terceira, as pontas dos dedos e outras áreas que contêm um grande número de corpúsculos de Meissner também contêm grande número de *receptores táteis com terminação expandida*, e um desses tipos são os *discos de Merkel*, mostrados na Figura 47-1. A pele com pelos também contém número moderado de receptores com terminações expandidas, diferentes dos corpúsculos de Meissner. Esses receptores diferem dos corpúsculos de Meissner por transmitirem sinal inicialmente forte mas que se adapta parcialmente e, em seguida, sinal mais fraco e contínuo que se adapta lentamente. Assim sendo, eles são responsáveis por detectar os sinais mantidos, o que possibilita que seja percebido o toque contínuo dos objetos sobre a pele.

Os discos de Merkel são frequentemente agrupados no órgão receptor chamado *receptor em cúpula de Iggo*, que se projeta contra a parte inferior do epitélio da pele, como mostrado também na Figura 47-1. Isso provoca protrusão externa nesse ponto do epitélio, criando assim uma cúpula e se constituindo em receptor extremamente sensível. Observe também que todo o conjunto dos discos de Merkel é inervado por uma só fibra nervosa mielinizada e grossa (tipo Aβ). Esses receptores, juntamente com os corpúsculos de Meissner discutidos acima, desempenham papéis extremamente importantes na localização das sensações táteis, em áreas específicas da superfície do corpo e na determinação da textura do estímulo.

Quarta, o leve movimento de qualquer pelo do corpo estimula uma fibra nervosa conectada à base do pelo. Assim, cada pelo e sua fibra nervosa basal, chamada de *órgão terminal do pelo*, são também receptores táteis. O receptor se adapta rapidamente e, assim como os corpúsculos de Meissner, detecta principalmente (a) o movimento de objetos na superfície do corpo ou (b) o contato inicial do objeto com o corpo.

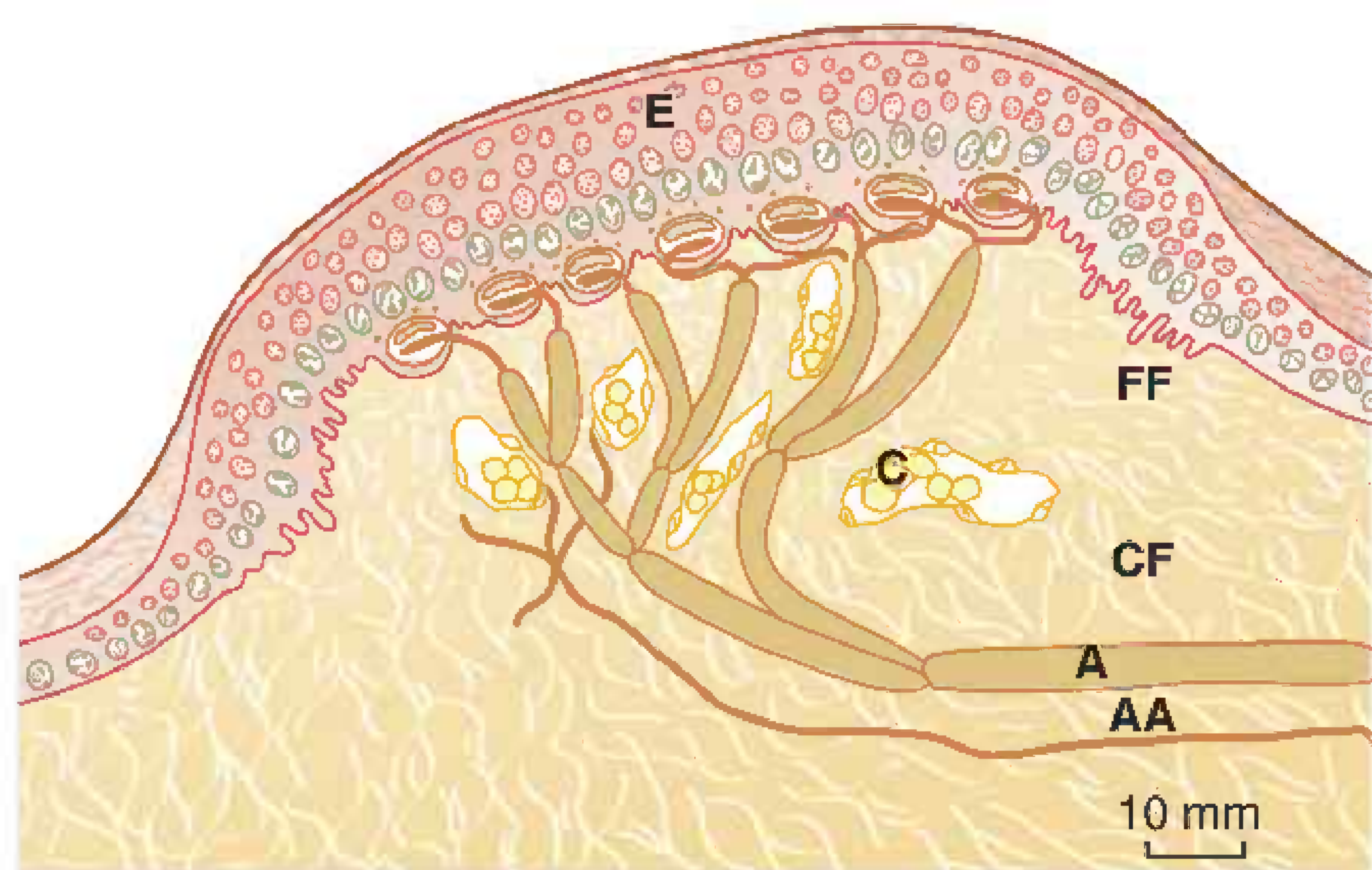



**Figura 47-1** Receptor em cúpula de Iggo. Observe os múltiplos discos de Merkel conectados a uma só grossa fibra mielinizada e fazendo forte contato com a superfície interna do epitélio. (De Iggo A, Muir AR: The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. J Physiol 200:763, 1969.)

Quinta, localizados nas camadas mais profundas da pele e também nos tecidos internos mais profundos estão muitas *terminações de Ruffini* que são terminações encapsuladas multirramificadas, como mostrado na Figura 46-1. Essas terminações se adaptam muito lentamente e, portanto, são importantes para a sinalização dos estados contínuos de deformação dos tecidos, como os sinais de tato e de pressão intensos e prolongados. Elas também são encontradas nas cápsulas articulares e ajudam a sinalizar o grau de rotação articular.

Sexta, os corpúsculos de Pacini, discutidos em detalhes no Capítulo 46, situam-se imediatamente abaixo da pele e, profundamente, nos tecidos das fáscias. Eles são estimulados apenas pela compressão local rápida dos tecidos, porque se adaptam em poucos centésimos de segundo. Dessa forma, eles são particularmente importantes para a detecção da vibração tecidual ou de outras alterações rápidas do estado mecânico dos tecidos.

**Transmissão dos Sinais Táteis nas Fibras Nervosas Periféricas.** Quase todos os receptores sensoriais especializados, tais como os corpúsculos de Meissner, os receptores em cúpula de Iggo, os receptores pilosos, os corpúsculos de Pacini e as terminações de Ruffini, transmitem seus sinais pelas fibras nervosas do tipo Aβ, com velocidades de condução variando de 30 a 70 m/s. Ao contrário, os receptores táteis, como as terminações nervosas livres, transmitem sinais principalmente pelas fibras mielinizadas do tipo Aδ que conduzem com velocidades de apenas 5 a 30 m/s.

Algumas terminações nervosas livres táteis transmitem seus sinais pelas fibras amielínicas do tipo C, com velocidades variando de menos de um metro até 2 m/s; essas terminações enviam sinais para a medula espinhal e para a parte inferior do tronco cerebral, provavelmente transmitindo, em grande parte, a sensação de cócegas (comichão).

Assim, os tipos mais críticos de sinais sensoriais — os que ajudam a determinar a localização precisa na pele, as mínimas graduações de intensidade, ou as alterações rápidas da intensidade do sinal sensorial — são todos transmitidos por fibras de condução mais rápida. Ao contrário, os sinais menos discriminativos, tais como a pressão, o tato pouco localizado e especialmente a sensação de cócegas (prurido e comichão), são transmitidos por fibras nervosas muito finas e muito mais lentas, que requerem menos espaço no feixe de fibras nervosas do que as fibras rápidas.

## Detecção da Vibração

Todos os receptores táteis estão envolvidos na detecção da vibração, embora diferentes receptores detectem diferentes frequências de vibração. Os corpúsculos de Pacini podem detectar sinais vibratórios de 30 a 800 ciclos por segundo, porque respondem de modo extremamente rápido a deformações mínimas e rápidas dos tecidos, e também transmitem seus sinais por fibras nervosas do tipo Aβ, que podem transmitir até 1.000 impulsos por

segundo. Vibrações de baixa frequência de dois a 80 ciclos por segundo, ao contrário, estimulam outros receptores táteis, especialmente os corpúsculos de Meissner, que se adaptam menos rapidamente do que os corpúsculos de Pacini.

### Detecção de Cócegas e Prurido pelas Terminações Nervosas Livres Mecanorreceptivas

Estudos neurofisiológicos demonstraram a existência de terminações nervosas livres mecanorreceptivas muito sensíveis e de adaptação rápida que desencadeiam apenas as sensações de cócegas (comichão) e prurido (coceira). Além disso, essas terminações são encontradas, quase que exclusivamente, nas camadas superficiais da pele, que é o único tecido do qual podem ser desencadeadas as sensações de cócegas e prurido. Essas sensações são transmitidas por fibras amielínicas muito finas do tipo C, semelhantes às que transmitem a dor em queimação contínua.

A sensação de coceira tem como propósito alertar para os estímulos superficiais leves, como uma pulga se arrastando sobre a pele ou inseto prestes a picar, e os sinais desencadeados ativam o reflexo de coçar ou outras manobras que livram o hospedeiro do estímulo irritante. A coceira pode ser aliviada pelo coçar, se isto remover o estímulo irritante ou se o coçar é forte o suficiente para desencadear dor. Acredita-se que os sinais de dor suprimam os sinais da coceira na medula espinhal por inibição lateral, como descrito no Capítulo 48.

## Vias Sensoriais para a Transmissão dos Sinais Somáticos até o Sistema Nervoso Central

Quase todas as informações sensoriais dos segmentos somáticos do corpo entram na medula espinhal pelas raízes dorsais dos nervos espinhais. Entretanto, do ponto de entrada na medula até o encéfalo, os sinais sensoriais são conduzidos por uma de duas vias sensoriais alternativas: (1) o sistema da *coluna dorsal*–lemnisco medial ou (2) o *sistema anterolateral*. Esses dois sistemas se juntam de novo, parcialmente, no tálamo.

O sistema da coluna dorsal–lemnisco medial, como seu nome indica, transmite os sinais ascendentes até o bulbo, principalmente pelas *colunas dorsais* da medula espinhal. Em seguida, depois que as vias fazem sinapse e cruzam para o lado oposto no bulbo, seguem pelo tronco cerebral até o tálamo, pelo *lemnisco medial*.

Por sua vez, as vias componentes do sistema anterolateral, imediatamente após entrarem na medula pelas raízes nervosas dorsais, fazem sinapse nos cornos dorsais da substância cinzenta medular, cruzando em seguida para o lado oposto da medula e ascendendo pelas colunas anterior e lateral da medula espinhal. Elas terminam em todos os níveis do tronco cerebral e no tálamo.

O sistema da coluna dorsal–lemnisco medial é composto por fibras nervosas grossas e mielinizadas que transmitem os sinais para o encéfalo com velocidades de 30 a 110 m/s, enquanto o sistema anterolateral é composto por fibras mielinizadas mais finas que transmitem sinais com velocidades variando de alguns metros por segundo até 40 m/s.

Outra diferença entre os dois sistemas é que o sistema da coluna dorsal–lemnisco medial apresenta alto grau de organização espacial das fibras nervosas, em relação à sua origem, enquanto o sistema anterolateral tem a organização espacial muito menor. Estas diferenças caracterizam imediatamente os tipos de informações sensoriais que podem ser transmitidas pelos dois sistemas. Isto é, a informação sensorial que tem de ser transmitida rapidamente e com fidelidades temporal e espacial é transmitida principalmente pelo sistema da coluna dorsal–lemnisco medial; a que não precisa ser transmitida rapidamente ou com grande fidelidade espacial é transmitida principalmente pelo sistema anterolateral.

O sistema anterolateral apresenta capacidade especial que o sistema dorsal não tem: a capacidade de transmitir amplo espectro de modalidades sensoriais — dor, calor, frio e as sensações táteis não discriminativas grosseiras; a maioria delas é discutida em detalhes no Capítulo 48. O sistema dorsal está limitado aos tipos discriminativos das modalidades sensoriais mecanorreceptivas.

Com essa diferença em mente, podemos agora listar os tipos de sensações transmitidas pelos dois sistemas.

**Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial**

1. Sensações táteis que requerem alto grau de localização do estímulo
2. Sensações táteis que requerem a transmissão de graduações finas da intensidade
3. Sensações fásicas, como as sensibilidades vibratórias
4. Sensações que sinalizam movimento contra a pele
5. Sensações de posição das articulações
6. Sensações de pressão relacionadas à grande discriminação das intensidades da pressão

**Sistema Anterolateral**

1. Dor
2. Sensações térmicas, incluindo tanto a sensação de calor quanto a de frio
3. Sensações de tato e pressão grosseiras, não discriminativas, capazes apenas da localização grosseira na superfície do corpo
4. Sensações de cócegas e prurido
5. Sensações sexuais

## Transmissão no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

### Anatomia do Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

Ao entrar na medula espinhal, pelas raízes dorsais dos nervos espinhais, as fibras mielinizadas grossas, tra-

zendo informações de mecanorreceptores especializados, se dividem quase imediatamente para formar o *ramo medial* e o *ramo lateral*, como mostrado pela fibra à direita entrando pela raiz espinhal na Figura 47-2. O ramo medial se dirige, em primeiro lugar, medialmente e, em seguida, para cima pela coluna dorsal por todo o trajeto até o encéfalo.

O ramo lateral entra no corno dorsal da substância cinzenta da medula espinhal e, em seguida, se divide muitas vezes, dando origem aos terminais que fazem sinapse com neurônios locais nas porções intermediária e anterior da substância cinzenta da medula espinhal. Esses neurônios locais, por sua vez, apresentam três funções: (1) a maior parte deles origina fibras que penetram nas colunas dorsais da medula espinhal para ascender até o encéfalo. (2) Muitas dessas fibras são muito curtas e terminam localmente na substância cinzenta da medula espinhal, e são responsáveis por desencadear os reflexos medulares locais, discutidos no Capítulo 54. (3) Outras dão origem aos tratos espinocerebelares, que discutiremos no Capítulo 56, em relação à função do cerebelo.

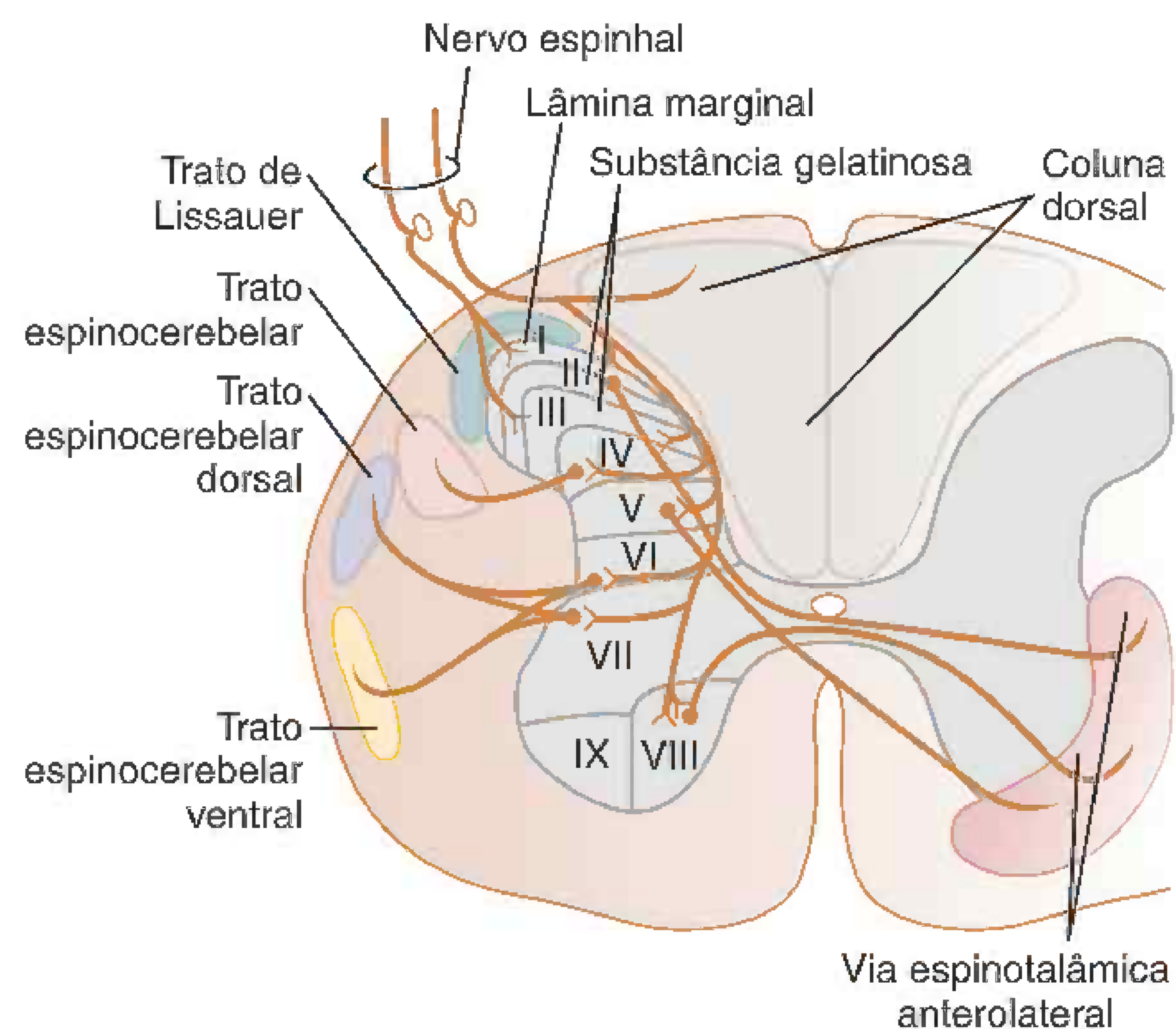



**Figura 47-2** Corte transversal da medula espinhal mostrando a anatomia da substância cinzenta e os tratos sensoriais ascendentes nas colunas brancas da medula espinhal.

Via da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial. Observe na Figura 47-3 que as fibras nervosas que entram nas colunas dorsais seguem sem interrupção até a porção dorsal do bulbo, onde fazem sinapse com os *núcleos da coluna dorsal* (os *núcleos grácil* e *cuneiforme*). Esses núcleos originam os *neurônios de segunda ordem*, que cruzam imediatamente para o lado oposto do tronco cerebral e ascendem pelos *lemniscos mediais* até o tálamo. Neste trajeto, pelo tronco cerebral, os lemniscos mediais recebem fibras adicionais, provenientes dos *núcleos sensoriais do nervo trigêmeo*; estas fibras conduzem as mesmas informações sensoriais que as fibras da coluna dorsal, as primeiras, provenientes da cabeça, e as últimas, provenientes do corpo.

No tálamo, as fibras do lemnisco medial terminam na área de retransmissão sensorial talâmica, chamada *complexo ventrobasal*. Do complexo ventrobasal, *fibras nervosas de terceira ordem* se projetam, como mostrado na Figura 47-4, em sua maior parte, para o *giro pós-central* do *córtex cerebral*, que é referido como área *somatossensorial primária* (como mostrado na Figura 47-6, essas fibras também se projetam para uma área menor, no córtex parietal lateral, chamada de área *somatossensorial secundária*).

## Orientação Espacial das Fibras Nervosas no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

Um dos aspectos característicos do sistema da coluna dorsal–lemnisco medial é o de apresentar a organização espacial precisa das fibras nervosas, originárias de diferentes partes do corpo, que é mantida em todo o sistema. Por exemplo, nas colunas dorsais da medula espinhal, as fibras provenientes das partes inferiores do corpo têm posição mais central na medula espinhal, enquanto as fibras provenientes de níveis segmentares progressivamente superiores formam camadas que se sucedem lateralmente.

No tálamo, essa orientação espacial distinta é mantida, estando a extremidade inferior do corpo representada pelas porções mais laterais do complexo ventrobasal e a cabeça e a face representadas pelas áreas mediais do complexo. Devido ao cruzamento dos lemniscos mediais no bulbo, o lado esquerdo do corpo está representado no lado direito do tálamo, e o lado direito do corpo no lado esquerdo do tálamo.

## Córtex Somatossensorial

Antes de discutirmos o papel do córtex cerebral na sensação somática, precisamos ter orientação mais geral com relação às várias áreas do córtex. A Figura 47-5 é um mapa do córtex cerebral humano, mostrando que é dividido em cerca de 50 áreas distintas, chamadas *áreas de Brodmann*, com base em diferenças estruturais histológicas. Esse mapa é importante porque praticamente todos os neurofisiologistas e neurologistas o usam para se referir às diferentes áreas funcionais do córtex humano por meio de um número.

Observe, na figura, a grande *fissura central* (também chamada de *sulco central*) que se estende horizontalmente pelo córtex. Em geral, os sinais sensoriais de todas as modalidades sensoriais terminam no córtex cerebral, imediatamente posterior ao sulco central. E, em geral, a metade anterior do *lobo parietal* está relacionada, quase inteiramente, com a recepção e interpretação dos *sinais somatossensoriais*. Mas a metade posterior dos lobos parietais promove níveis ainda maiores de interpretação.

Os *sinais visuais* terminam no *lobo occipital*, e os *sinais auditivos*, no *lobo temporal*.

Ao contrário, a porção do córtex cerebral, anterior ao sulco central e que constitui a metade posterior do lobo frontal é chamada de *córtex motor*, e está relacionada quase inteiramente ao controle das contrações mus-

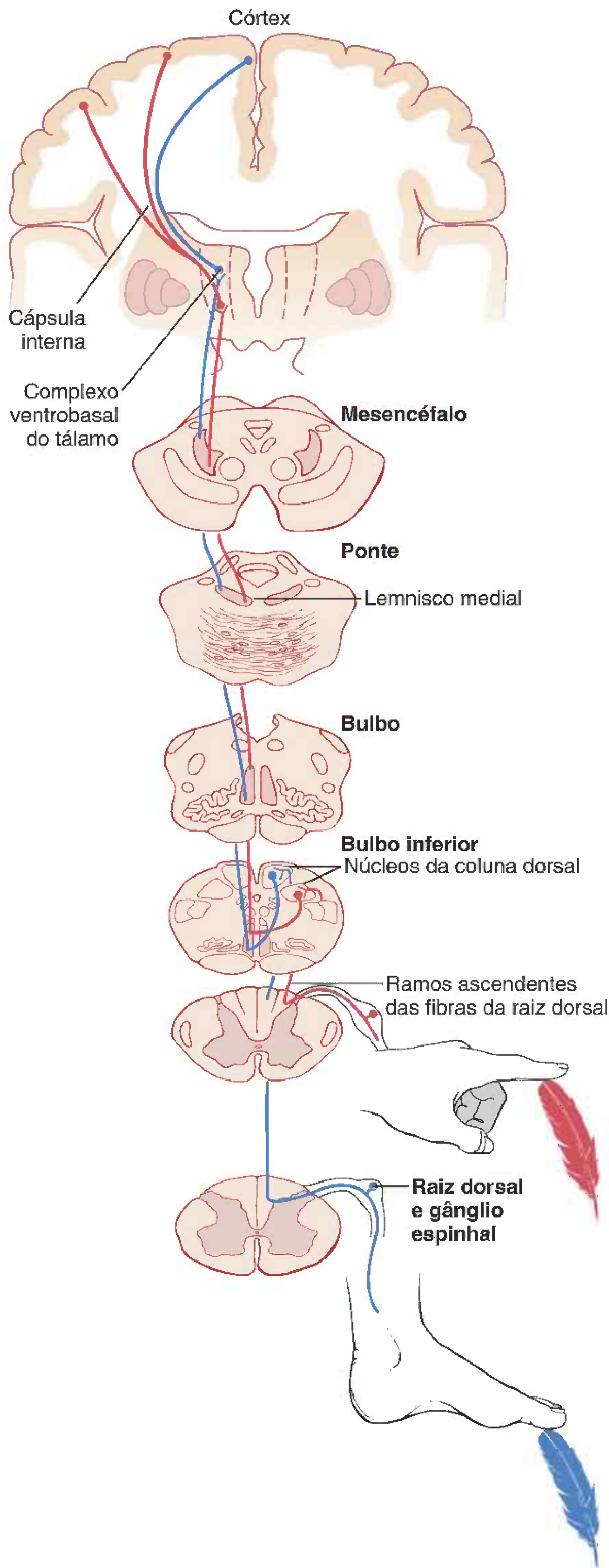



**Figura 47-3** A via da coluna dorsal–lemnisco medial para a transmissão dos sinais táteis do tipo crítico.

culares e dos movimentos corporais. Parte significativa desse controle motor ocorre em resposta aos sinais somatossensoriais recebidos das porções sensoriais do córtex, que mantêm o córtex motor informado, a cada

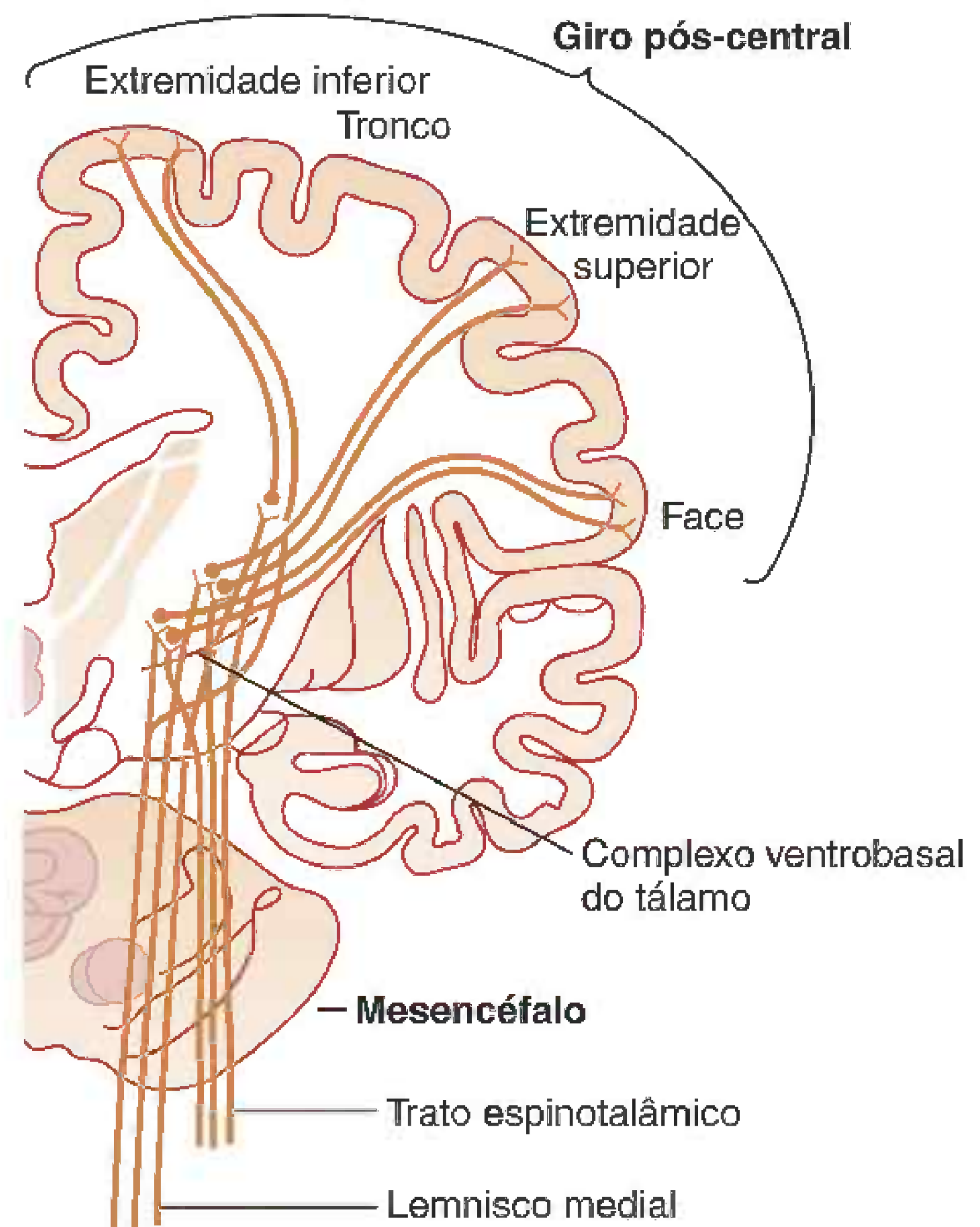



**Figura 47-4** Projeção do sistema da coluna dorsal–lemnisco medial, por meio do tálamo para o córtex somatossensorial. (Modificada de Brodal A: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York: Oxford University Press, 1969, com permissão da Oxford University Press.)

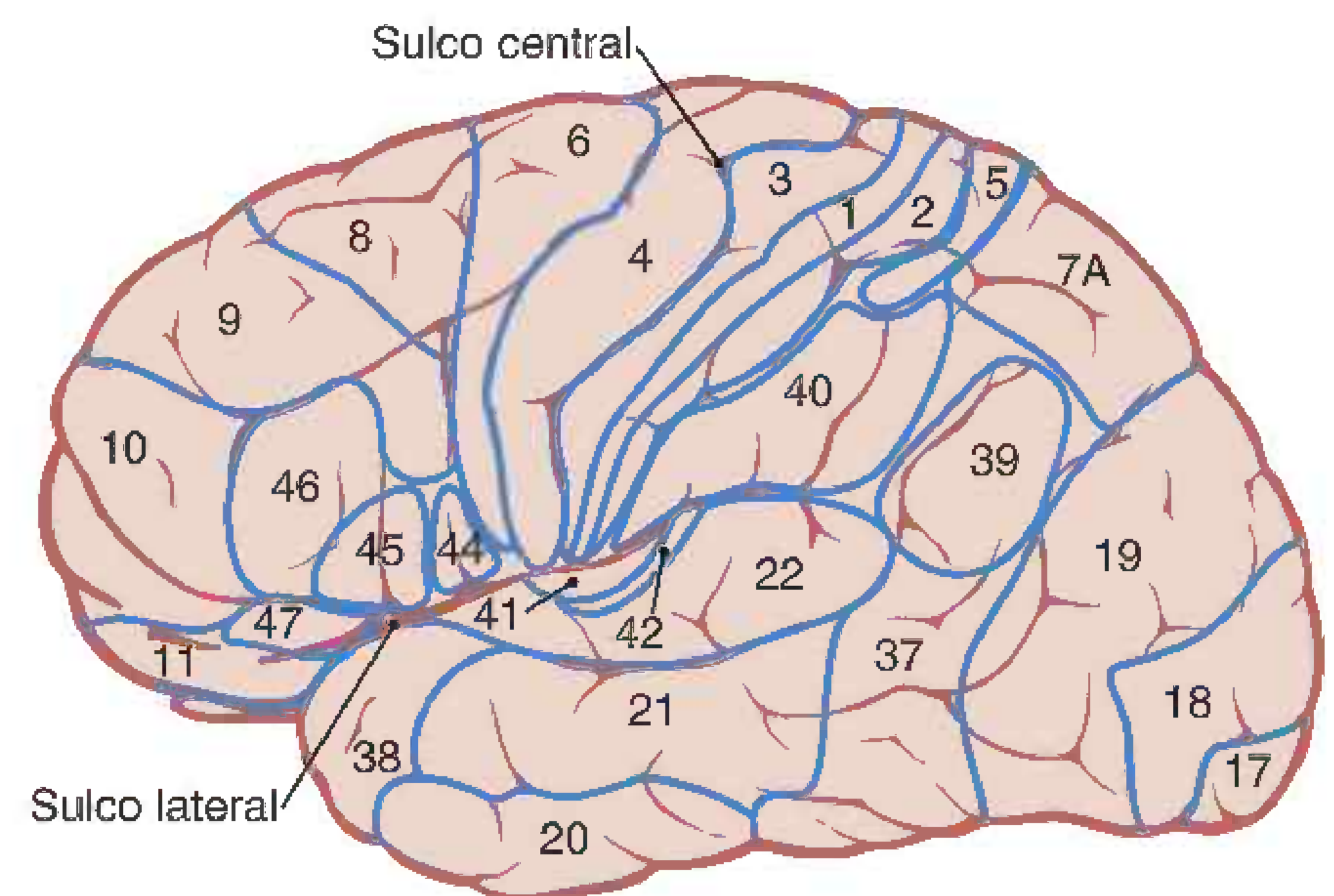



**Figura 47-5** Áreas estruturalmente distintas, referidas como ***áreas de Brodmann***, do córtex cerebral humano. Observe, especificamente, as áreas *1*, *2* e *3*, que constituem a ***área somatossensorial primária I***, e as áreas *5* e *7*, que constituem a ***área de associação somatossensorial***.

instante, sobre as posições e os movimentos das diferentes partes do corpo.

**Áreas Somatossensoriais I e II.** A Figura 47-6 mostra duas áreas sensoriais distintas no lobo parietal anterior, referidas como *área somatossensorial I* e *área somatossensorial II*. A razão para essa divisão é que, em cada uma dessas áreas, existe orientação espacial separada e distinta, representativa das diferentes partes do corpo. Entretanto, a área somatossensorial I é tão mais extensa e

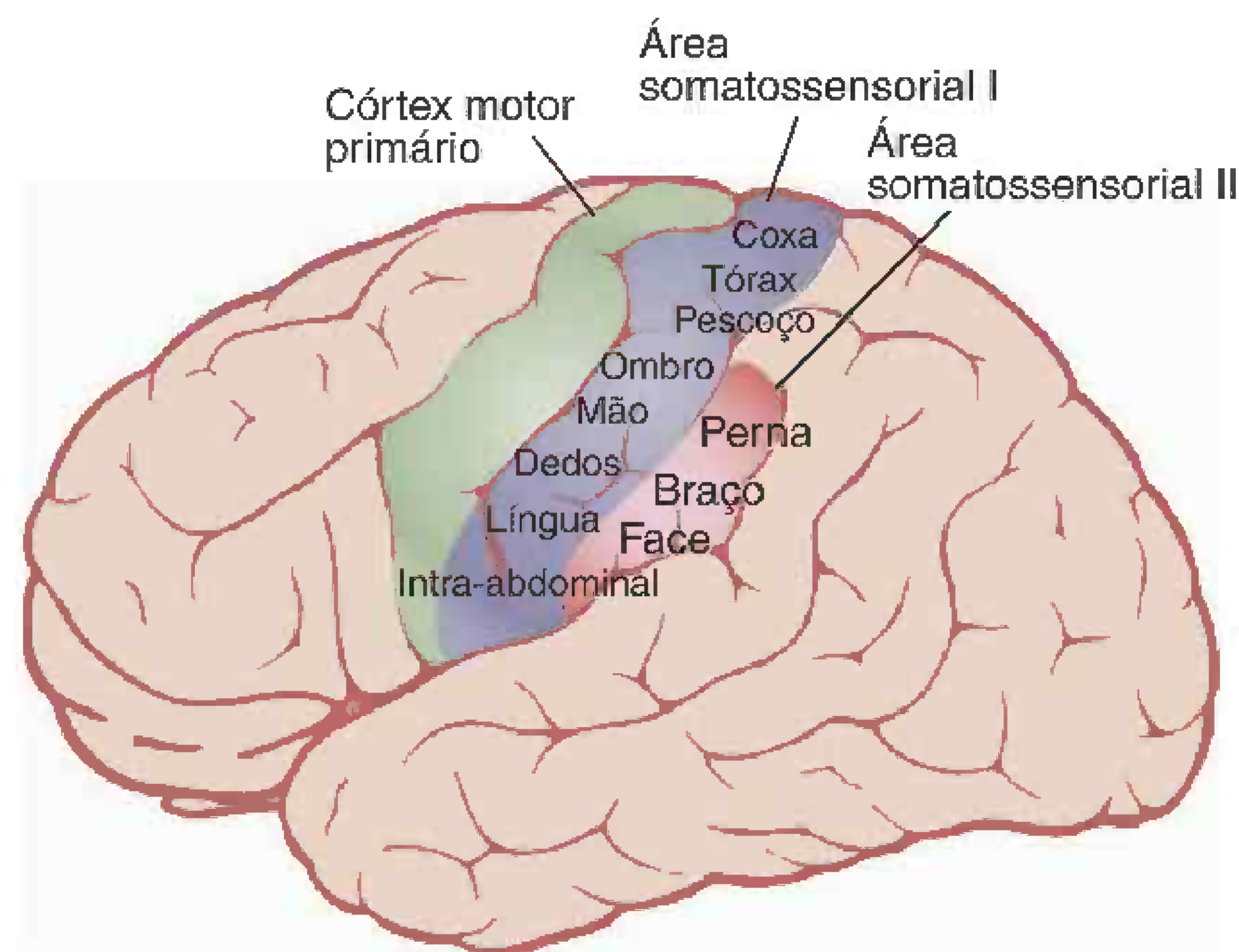



**Figura 47-6** Duas áreas corticais somatossensoriais, áreas somatossensoriais I e II.

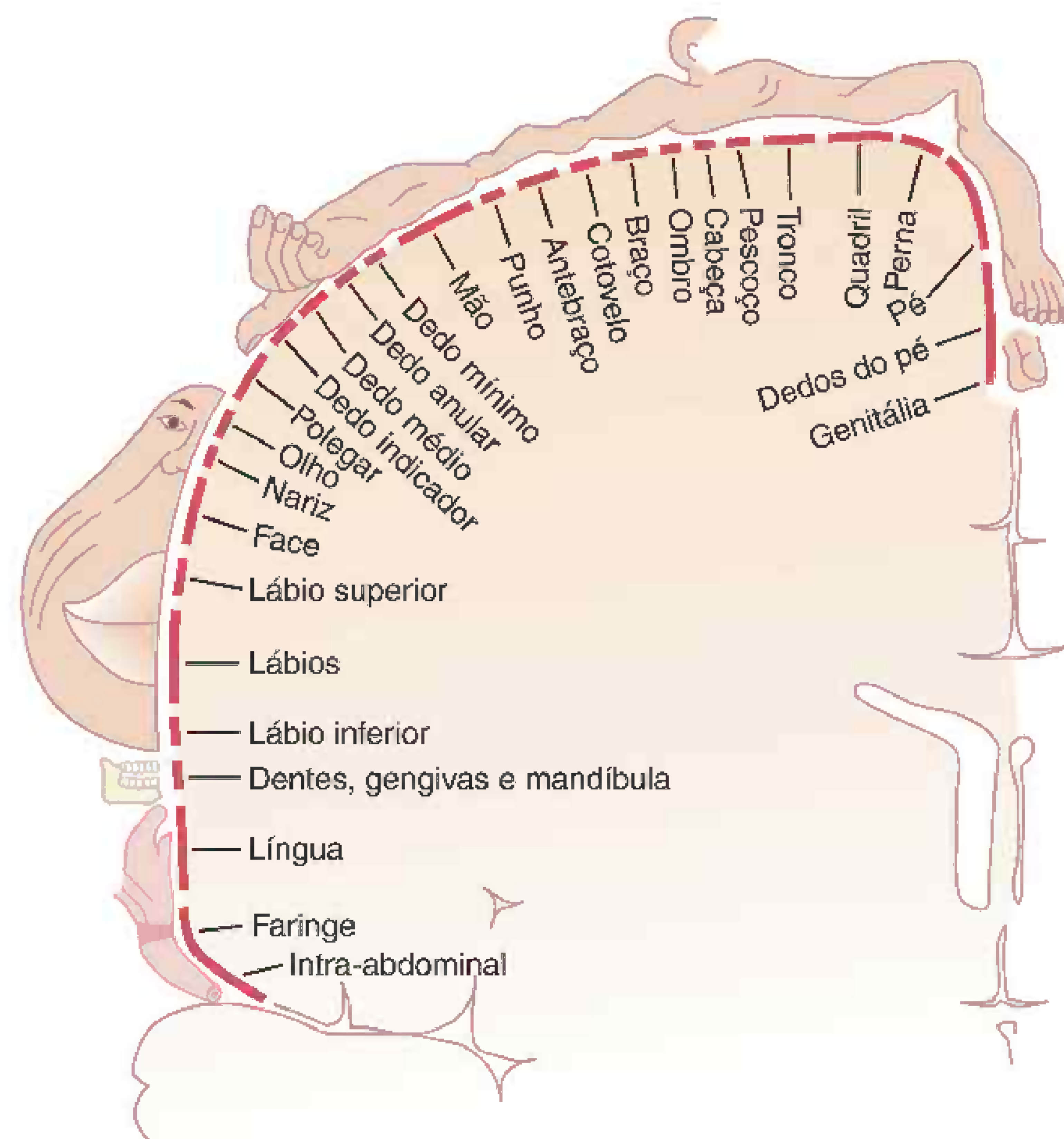



**Figura 47-7** Representação das diferentes áreas do corpo na área somatossensorial I do córtex. (De Penfield W, Rasmussen T: Cerebral Cortex of a Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)

tão mais importante que a área somatossensorial II que, no uso popular, o termo "córtex somatossensorial" quase sempre significa área I.

A área somatossensorial I apresenta alto grau de localização das diferentes partes do corpo, como mostrado pelos nomes de quase todas as partes do corpo na Figura 47-6. Ao contrário, a localização é pobre na área somatossensorial II, embora, grosseiramente, a face esteja representada anteriormente, os braços centralmente e as pernas posteriormente.

Pouco se sabe sobre a função da área somatossensorial II. Sabe-se que os sinais entram nessa área vindos do tronco cerebral, conduzindo informações de ambos os lados do corpo. Além disso, muitos sinais provêm secundariamente da área somatossensorial I, como também de outras áreas sensoriais corticais, como as áreas visuais e auditivas. Projeções da área somatossensorial I são necessárias para a função da área somatossensorial II. Entretanto, a remoção de partes da área somatossensorial II não tem efeito aparente sobre a resposta dos neurônios da área somatossensorial I. Assim, muito do que sabemos a respeito da sensação somática parece ser explicado pelas funções da área somatossensorial I.

**Orientação Espacial dos Sinais Provenientes de Diferentes Partes do Corpo na Área Somatossensorial I.** A área somatossensorial I se situa imediatamente atrás da fissura central, localizada no giro pós-central do córtex cerebral humano (nas áreas de Brodmann 3, 1 e 2).

A Figura 47-7 mostra corte transversal do encéfalo, a nível do *giro pós-central*, indicando as representações de diferentes partes do corpo em regiões distintas da área somatossensorial I. Observe, entretanto, que cada lado do córtex recebe, quase que exclusivamente, informações sensoriais vindas do lado oposto do corpo.

Algumas áreas do corpo são representadas por grandes áreas no córtex somático — a área dos lábios é a maior de todas, seguida pela da face e do polegar — enquanto o tronco e a parte inferior do corpo são representados por áreas relativamente pequenas. As dimensões dessas áreas são diretamente proporcionais ao número de receptores sensoriais especializados, em cada área periférica respectiva do corpo. Por exemplo, grande número de terminações nervosas especializadas é encontrado nos lábios e no polegar, enquanto apenas poucas estão presentes na pele que recobre o tronco.

Observe também que a cabeça está representada na porção mais lateral da área somatossensorial I e a parte inferior do corpo está representada medialmente.

## Camadas do Córtex Somatossensorial e suas Funções

O córtex cerebral contém *seis* camadas de neurônios, começando com a camada I, próxima da superfície, e estendendo-se progressivamente para regiões mais profundas, até a camada VI, como mostrado na Figura 47-8. Como seria de se esperar, os neurônios das diversas camadas realizam funções diferentes. Algumas destas funções são:

1. Os sinais sensoriais aferentes excitam inicialmente os neurônios da camada IV; em seguida, o sinal se espalha em direção à superfície do córtex e também em direção às camadas mais profundas.
2. As camadas I e II recebem sinais aferentes inespecíficos e difusos, provenientes dos centros subcorticais, que facilitam regiões específicas do córtex; esse sistema é descrito no Capítulo 57. Essas aferências controlam principalmente o nível geral de excitabilidade das respectivas regiões estimuladas.

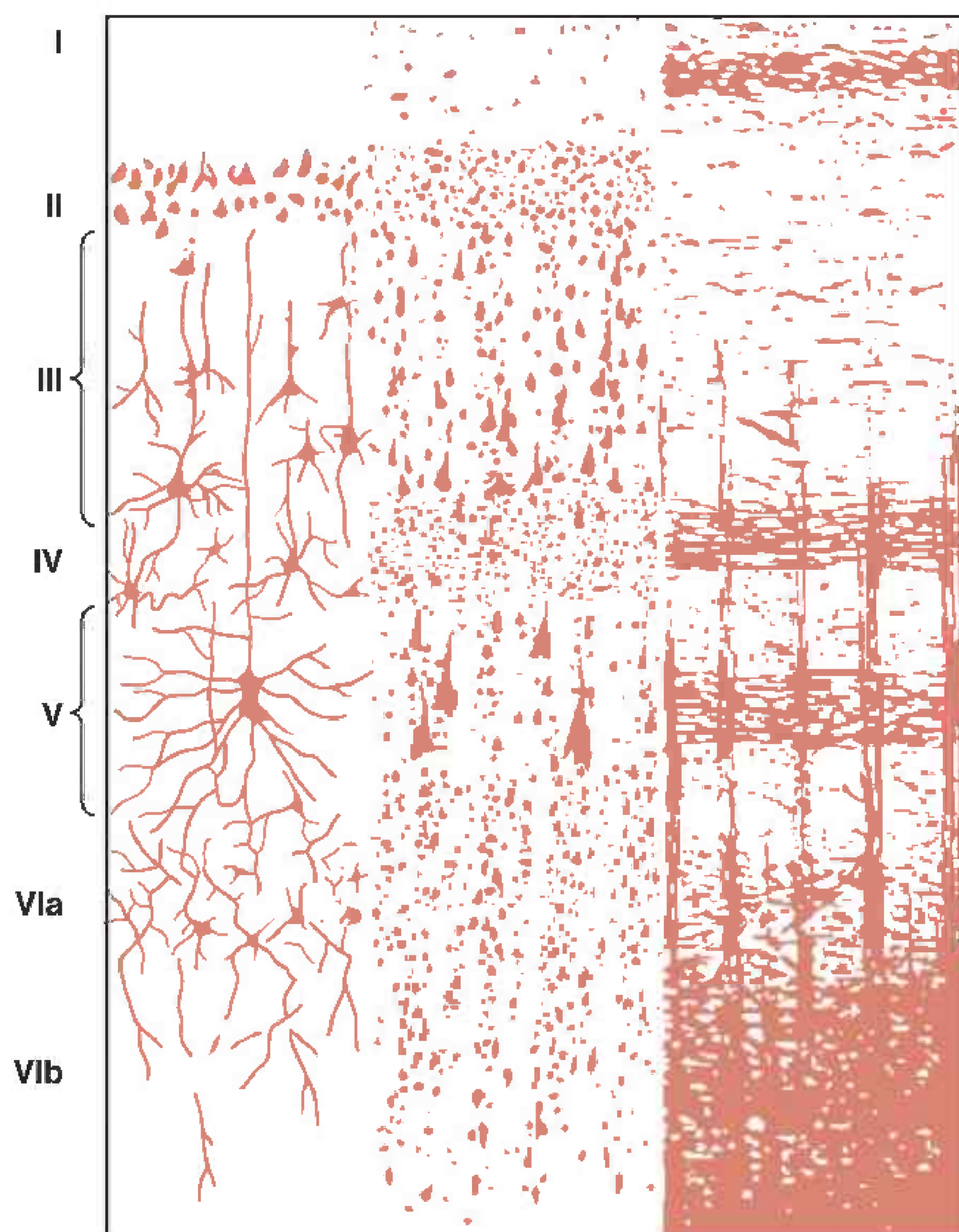



**Figura 47-8** Estrutura do córtex cerebral, mostrando I, camada molecular; II, camada granular externa; III, camada de células piramidais pequenas; IV, camada granular interna; V, camada de células piramidais grandes; e VI, camada de células fusiformes ou polimórficas. (De Ranson SW, Clark SL [conforme Brodmann]: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders Co, 1959.)

3. Os neurônios das camadas II e III enviam axônios para áreas relacionadas no lado oposto do córtex cerebral, pelo *corpo caloso*.
4. Os neurônios das camadas V e VI enviam axônios para estruturas encefálicas profundas. Os neurônios da camada V são geralmente maiores e se projetam para áreas mais distantes, tais como os gânglios da base, o tronco cerebral e a medula espinhal, onde controlam a transmissão de sinais. Da camada VI, número especialmente grande de axônios se projeta para o tálamo, levando assim sinais do córtex cerebral que interagem e ajudam a controlar os níveis de excitação dos sinais sensoriais aferentes que entram no tálamo.

## O Córtex Sensorial É Organizado em Colunas Verticais de Neurônios; cada Coluna Detecta um Ponto Sensorial Diferente sobre o Corpo e Modalidade Sensorial Específica

Funcionalmente, os neurônios do córtex somatossensorial estão dispostos em colunas verticais que se estendem por todas as seis camadas do córtex; cada coluna tem diâmetro de 0,3 a 0,5 milímetro e contém aproximadamente 10.000 corpos celulares neuronais. Cada uma dessas colunas está relacionada a uma só modalidade sensorial específica, sendo que algumas colunas respondem aos receptores de estiramento das articulações, algumas à estimulação tátil dos pelos, outras a pontos de pressão discretos sobre a pele, e assim por diante. Na camada IV, região cortical de chegada dos sinais sensoriais aferentes, as colunas de neurônios funcionam de modo quase inteiramente independente entre si. Em outros níveis, ocorrem interações entre diferentes colunas, iniciando a análise dos significados dos sinais sensoriais.

Nos 5 a 10 milímetros mais anteriores do giro pós-central, em região profunda do sulco central na área 3a de Brodmann, percentual especialmente grande das colunas verticais responde aos receptores de estiramento dos músculos, dos tendões e das articulações. Muitos dos sinais dessas colunas sensoriais se distribuem diretamente para o córtex motor localizado na face oposta, imediatamente à frente do sulco central. Esses sinais desempenham papel importante no controle dos sinais motores eferentes que ativam as sequências de contrações musculares.

À medida que se avança para regiões mais posteriores da área somatossensorial I, mais colunas verticais respondem aos receptores cutâneos de adaptação lenta, e, ainda mais, posteriormente, número maior de colunas é sensível à pressão profunda.

Na porção mais posterior da área somatossensorial I, cerca de 6% das colunas verticais respondem apenas aos estímulos que se movem sobre a pele em direção definida. Assim, isso representa nível ainda mais complexo de interpretação dos sinais sensoriais, que se torna ainda mais elaborado à medida que os sinais se distribuem para regiões mais posteriores, da área somatossensorial I para o córtex parietal, a área referida como *área de associação somatossensorial*, como discutiremos adiante.

## Funções da Área Somatossensorial I

A ampla excisão bilateral da área somatossensorial I provoca a perda dos seguintes tipos de julgamento sensorial:

1. A pessoa é incapaz de localizar discretamente as diferentes sensações em diferentes partes do corpo. Entretanto, ela pode localizar essas sensações grosseiramente, como localizá-las em uma das mãos, em região do corpo ou em uma das pernas. Assim, fica claro que o tronco cerebral, o tálamo e algumas regiões do córtex cerebral que normalmente não são consideradas como envolvidas com as sensações somáticas podem realizar algum grau de localização.
2. A pessoa é incapaz de analisar diferentes graus de pressão sobre o corpo.
3. A pessoa é incapaz de avaliar o peso dos objetos.
4. A pessoa é incapaz de avaliar os contornos e as formas dos objetos. Isto é chamado *estereognosia*.
5. A pessoa é incapaz de avaliar a textura dos materiais porque esse tipo de julgamento depende de sensações muito críticas, causadas pelo movimento dos dedos sobre a superfície que está sendo avaliada.

Observe que nessa descrição nada foi dito a respeito da perda das sensibilidades dolorosa e térmica. Na ausência apenas da área somatossensorial I, a avaliação dessas modalidades de sensibilidade ainda é preservada, tanto em qualidade, como em intensidade. Porém, as sensações são pouco localizadas, indicando que a *localização* da dor e da sensação térmica depende principalmente do mapa topográfico do corpo na área somatossensorial I.

## Áreas de Associação Somatossensorial

As áreas corticais 5 e 7 de Brodmann, localizadas no córtex parietal, atrás da área somatossensorial I (Fig. 47-5), desempenham papéis importantes na interpretação dos significados mais profundos da informação sensorial, dentre as áreas somatossensoriais. Assim sendo, essas áreas são chamadas *áreas de associação somatossensoriais*.

A estimulação elétrica de área de associação somatossensorial pode ocasionalmente fazer com que a pessoa acordada experimente a sensação corporal complexa, às vezes até mesmo a "sensação" de objeto, como faca ou bola. Portanto, parece claro que a área de associação somatossensorial combina informações provenientes de muitas regiões, na área somatossensorial primária, para interpretar seu significado. A disposição anatômica dos tratos neuronais, que chegam à área de associação somatossensorial é adequada a essa função, porque essa área recebe sinais provenientes (1) da área somatossensorial I, (2) dos núcleos ventrobasais do tálamo, (3) de outras áreas do tálamo, (4) do córtex visual e (5) do córtex auditivo.

**Efeito da Remoção da Área de Associação Somatossensorial — Amorfossíntese.** Quando a área de associação somatossensorial é removida de um dos lados do cérebro, a pessoa perde a capacidade de reconhecer objetos e formas complexas, percebidos no lado oposto do corpo. Além disso, ela perde a maioria das sensações da forma de seu próprio corpo ou de partes do corpo do lado oposto. De fato, a pessoa não percebe o lado oposto do corpo — isto é, ela esquece que está lá. Portanto, ela também esquece frequentemente de usar o outro lado para as funções motoras. De maneira similar, ao perceber os objetos, a pessoa tende a reconhecer apenas um lado do objeto e esquece mesmo que o outro lado existe. Essa deficiência sensorial complexa é chamada *amorfossíntese.*

## Características Gerais da Transmissão e da Análise do Sinal no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

**Circuito Neuronal Básico no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial.** A parte inferior da Figura 47-9 mostra a organização básica do circuito neuronal da via da coluna dorsal da medula espinhal, demonstrando que, em cada estágio sináptico, ocorre divergência. As curvas, na parte superior da figura, mostram que os neurônios corticais que descarregam com maior intensidade são os situados na parte central do "campo" cortical para cada respectivo receptor. Assim, estímulo fraco provoca o disparo apenas dos neurônios mais centrais. Estímulo mais forte faz com que mais neurônios disparem, porém, os no centro descarregam com frequência consideravelmente maior do que os que estão mais distantes do centro.

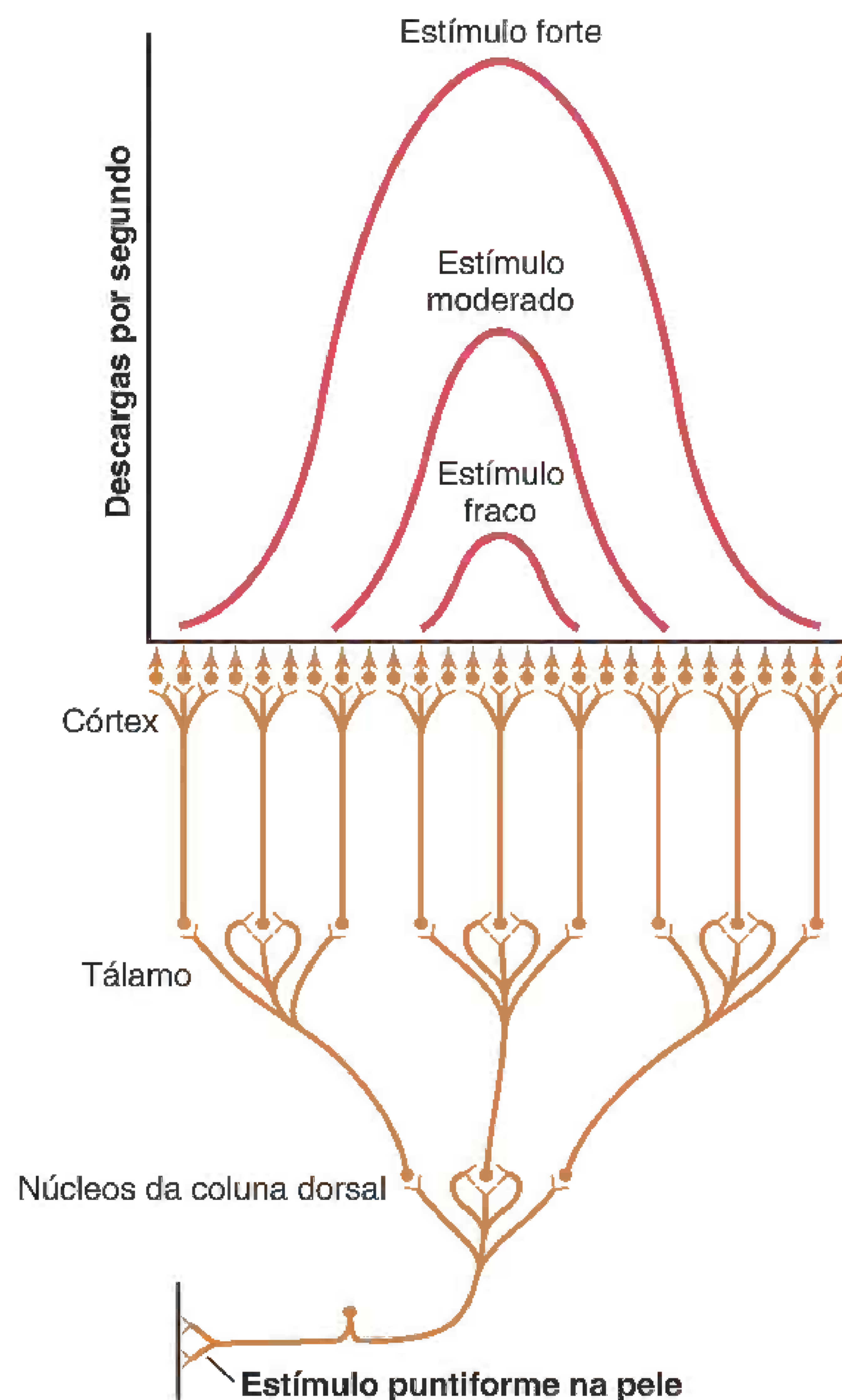



**Figura 47-9** Transmissão do sinal de estímulo puntiforme ao córtex cerebral.

**Discriminação de Dois Pontos.** Método usado frequentemente para testar a discriminação tátil é o de determinar para a pessoa a chamada capacidade discriminatória de "dois pontos". Nesse teste, duas agulhas são pressionadas levemente contra a pele ao mesmo tempo, e a pessoa relata se estão sendo percebidos dois pontos de estimulação ou apenas um ponto. Nas pontas dos dedos, a pessoa pode distinguir normalmente dois pontos separados mesmo quando as agulhas estão tão próximas quanto 1 a 2 milímetros. Entretanto, nas costas, as agulhas usualmente têm de estar à distância de pelo menos 30 a 70 milímetros, para que dois pontos separados possam ser detectados. A razão para essa diferença é o número diferente de receptores táteis especializados nas duas áreas.

A Figura 47-10 mostra o mecanismo pelo qual a via da coluna dorsal (assim como em todas as outras vias sensoriais) transmite a informação sobre a discriminação de dois pontos. Essa figura mostra dois pontos adjacentes sobre a pele que são estimulados fortemente, bem como

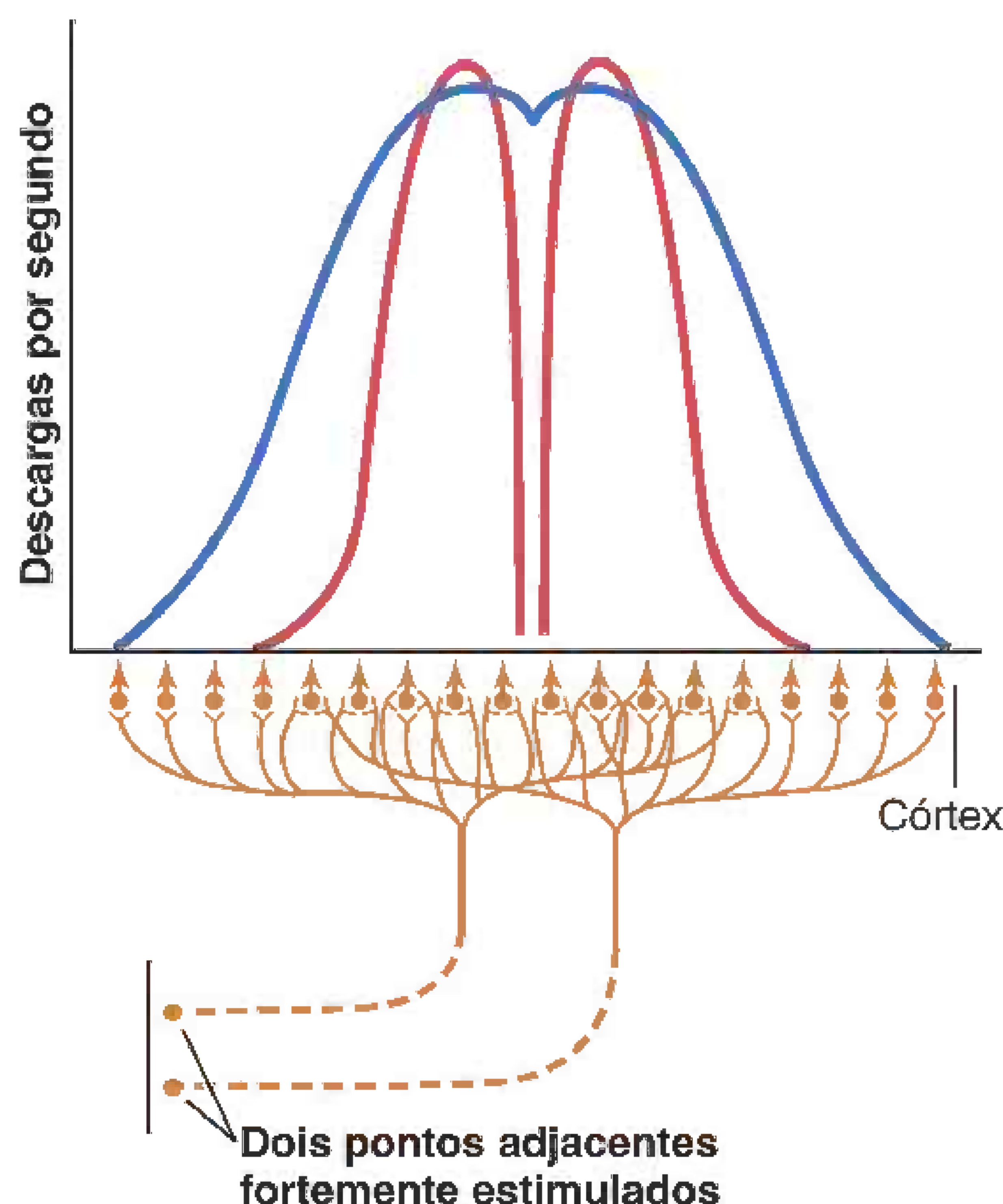



**Figura 47-10** Transmissão de sinais para o córtex de dois estímulos puntiformes adjacentes. A curva azul representa o padrão de estimulação cortical sem a inibição "periférica" e as duas curvas vermelhas representam o padrão quando a inibição "periférica" não ocorre.

as áreas do córtex somatossensorial (muito aumentadas) que são excitadas pelos sinais provenientes desses dois pontos. A curva azul mostra o padrão espacial da excitação cortical quando ambos os pontos sobre a pele são estimulados, simultaneamente. Observe que a zona de excitação resultante apresenta dois picos separados. Esses dois picos, separados por um vale, possibilitam que o córtex sensorial detecte a presença de dois pontos de estimulação, em vez de ponto único. A capacidade do sistema sensorial, de distinguir a estimulação de dois pontos, é muito influenciada por outro mecanismo, a *inibição lateral*, como será explicado na próxima seção.

**Efeito da Inibição Lateral (Também Chamada *Inibição Periférica*) no Aumento do Grau de Contraste do Padrão Espacial Percebido.** Como destacado no Capítulo 46, praticamente todas as vias sensoriais, quando excitadas, originam ao mesmo tempo sinais *inibitórios* laterais; estes se difundem para os lados do sinal excitatório e inibem os neurônios adjacentes. Por exemplo, considere um neurônio excitado no núcleo da coluna dorsal. Além do sinal excitatório central, vias laterais curtas transmitem sinais inibitórios para os neurônios circunjacentes, isto é, esses sinais são transmitidos por meio de interneurônios adicionais que liberam neurotransmissor inibitório.

A importância da *inibição lateral* é que ela bloqueia a disseminação lateral dos sinais excitatórios e, portanto, aumenta o grau de contraste do padrão sensorial percebido no córtex cerebral.

No caso do sistema da coluna dorsal, os sinais inibitórios laterais ocorrem em todos os níveis sinápticos — por exemplo, (1) nos núcleos da coluna dorsal do bulbo, (2) nos núcleos ventrobasais do tálamo e (3) no próprio córtex cerebral. Em cada um desses níveis, a inibição lateral ajuda a bloquear a propagação lateral do sinal excitatório. Como resultado, os picos de excitação se destacam, e grande parte da estimulação difusa circundante é bloqueada. Esse efeito é mostrado pelas duas curvas vermelhas na Figura 47-10 em que ocorre a separação completa dos picos quando a intensidade da inibição lateral é grande.

**Transmissão das Sensações com Alterações Rápidas e Repetitivas.** O sistema da coluna dorsal também é particularmente importante na transmissão de informações sensoriais que se alteram rapidamente. Com base no registro dos potenciais de ação, esse sistema pode reconhecer alterações dos estímulos que ocorram em período tão curto quanto 1/400 de um segundo.

**Sensação Vibratória.** Os sinais vibratórios são repetidos rapidamente e podem ser detectados como vibrações de até 700 ciclos por segundo. Os sinais vibratórios de alta frequência se originam nos corpúsculos de Pacini, na pele e nos tecidos mais profundos, porém os sinais de menor frequência (abaixo de 200 por segundo) podem também se originar nos corpúsculos de Meissner. Esses sinais são transmitidos apenas pela via da coluna dorsal. Por essa razão, a aplicação de vibrações (p. ex., com "diapasão") em diferentes partes do corpo é ferramenta importante, usada pelos neurologistas, para testar a integridade funcional das colunas dorsais.

### Interpretação da Intensidade do Estímulo Sensorial

A finalidade principal da maioria das estimulações sensoriais é a de informar aos centros superiores sobre o estado do corpo e do meio ambiente. Portanto, é importante que discutamos brevemente alguns dos princípios relacionados à transmissão da *intensidade do estímulo* sensorial para os níveis superiores do sistema nervoso.

Questão que vem à mente é: como é possível, para o sistema sensorial, transmitir experiências sensoriais com intensidades que variam imensamente? Por exemplo, o sistema auditivo pode detectar o sussurro mais fraco possível, porém pode também discernir os significados de som explosivo, mesmo que as intensidades sonoras dessas duas experiências variem por mais de 10 bilhões de vezes; os olhos podem detectar imagens visuais com intensidades luminosas que variam tanto quanto meio milhão de vezes; e a pele pode detectar diferenças de pressões de 10.000 até 100.000 vezes.

Como explicação parcial para esses efeitos, a Figura 46-4, no capítulo anterior, mostra a relação entre o potencial receptor, produzido pelo corpúsculo de Pacini e a intensidade do estímulo sensorial. Nas estimulações de baixa intensidade, pequenas alterações da intensidade aumentam de modo muito acentuado o potencial, enquanto nas estimulações de grande intensidade os aumentos adicionais do potencial receptor são pequenos. Assim, o corpúsculo de Pacini é capaz de medir com precisão *alterações* extremamente pequenas, quando os estímulos são de baixa intensidade; porém, com níveis altos de intensidade, a alteração do estímulo tem de ser muito maior para provocar a mesma quantidade de *alteração* no potencial receptor.

O mecanismo de transdução, para a detecção sonora pela cóclea do ouvido, representa outro método para distinguir as graduações de intensidade dos estímulos. Quando som estimula ponto específico da membrana basal, o som fraco estimula apenas as células ciliadas no ponto da vibração sonora máxima. Porém, à medida que a intensidade sonora aumenta, muito mais células ciliadas são estimuladas em todas as direções a partir do ponto de vibração máxima. Assim, os sinais são transmitidos por quantidade progressivamente maior de fibras nervosas que é outro mecanismo pelo qual a intensidade do estímulo é transmitida ao sistema nervoso central. Esse mecanismo, além do efeito direto da intensidade do estímulo sobre a frequência de impulsos em cada fibra nervosa, como também vários outros mecanismos, torna possível para, alguns sistemas sensoriais operar com razoável fidelidade em níveis de intensidade de estímulo que variam por milhões de vezes.

**Importância da Recepção Sensorial em uma Gama de Variação de Intensidades Imensamente Ampla.** Se não fosse pela ampla faixa de detecção da intensidade dos estímulos sensoriais que podemos experienciar, os vários sistemas sensoriais operariam mais frequentemente na faixa de detecção da intensidade incorreta. Isso é demonstrado pelas tentativas da maior parte das pessoas, quando fotografando com câmera, de ajustar a exposição luminosa sem usar fotômetro. Avaliando intuitivamente a intensidade luminosa, a pessoa quase sempre expõe em excesso o filme, nos dias muito claros e subexpõe o filme, no crepúsculo. Ainda, os próprios olhos das pessoas são capazes de discriminar com muito detalhe objetos sob luz intensa do sol ou no crepúsculo; a câmera não consegue fazer isto sem manipulação muito especial por causa da estreita faixa crítica de intensidades luminosas necessárias para a exposição adequada do filme.

#### Avaliação da Intensidade do Estímulo

**Princípio de Weber-Fechner — Detecção da "Proporção" da Força do Estímulo.** Em meados dos anos de 1800, Weber inicialmente, e, em seguida, Fechner propuseram o princípio de que *as graduações da força do estímulo são discriminadas, aproximadamente, na proporção do logaritmo da força do estímulo*, isto é, a pessoa que já sustente peso de 30 gramas na sua mão pode detectar no limite aumento adicional de 1 grama no peso. E, quando já sustenta 300 gramas, ela pode apenas detectar aumento de 10 gramas no peso. Assim, nesse caso, a *proporção* da alteração na força do estímulo, necessária para a detecção permanecer essencialmente constante, cerca de 1 para 30, que é o que o princípio logarítmico significa. Para expressar isto matematicamente:

**Força do sinal interpretado = Log (Estímulo) + Constante**

Mais recentemente, ficou evidente que o princípio de Weber-Fechner é quantitativamente preciso apenas para as intensidades mais elevadas das experiências sensoriais visuais, auditivas e cutâneas, e pouco se aplica à maioria dos outros tipos de experiências sensoriais. Apesar disso, é interessante lembrarmos o princípio de Weber-Fechner, por enfatizar que quanto maior a intensidade sensorial experienciada, maior tem de ser a alteração adicional para que a mente a detecte.

**Lei da Potência.** Outra tentativa dos psicofisiologistas para encontrar boa relação matemática é a fórmula seguinte, conhecida como a lei da potência.

**Força do sinal interpretado = K × (Estímulo – k)$^y$**

Nessa fórmula, o expoente $y$ e as constantes K e k são diferentes para cada tipo de sensação.

Quando essa relação da lei da potência é colocada em gráfico, usando-se coordenadas logarítmicas duplas, como mostrado na Figura 47-11, e quando os valores quantitativos apropriados são encontrados para as constantes $y$, K e k, pode ser obtida relação linear entre a força do estímulo interpretado e a força real do estímulo dentro de gama extensa para quase qualquer tipo de percepção sensorial.

## Sensações de Posição

As *sensações de posição* são frequentemente também chamadas *sensações proprioceptivas*. Elas podem ser divididas em dois subtipos: (1) *sensação de posição estática* que significa a percepção consciente da orientação das diferentes partes do corpo relacionadas entre si e (2) *sensação de velocidade do movimento*, também chamada de *cinestesia* ou *propriocepção dinâmica*.

**Receptores da Sensação Posicional.** A percepção da posição, tanto estática, como dinâmica, depende do conhecimento dos graus de angulação de todas as articulações, em todos os planos e de suas velocidades de variação. Portanto, múltiplos tipos diferentes de receptores auxiliam a determinar a angulação articular e são usados, em conjunto, para a sensação de posição. São usados tanto receptores táteis cutâneos como receptores profundos, próximos das articulações. No caso dos dedos, onde receptores cutâneos existem em grande abundância, acredita-se que até metade do reconhecimento da posição seja detectada por eles. Ao contrário, na maioria das

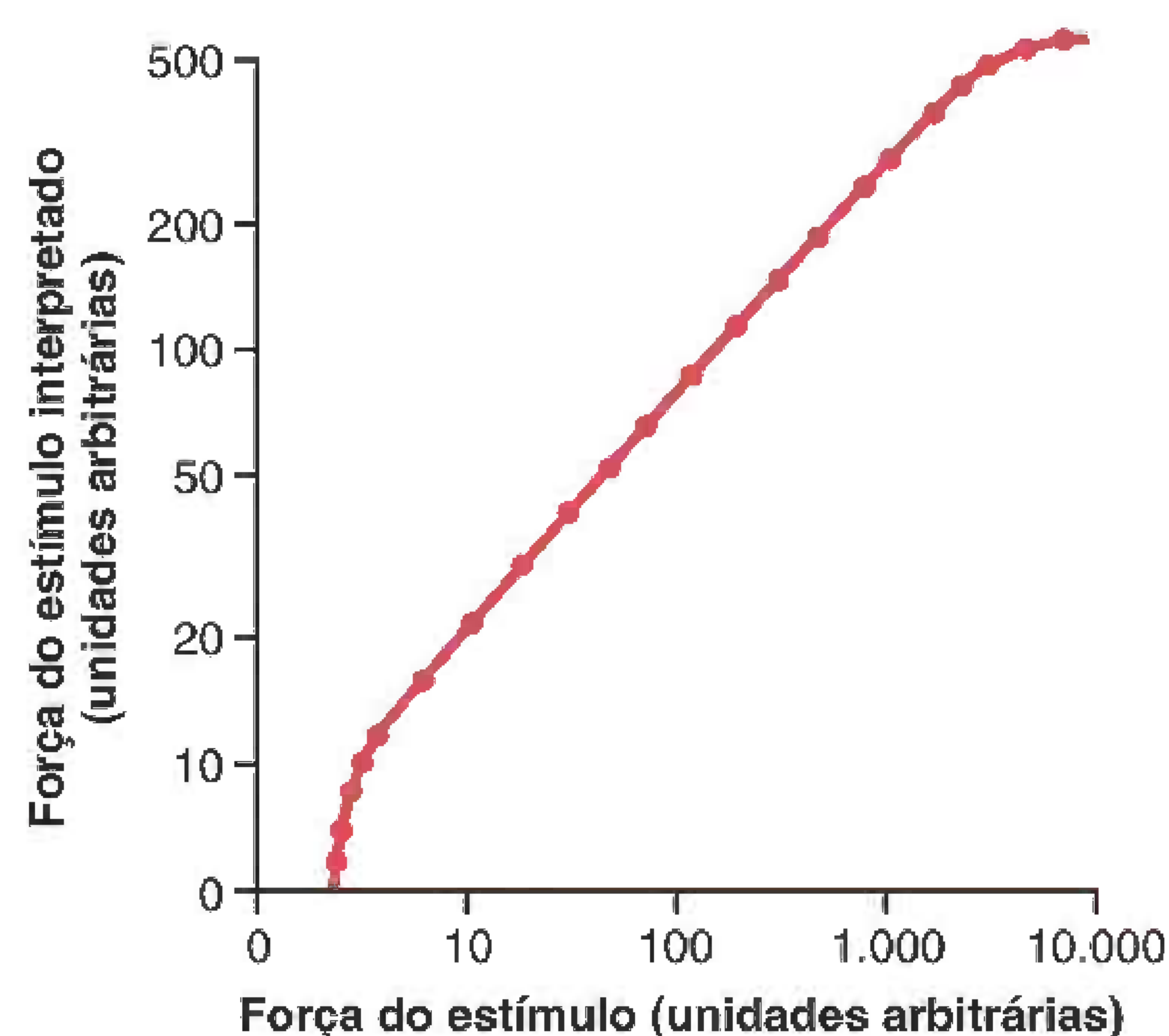



**Figura 47-11** Demonstração gráfica da "lei da potência", que expressa a relação entre a força real do estímulo e a força com que a mente o interpreta. Observe que a lei da potência não se aplica às forças de estímulo muito fracas ou muito fortes.

maiores articulações do corpo, os receptores profundos são mais importantes.

Para a determinação da angulação articular, nas faixas médias do movimento, entre os receptores mais importantes estão os *fusos musculares*. Eles também são extremamente importantes no auxílio do controle do movimento muscular, como veremos no Capítulo 54. Quando o ângulo da articulação está variando, alguns músculos são estirados enquanto outros não, e a informação sobre o estiramento final dos fusos é transmitida para o sistema computacional da medula espinhal e das regiões superiores do sistema da coluna dorsal, para a decifração das angulações articulares.

Nos extremos da angulação articular, o estiramento dos ligamentos e dos tecidos profundos, em torno das articulações, é fator adicional importante na determinação da posição. Os tipos de terminações sensoriais usadas para isso são os corpúsculos de Pacini, as terminações de Ruffini e os receptores similares aos órgãos tendinosos de Golgi, encontrados nos tendões musculares.

Os corpúsculos de Pacini e os fusos musculares são especialmente adaptados para a detecção de altas velocidades de variação. É provável que eles sejam os principais receptores responsáveis pela detecção da velocidade do movimento.

**Processamento da Informação Sensorial de Posição na Via da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial.** Com referência à Figura 47-12, observa-se que os *neurônios talâmicos* que respondem à rotação articular pertencem a duas categorias: (1) os maximalmente estimulados, quando a articulação está totalmente em rotação e (2) os maximalmente estimulados quando a articulação está em rotação mínima. Assim, os sinais dos receptores articulares individuais são usados para informar o sistema nervoso central o quanto cada articulação está girada.

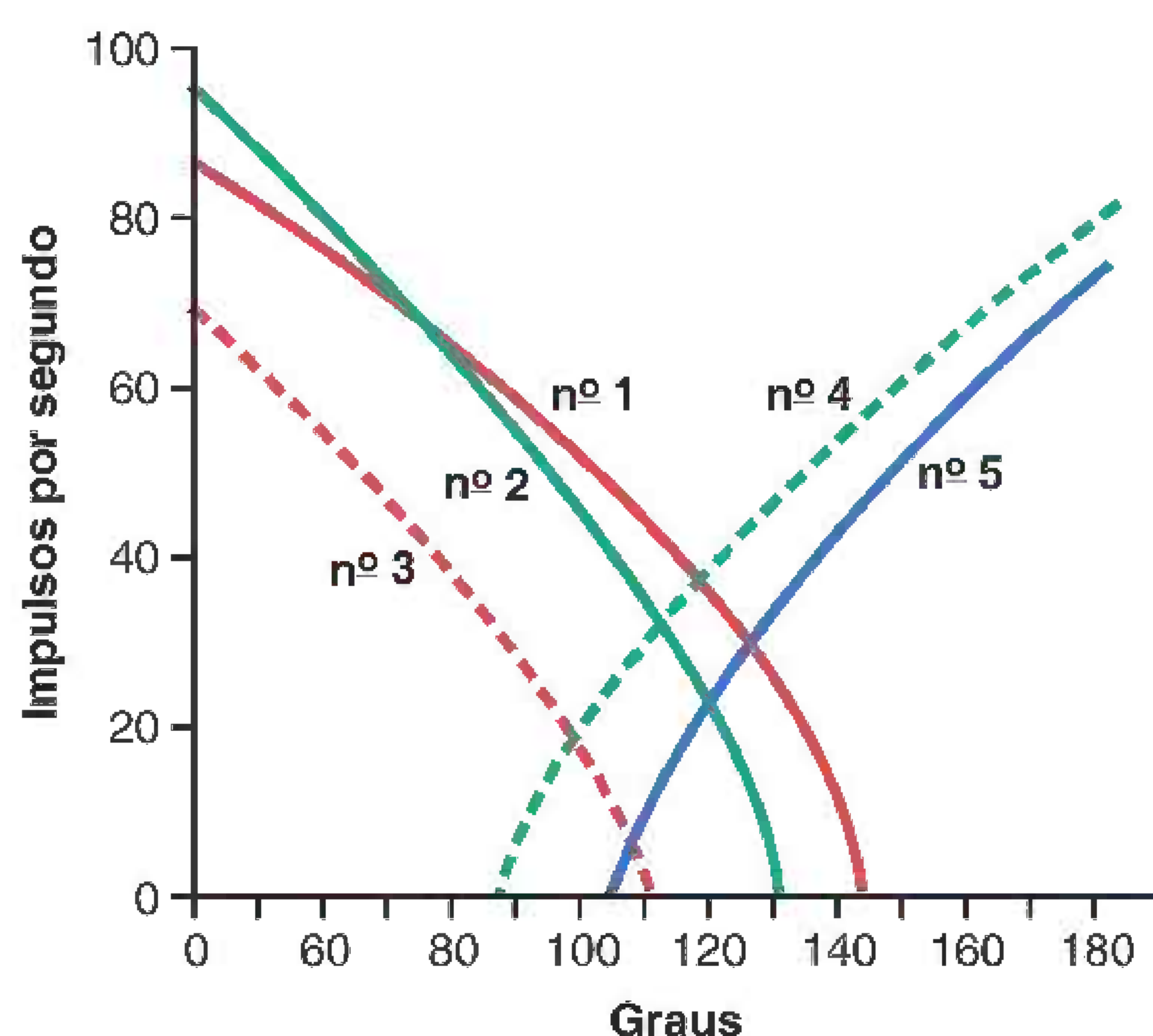



**Figura 47-12** Respostas típicas de cinco neurônios talâmicos diferentes no complexo ventrobasal do tálamo, quando o joelho é movimentado por toda sua gama de movimentos. (Dados de Mountcastle VB, Poggie GF, Werner G: The relation of thalamic cell response to periferal stimuli varied over an intensive continuum. J Neurophysiol 26:807, 1963.)

## Transmissão dos Sinais Sensoriais menos Críticos na Via Anterolateral

A via anterolateral para a transmissão de sinais sensoriais da medula espinhal para o encéfalo, ao contrário da via da coluna dorsal, transmite sinais sensoriais que não necessitam de localização muito precisa da fonte do sinal e que não requerem a discriminação de graduações finas da intensidade. Esses tipos de sinais incluem os de dor, calor, frio, tato grosseiro, cócegas, prurido, e sensações sexuais. No Capítulo 48, as sensações de dor e de temperatura são especificamente discutidas.

### Anatomia da Via Anterolateral

As *fibras anterolaterais da medula espinhal* se originam principalmente nas lâminas I, IV, V e VI do corno dorsal (Fig. 47-2). Essas lâminas são o local em que muitas das fibras nervosas sensoriais da raiz dorsal terminam depois de entrar na medula espinhal.

Como mostrado na Figura 47-13, as fibras anterolaterais cruzam imediatamente na *comissura anterior* da medula espinhal, para as *colunas brancas anteriores* e *laterais* do lado oposto, por onde ascendem em direção ao encéfalo, por intermédio dos *tratos espinotalâmicos anterior* e *lateral*.

A terminação superior dos dois tratos espinotalâmicos ocorre principalmente em dois locais: (1) difusamente, nos *núcleos reticulares do tronco cerebral* e (2) em dois complexos nucleares diferentes do tálamo, o *complexo ventrobasal* e os *núcleos intralaminares*. Em geral, os sinais táteis são transmitidos principalmente para o complexo ventrobasal, terminando em algum dos mesmos núcleos talâmicos, onde os sinais táteis da coluna dorsal terminam. Daí, os sinais são transmitidos para o córtex somatossensorial junto com os sinais das colunas dorsais.

Ao contrário, apenas pequena fração dos sinais de dor se projeta diretamente para o complexo ventrobasal do tálamo. Em vez disso, a maioria desses sinais termina nos núcleos reticulares do tronco cerebral, de onde partem projeções para os núcleos intralaminares do tálamo, onde os sinais de dor são processados adicionalmente, como discutidos em detalhes no Capítulo 48.

**Características da Transmissão na Via Anterolateral.** Em geral, os mesmos princípios do sistema da coluna dorsal–lemnisco medial se aplicam à transmissão na via anterolateral, exceto pelas seguintes diferenças: (1) as velocidades de transmissão são apenas de um terço à metade daquelas do sistema da coluna dorsal–lemnisco medial, variando entre 8 e 40 m/s; (2) o grau de localização espacial dos sinais é pequeno; (3) as gradações de intensidades são também menos precisas, sendo a maioria das sensibilidades detectada em 10 a 20 graduações de força, em vez de tantas quantas 100 graduações no sistema da coluna dorsal; e (4) a capacidade de transmitir sinais que se alteram e se repetem rapidamente é pequena.

Assim, é evidente que o sistema anterolateral é tipo de sistema de transmissão mais grosseiro (bem menos dis-

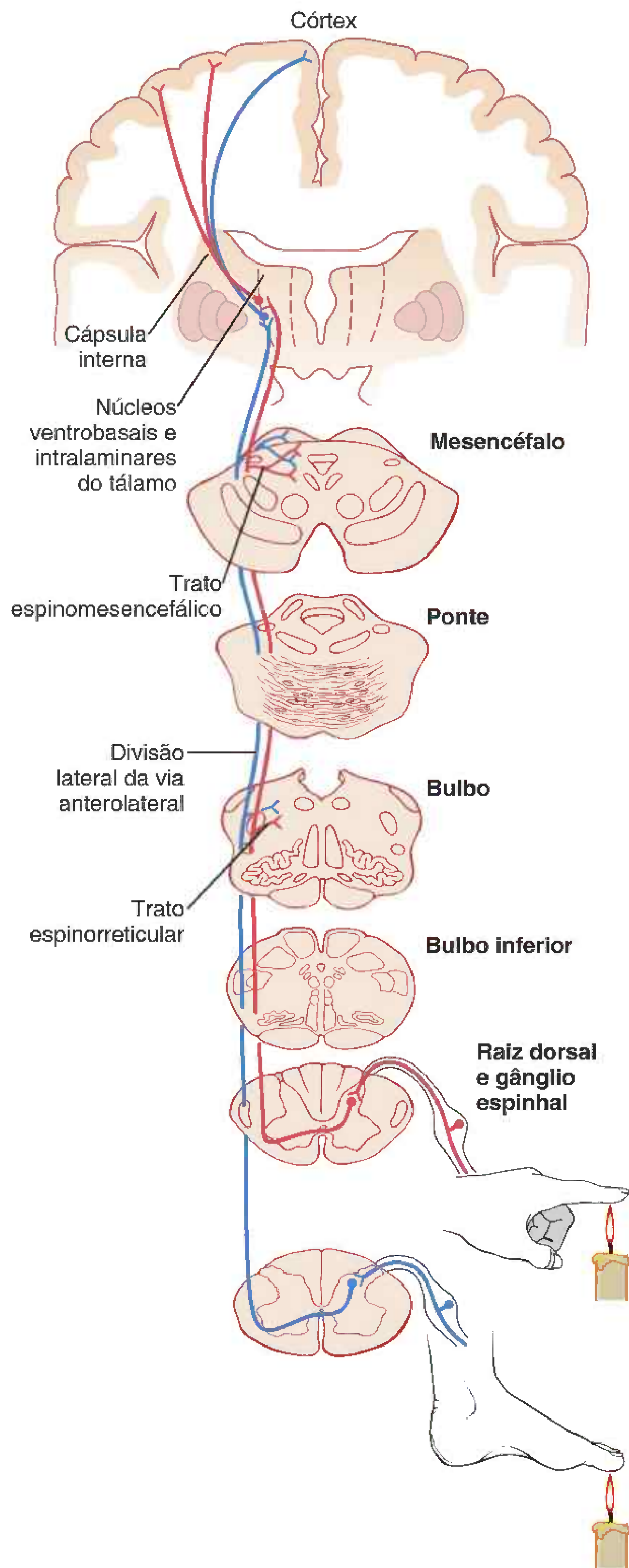



**Figura 47-13** Divisões anterior e lateral da via sensorial anterolateral.

criminativo) que o sistema da coluna dorsal–lemnisco medial. Ainda assim, certas modalidades de sensações são transmitidas apenas por esse sistema e não pelo sistema da coluna dorsal–lemnisco medial. Essas são as sensações de dor, temperatura, cócegas, coceira e sexuais, além do tato e da pressão não discriminativos.

## Alguns Aspectos Especiais da Função Somatossensorial

### Função do Tálamo na Sensação Somática

Quando o córtex somatossensorial de ser humano é destruído, a pessoa perde a maioria das sensibilidades táteis críticas, porém, leve grau de sensibilidade tátil grosseira reaparece. Portanto, deve-se considerar que o tálamo (assim como outros centros inferiores) apresenta leve capacidade de discriminar a sensação tátil, ainda que ele normalmente funcione em sua maior parte como retransmissor desse tipo de informação para o córtex.

Ao contrário, a perda do córtex somatossensorial tem pequeno efeito na percepção da sensação dolorosa e apenas moderado efeito sobre a percepção de temperatura. Portanto, existem muitas razões para se acreditar que o tronco cerebral, o tálamo e outras regiões basais associadas do encéfalo desempenhem papéis dominantes na discriminação dessas sensações. É interessante que essas sensações apareceram muito precocemente no desenvolvimento filogenético dos animais, enquanto as sensações táteis críticas e o córtex somatossensorial se desenvolveram mais tardiamente.

### Controle Cortical da Sensibilidade Sensorial — Sinais "Corticífugos"

Além dos sinais somatossensoriais, transmitidos da periferia para o encéfalo, sinais *corticífugos* são transmitidos na direção oposta, do córtex cerebral para as estações retransmissoras sensoriais inferiores do tálamo, bulbo e medula espinhal; eles controlam a intensidade da sensibilidade da aferência sensorial.

Os sinais corticífugos são quase inteiramente inibitórios, assim, quando a intensidade da aferência sensorial fica muito grande, os sinais corticífugos automaticamente diminuem a transmissão pelos núcleos de retransmissão. Isso faz duas coisas: primeira, diminui a dispersão lateral dos sinais sensoriais para os neurônios adjacentes e, dessa forma, aumenta o grau de precisão do padrão do sinal. Segunda, mantém o sistema sensorial operando em faixa de sensibilidade que não seja tão baixa a ponto dos sinais serem ineficientes, nem tão alta a ponto do sistema receber informações além de sua capacidade de diferenciar os padrões sensoriais. Este princípio do controle da sensibilidade corticífuga é usado por todos os sistemas sensoriais, não apenas pelo sistema somático, como se explica nos capítulos subsequentes.

### Campos Segmentares de Sensação — Dermátomos

Cada nervo espinhal inerva um "campo segmentar" da pele, chamado *dermátomo*. Os diferentes dermátomos estão representados na Figura 47-14. Nessa figura, eles são mostrados como se houvesse fronteiras distintas entre os dermátomos adjacentes, o que está longe da verdade, porque existem muitas superposições de segmento para segmento.

A figura mostra que a região anal do corpo se situa no dermátomo do segmento mais distal da medula, dermátomo S5. No embrião, essa é a região da cauda e a porção mais distal do corpo. As pernas se originam, embriologicamente, dos segmentos lombares e sacrais superiores (L2 até S3), em vez dos segmentos sacrais distais, o que é evidente no mapa de dermátomos. Pode-se usar o mapa de dermátomos, como o mostrado na Figura 47-14, para determinar o nível na medula espinhal em que ocorreu lesão medular quando as sensações periféricas estão alteradas pela lesão.

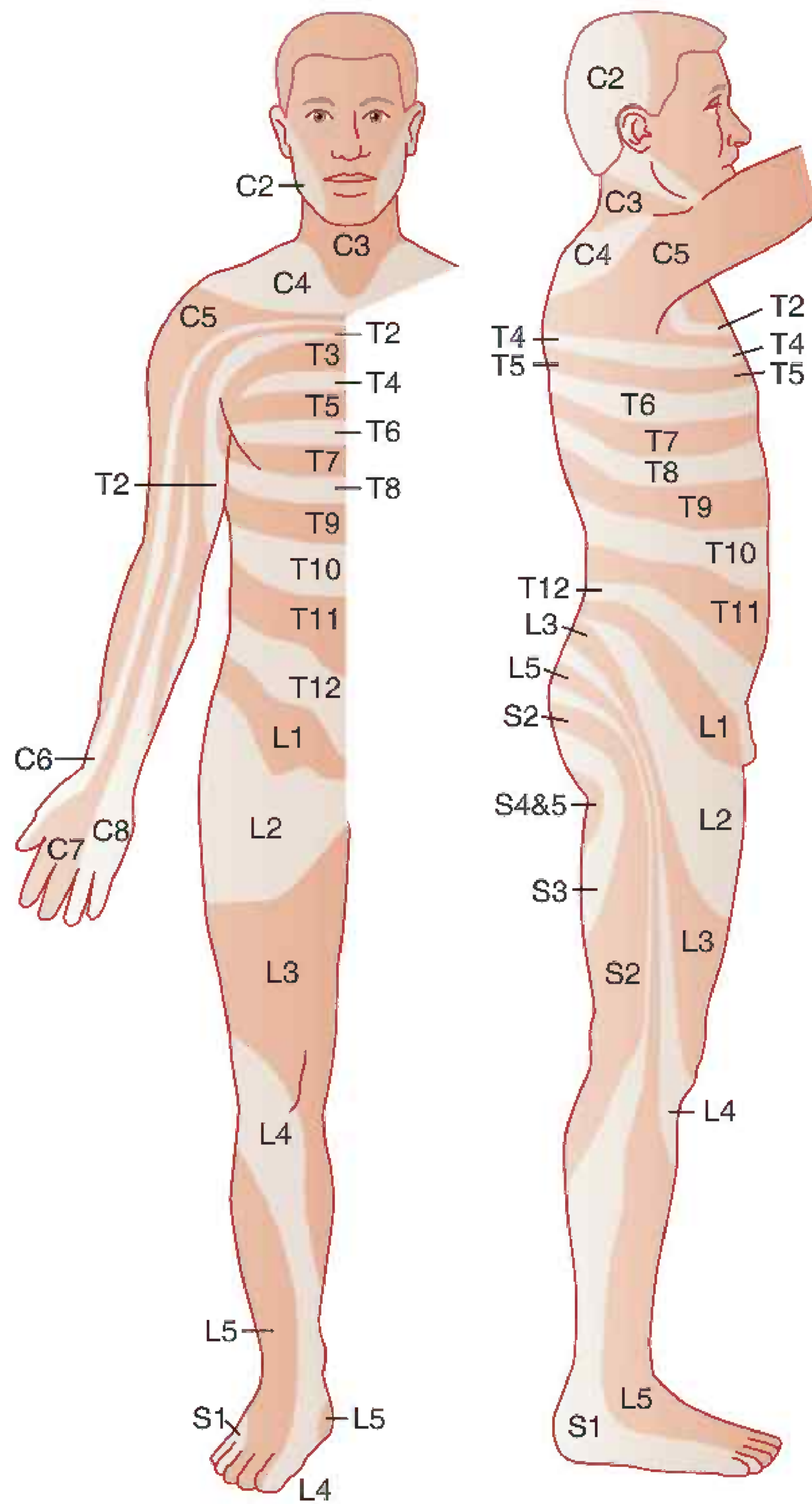



**Figura 47-14** Dermátomos. (Modificada de Grinker RR, Sahs AL: Neurology, 6th ed. Springfield, IL: Charles Thomas, 1966. Cortesia de Charles C Thomas, Publisher, Ltd., Springfield, Illinois.)

## Referências


Alonso JM, Swadlow HA: Thalamocortical specificity and the synthesis of sensory cortical receptive fields, *J Neurophysiol* 94:26, 2005.

Baker SN: Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery, *Curr Opin Neurobiol* 17:649, 2007.

Bosco G, Poppele RE: Proprioception from a spinocerebellar perspective. *Physiol Rev* 81:539, 2001.

Chalfie M: Neurosensory mechanotransduction, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:44, 2009.

Cohen YE, Andersen RA: A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 3:553, 2002.

Craig AD: Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 26:1, 2003.

Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability, *J Neurophysiol* 100:1160, 2008.

Fox K: Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:369, 2009.

Haines DE: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, ed 3, Philadelphia, 2006.

Hsiao S: Central mechanisms of tactile shape perception. *Curr Opin Neurobiol* 18:418, 2008.

Johansson RS, Flanagan JR: Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks, *Nat Rev Neurosci* 10:345, 2009.

Kaas JH: The evolution of the complex sensory and motor systems of the human brain, *Brain Res Bull* 75:384, 2008.

Kaas JH, Qi HX, Burish MJ, et al: Cortical and subcortical plasticity in the brains of humans, primates, and rats after damage to sensory afferents in the dorsal columns of the spinal cord, *Exp Neurol* 209:407, 2008

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Knutsen PM, Ahissar E: Orthogonal coding of object location, *Trends Neurosci* 32:101, 2009.

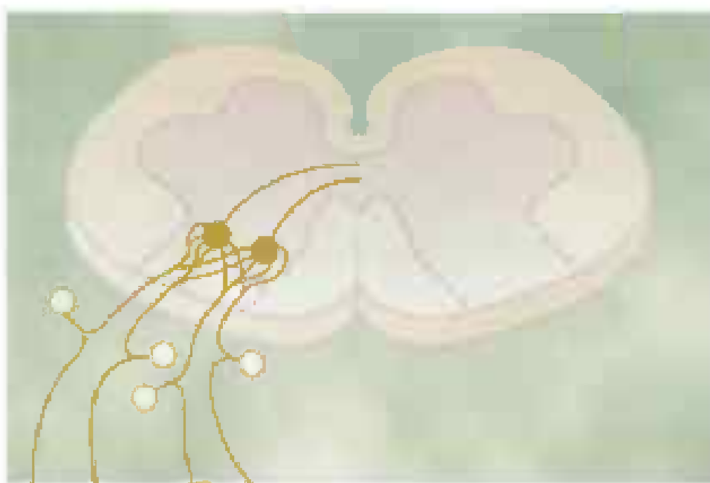
Pelli DG, Tillman KA: The uncrowded window of object recognition, *Nat Neurosci* 11:1129, 2008.

Suga N, Ma X: Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. *Nat Rev Neurosci* 4:783, 2003.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 48

# Sensações Somáticas: II. Dor, Cefaleia e Sensações Térmicas



Muitas, se não a maioria, das enfermidades do corpo causam dor. Além disso, a capacidade de diagnosticar diferentes doenças depende, em grande parte, do conhecimento médico das diferentes qualidades de dor. Por esses motivos, a primeira parte deste capítulo trata principalmente da dor e das bases fisiológicas de alguns fenômenos clínicos associados.

**A Dor É Mecanismo Protetor.** A dor ocorre sempre que os tecidos são lesionados, fazendo com que o indivíduo reaja para remover o estímulo doloroso. Mesmo atividades simples, como o ato de sentar durante longos períodos sobre os ísquios podem causar destruição tecidual pela falta de fluxo sanguíneo para a pele comprimida pelo peso do corpo. Quando a pele fica dolorida, como o resultado de isquemia, a pessoa normalmente transfere o peso de modo subconsciente. Mas pessoa que tenha perdido a sensação da dor, como após lesão da medula espinhal, não vai sentir essa dor e consequentemente não realizará o movimento de transferência do peso. Isto resultará em perda e descamação total da pele nas áreas de pressão.

## Tipos de Dor e suas Qualidades — Dor Rápida e Dor Lenta

A dor é classificada em dois tipos principais: *dor rápida* e *dor lenta*. A dor rápida é sentida, dentro de 0,1 segundo, após a aplicação de estímulo doloroso, enquanto a dor lenta começa somente após 1 segundo ou mais, aumentando lentamente durante vários segundos e, algumas vezes, durante minutos. Durante o curso desse capítulo, veremos que as vias de condução para estes dois tipos de dor são diferentes e que cada uma delas tem qualidades específicas.

A dor rápida também é descrita por meio de vários nomes alternativos, como *dor pontual, dor em agulhada, dor aguda* e *dor elétrica*. Esse tipo de dor é sentido quando agulha é introduzida na pele, quando a pele é cortada por faca, ou quando a pele é agudamente queimada. Ela também é sentida quando a pele é submetida a choque elétrico. A dor pontual rápida não é sentida nos tecidos mais profundos do corpo.

A dor lenta também tem vários nomes, como *dor em queimação, dor persistente, dor pulsátil, dor nauseante* e *dor crônica*. Esse tipo de dor geralmente está associado à *destruição tecidual*. Ela pode levar a sofrimento prolongado e quase insuportável e pode ocorrer na pele e em quase todos os órgãos ou tecidos profundos.

## Receptores para Dor e sua Estimulação

**Os Receptores para Dor São Terminações Nervosas Livres.** Os receptores para dor na pele e em outros tecidos são terminações nervosas livres. Eles existem dispersos nas camadas superficiais da *pele*, bem como em certos tecidos internos, como o *periósteo*, as *paredes das artérias*, as *superfícies articulares* e a *foice* e o *tentório* da abóbada craniana. A maioria dos outros tecidos profundos está esparsamente suprida com terminações nervosas para a dor; porém, lesões teciduais extensas podem se somar e causar dor lenta e crônica na maioria dessas áreas.

**Três Tipos de Estímulos Excitam os Receptores para Dor — Mecânicos, Térmicos e Químicos.** A dor pode ser desencadeada por vários tipos de estímulos. Eles são classificados como *estímulos dolorosos mecânicos, térmicos* e *químicos*. Em geral, a dor rápida é desencadeada por tipos de estímulos mecânicos e térmicos, enquanto a dor crônica pode ser desencadeada pelos três tipos de estímulo.

Algumas das substâncias que excitam o tipo químico de dor são: *bradicinina, serotonina, histamina, íons potássio, ácidos, acetilcolina* e *enzimas proteolíticas*. Além disso, as *prostaglandinas* e a *substância P* aumentam a sensibilidade das terminações nervosas mas não excitam diretamente essas terminações. As substâncias químicas são de modo especial importantes para a estimulação do tipo de dor lenta e persistente que ocorre após lesão tecidual.

**Natureza não Adaptativa dos Receptores para Dor.** Ao contrário da maioria dos outros receptores do corpo, os receptores para dor se adaptam muito pouco e algumas vezes não se adaptam. De fato, em certas circunstâncias, a excitação das fibras dolorosas fica progressivamente maior, à medida que o estímulo persiste, em especial para a dor lenta persistente nauseante. Esse aumento da sensibilidade dos receptores para dor é chamado *hiperalgesia*. Pode-se compreender prontamente a importância dessa ausência de adaptação dos receptores para dor, pois isso possibilita que a pessoa fique ciente da presença de estímulo lesivo, enquanto a dor persistir.

## Intensidade da Lesão Tecidual como Estímulo para a Dor

A pessoa comum começa a sentir dor quando a pele é aquecida acima de 45°C, como demonstrado na Figura 48-1. Essa é também a temperatura na qual os tecidos começam a ser lesados pelo calor; na verdade, os tecidos são enfim destruídos se a temperatura permanecer acima deste nível indefinidamente. Portanto, é evidente que a dor secundária ao calor é intimamente relacionada à *intensidade em que ocorre o dano aos tecidos* e não ao dano total que já ocorreu.

A intensidade da dor também está intimamente relacionada à *intensidade do dano tecidual*, por causas diferentes do calor, como infecção bacteriana, isquemia dos tecidos, contusão dos tecidos e outras.

**Importância Especial dos Estímulos Dolorosos Químicos Durante Lesão Tecidual.** Extratos dos tecidos lesionados podem causar dor intensa, quando são injetados sob a pele normal. A maior parte das substâncias químicas, descritas acima que excitam os receptores químicos para dor, pode ser encontrada nesses extratos. A *bradicinina* é substância que parece induzir a dor de modo mais acentuado do que as outras substâncias. Muitos pesquisadores sugeriram que a bradicinina poderia ser a principal responsável pela indução da dor após dano tecidual. Além disso, a intensidade da dor se correlaciona ao aumento local da concentração do íon potássio ou ao aumento na concentração de enzimas proteolíticas que atacam diretamente as terminações nervosas e estimulam a dor por fazer as membranas nervosas mais permeáveis aos íons.

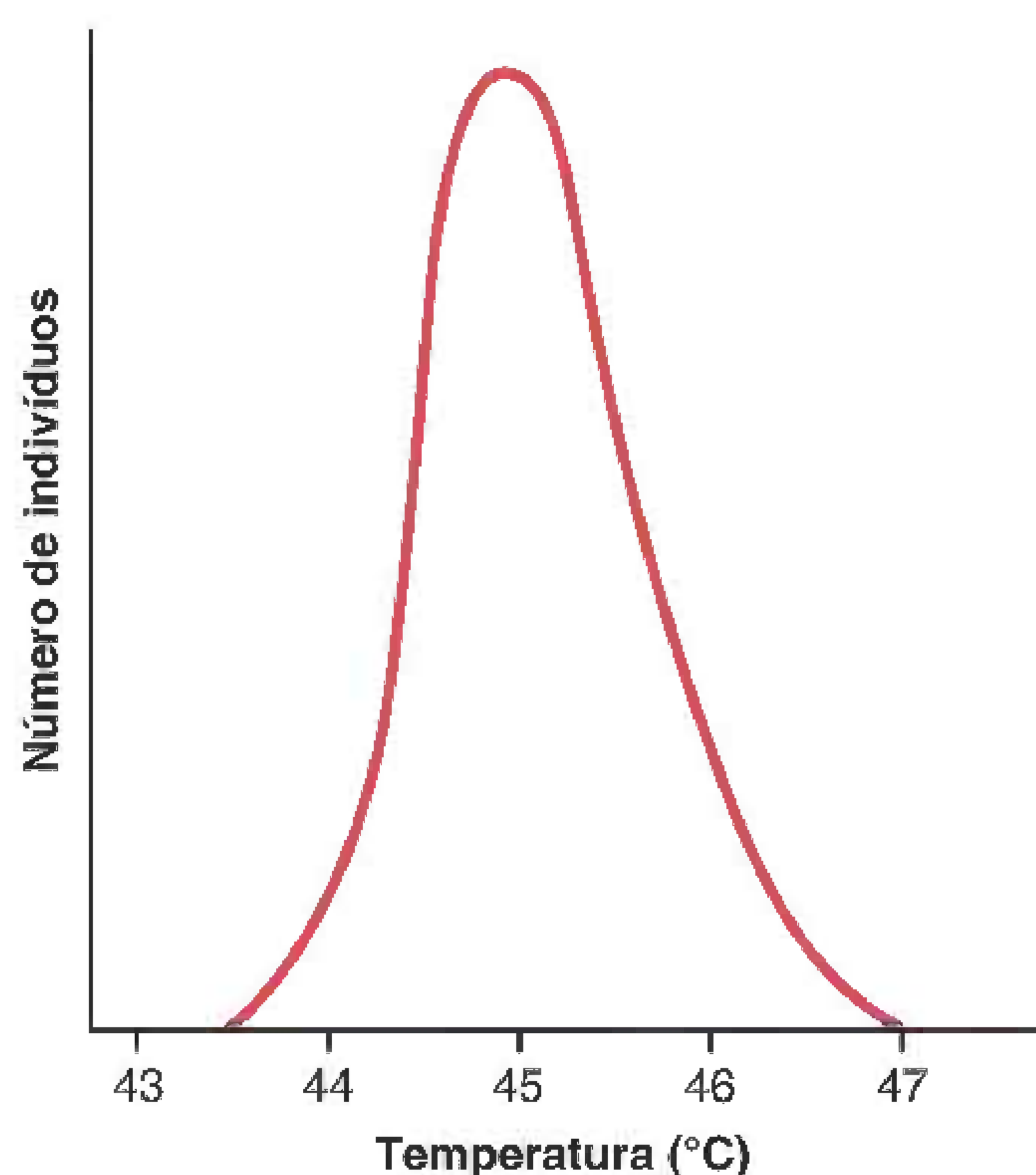



**Figura 48-1** Curva de distribuição obtida de grande número de pessoas demonstrando a temperatura cutânea mínima que desencadeia dor. (Modificada de Hardy DJ: Nature of pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956.)

**Isquemia Tecidual como Causa da Dor.** Quando o fluxo sanguíneo para um tecido é bloqueado, o tecido em geral fica muito dolorido em poucos minutos. Quanto maior for a intensidade do metabolismo desse tecido, mais rapidamente a dor aparece. Por exemplo, se manguito de esfigmomanômetro for colocado ao redor do braço e for inflado até a interrupção do fluxo sanguíneo, o exercício dos músculos do antebraço algumas vezes pode causar dor em 15 a 20 segundos. Na ausência de exercício muscular, a dor pode não aparecer antes de 3 a 4 minutos, mesmo que o fluxo sanguíneo para o músculo permaneça zero.

Uma das causas sugeridas para a dor, durante a isquemia, é o acúmulo de grande quantidade de ácido lático nos tecidos, formada em consequência do metabolismo anaeróbico (metabolismo sem oxigênio). Também é provável que outros agentes químicos, como a bradicinina e as enzimas proteolíticas, sejam formados nos tecidos por causa do dano celular, e que esses agentes, junto com o ácido lático, estimulem as terminações nervosas para a dor.

**Espasmo Muscular como Causa da Dor.** O espasmo muscular também é causa comum de dor, sendo a base de muitas síndromes clínicas dolorosas. Essa dor provavelmente resulta em parte do efeito direto do espasmo muscular na estimulação de receptores para dor mecanossensíveis, mas também pode resultar de efeito indireto do espasmo muscular comprimindo vasos sanguíneos e levando à isquemia. Além disso, o espasmo aumenta a intensidade do metabolismo do tecido muscular, tornando a isquemia relativa ainda maior e criando condições ideais para a liberação de substâncias químicas indutoras da dor.

## Vias Duplas para a Transmissão dos Sinais Dolorosos ao Sistema Nervoso Central

Apesar de todos os receptores para a dor serem terminações nervosas livres, essas terminações utilizam duas vias separadas para a transmissão de sinais dolorosos para o sistema nervoso central. As duas vias correspondem principalmente aos dois tipos de dor — uma *via para a dor pontual rápida* e uma *via para a dor lenta crônica*.

**Fibras Dolorosas Periféricas — Fibras "Rápidas" e "Lentas".** Os sinais dolorosos pontuais rápidos são

desencadeados por estímulos mecânicos ou térmicos; eles são transmitidos pelos nervos periféricos para a medula espinhal por meio de fibras Aδ do tipo pequeno, com velocidade entre 6 e 30 m/s. Inversamente, o tipo de dor lenta crônica é desencadeado principalmente por estímulos dolorosos do tipo químico mas, algumas vezes, por estímulos mecânicos ou térmicos persistentes. Essa dor lenta crônica é transmitida para a medula espinhal por fibras tipo C com velocidades entre 0,5 e 2 m/s.

Devido a este sistema duplo de inervação para a dor, o estímulo doloroso súbito, em geral, causa sensação dolorosa "dupla": dor pontual rápida que é transmitida para o cérebro pela via de fibras Aδ, seguida, em 1 segundo ou mais, por uma dor lenta transmitida pela via das fibras C. A dor pontual avisa a pessoa rapidamente sobre o perigo e, portanto, desempenha papel importante na reação imediata do indivíduo para se afastar do estímulo doloroso. A dor lenta tende a aumentar com o passar do tempo. Essa sensação, por fim, produz dor intolerável e faz com que a pessoa continue tentando aliviar a causa da dor.

Ao entrarem na medula espinhal, vindas pelas raízes espinhais dorsais, as fibras da dor terminam em neurônios-relé nos cornos dorsais. Aí novamente existem dois sistemas para o processamento dos sinais dolorosos em seu caminho para o encéfalo, como demonstrado nas Figuras 48-2 e 48-3.

### Vias Duplas para Dor na Medula Espinhal e no Tronco Cerebral — O Trato Neoespinotalâmico e o Trato Paleoespinotalâmico

Ao entrar na medula espinhal, os sinais dolorosos tomam duas vias para o encéfalo, pelos (1) do *trato neoespinotalâmico* e (2) do *trato paleoespinotalâmico*.

**Trato Neoespinotalâmico para Dor Rápida.** As fibras dolorosas Aδ do tipo rápido transmitem principalmente as dores mecânica e térmica agudas. Elas terminam em sua maioria na lâmina I (lâmina marginal) dos cornos dorsais, como mostrado na Figura 48-2, e excitam os neurônios de segunda ordem do trato neoespinotalâmico. Estes neurônios dão origem a fibras longas que cruzam imediatamente para o lado oposto da medula espinhal pela comissura anterior e depois ascendem para o encéfalo nas colunas anterolaterais.

**Terminação do Trato Neoespinotalâmico no Tronco Cerebral e no Tálamo.** Algumas fibras do trato neoespinotalâmico terminam nas áreas reticulares do tronco cerebral mas a maioria segue até o tálamo sem interrupção, terminando no *complexo ventrobasal* junto com o trato da coluna dorsal–lemnisco medial para sensações táteis, como discutido no Capítulo 47. Algumas fibras terminam também no grupo nuclear posterior do tálamo. Dessas áreas talâmicas, os sinais são transmitidos para outras áreas basais do encéfalo, bem como para o córtex somatossensorial.

**Capacidade do Sistema Nervoso Central em Localizar a Dor Rápida no Corpo.** A dor pontual rápida pode ser localizada com muito mais precisão nas diferentes partes do corpo do que a dor crônica lenta. Entretanto, quando somente são estimulados os receptores para dor, sem a estimulação simultânea dos receptores táteis, mesmo a dor rápida pode ser mal localizada, em geral, dentro de 10 centímetros da área estimulada. Quando os receptores táteis que excitam o sistema da coluna dorsal–lemnisco medial são estimulados simultaneamente, a localização pode ser quase exata.

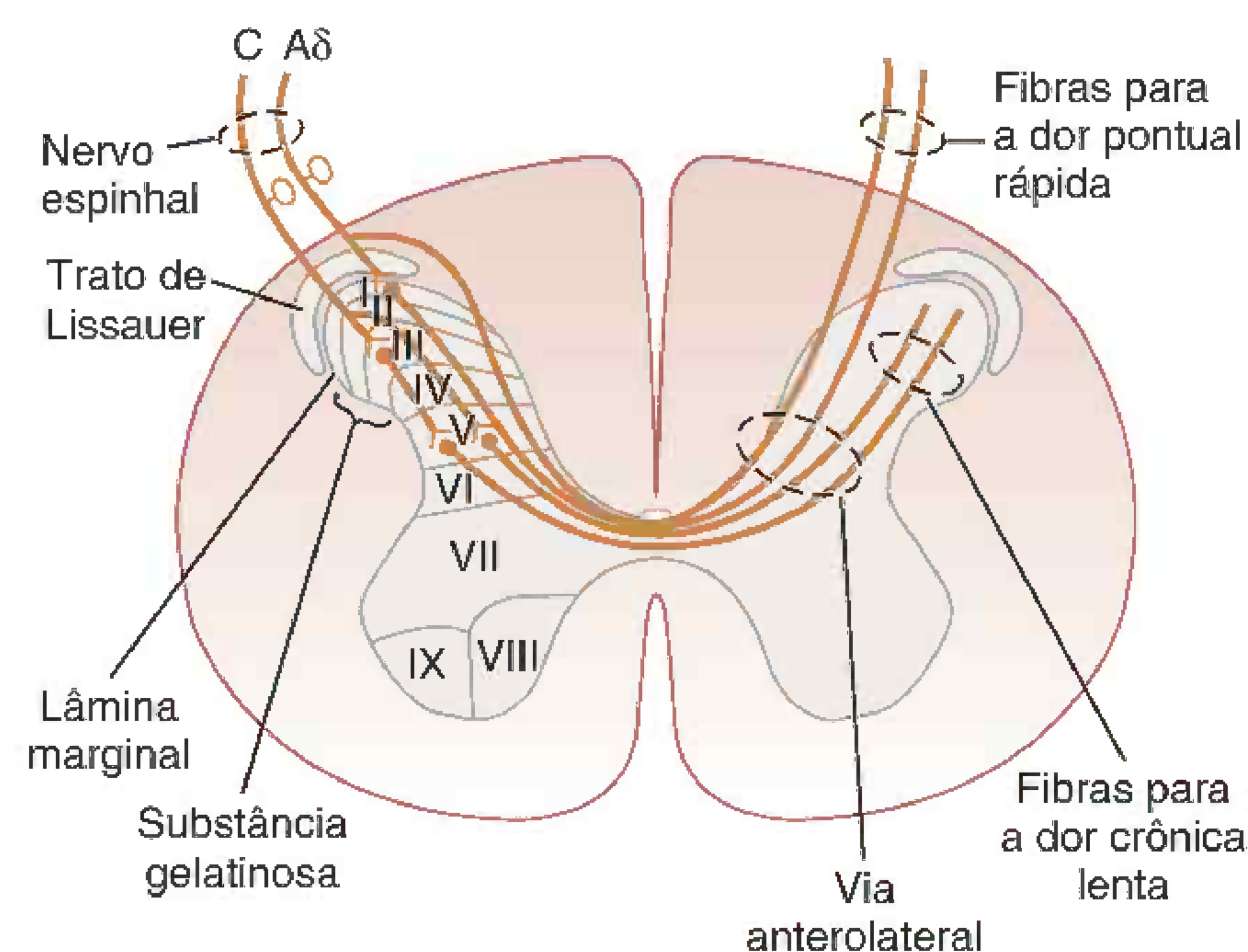



**Figura 48-2** Transmissão dos sinais dolorosos "pontual rápido" e "crônico lento" para a medula espinhal e por ela em direção ao encéfalo.

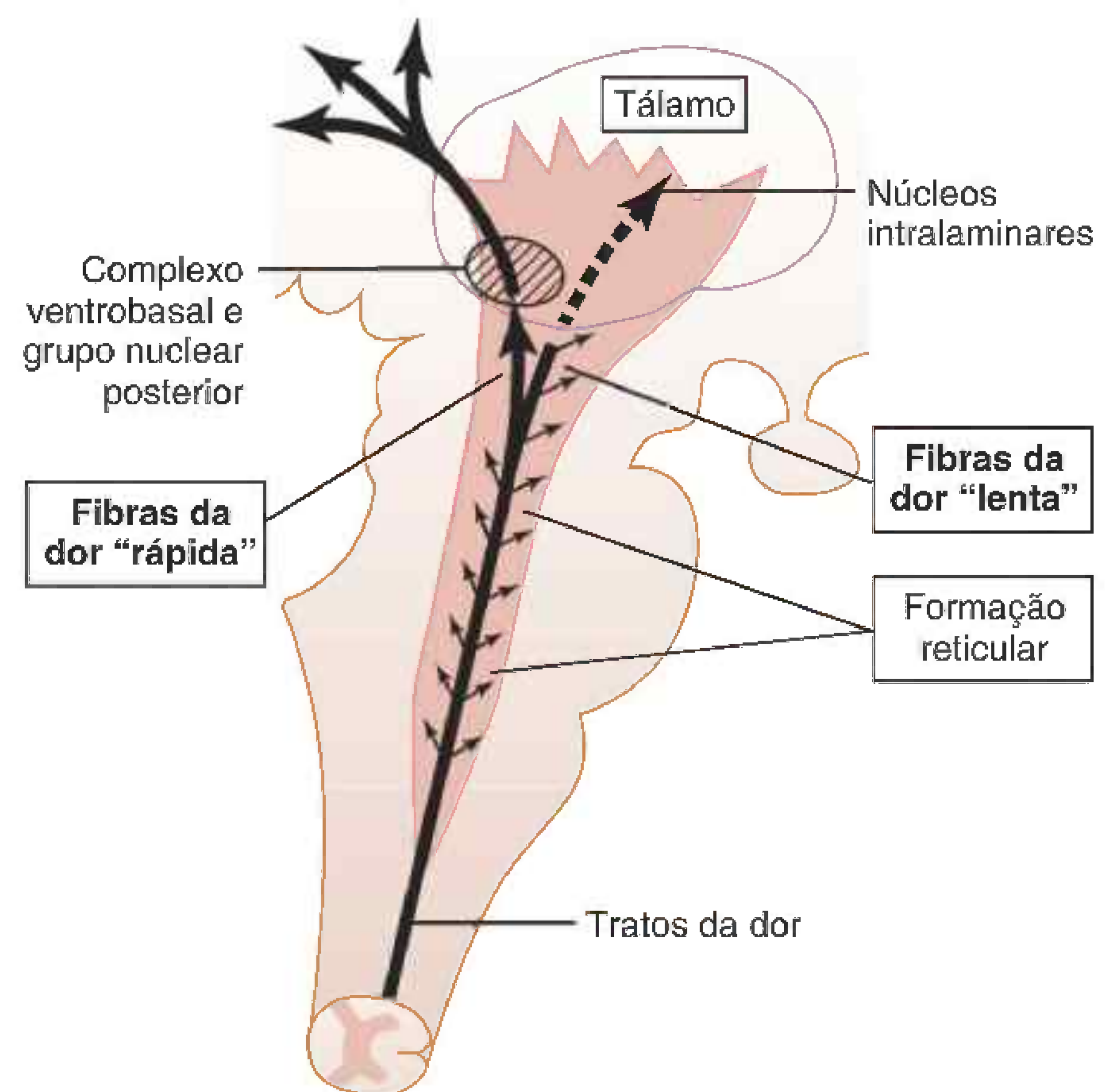



**Figura 48-3** A transmissão dos sinais de dor para o tronco cerebral, tálamo e córtex cerebral por meio da *via da dor rápida* e da *via da dor lenta*.

**Glutamato, o Provável Neurotransmissor das Fibras Dolorosas Rápidas do Tipo Aδ.** Acredita-se que o *glutamato* seja a substância neurotransmissora secretada nas terminações nervosas para a dor do tipo Aδ da medula espinhal. Esse é um dos transmissores excitatórios mais amplamente utilizados no sistema nervoso central, em geral com duração de ação de apenas alguns milissegundos.

**Via Paleoespinotalâmica para a Transmissão da Dor Crônica Lenta.** A via paleoespinotalâmica é sistema muito mais antigo e transmite dor principalmente por fibras periféricas crônicas lentas do tipo C, apesar de transmitir alguns sinais das fibras do tipo Aδ também. Nessa via, as fibras periféricas terminam na medula espinhal quase inteiramente nas lâminas II e III dos cornos dorsais, que, em conjunto, são referidas como *substância gelatinosa*, conforme mostrado na Figura 48-2, pelas fibras da raiz dorsal do tipo C mais laterais. Em seguida, a maior parte dos sinais passa por um ou mais neurônios de fibra curta, dentro dos cornos dorsais propriamente ditos, antes de entrar principalmente na lâmina V, também no corno dorsal. Aí, os últimos neurônios da série dão origem a axônios longos que se unem, em sua maioria, às fibras da via de dor rápida, passando primeiro pela comissura anterior para o lado oposto da medula e depois para cima, em direção do encéfalo, pela via anterolateral.

**Substância P, o Provável Neurotransmissor (Dor Crônica Lenta) das Terminações Nervosas do Tipo C.** Pesquisas sugerem que os terminais de fibras para dor do tipo C que entram na medula espinhal liberam tanto o neurotransmissor glutamato como a substância P. O glutamato atua instantaneamente e persiste apenas por alguns milissegundos. A substância P é liberada muito mais lentamente, com sua concentração aumentando em período de segundos ou mesmo minutos. De fato, foi sugerido que a sensação "dupla" de dor, sentida após agulhada, resulte parcialmente do fato do neurotransmissor glutamato gerar sensação de dor rápida, enquanto o neurotransmissor substância P gera sensação mais duradoura. A despeito de detalhes ainda não conhecidos, parece claro que o glutamato é o neurotransmissor mais envolvido na transmissão da dor rápida para o sistema nervoso central, e a substância P está relacionada à dor crônica lenta.

**Projeção da Via Paleoespinotalâmica (Sinais Dolorosos Crônicos Lentos) para o Tronco Cerebral e o Tálamo.** A via paleoespinotalâmica crônica lenta termina de modo difuso no tronco cerebral, na grande área sombreada mostrada na Figura 48-3. Somente entre um décimo e um quarto das fibras ascende até o tálamo. A maioria das fibras termina em uma dentre três áreas: (1) nos *núcleos reticulares* do bulbo, da ponte e do mesencéfalo; (2) na *área tectal* do mesencéfalo profundamente até os colículos superior e inferior; ou (3) na *região cinzenta periaquedutal*, que circunda o aqueduto de Sylvius. Essas regiões basais do encéfalo parecem ser importantes para o tipo de sofrimento da dor pois animais cujos cérebros foram seccionados acima do mesencéfalo, para bloquear os sinais de dor que chegam ao cérebro, ainda demonstram evidências inegáveis de sofrimento quando qualquer parte do corpo é traumatizada. De áreas do tronco cerebral, vários neurônios de fibras curtas transmitem sinais ascendentes da dor pelos núcleos intralaminar e ventrolateral do tálamo e em direção de certas regiões do hipotálamo e outras regiões basais do encéfalo.

**Capacidade Muito Baixa do Sistema Nervoso de Localizar Precisamente a Fonte de Dor Transmitida pela Via Crônica Lenta.** A localização da dor transmitida pela via paleoespinotalâmica é imprecisa. Por exemplo, a dor crônica lenta em geral só pode ser localizada em uma parte principal do corpo, como no braço ou na perna mas, não em ponto específico do braço ou da perna. Isso se deve à conectividade multissináptica difusa dessa via. Isso explica porque os pacientes, em geral, têm sérias dificuldades de localizar a fonte de alguns tipos de dor crônica.

**Função da Formação Reticular, Tálamo e Córtex Cerebral na Avaliação da Dor.** A remoção completa das áreas somatossensoriais do córtex cerebral não destrói a capacidade do animal perceber a dor. Portanto, é provável que os impulsos dolorosos que cheguem à formação reticular do tronco cerebral, do tálamo e outras regiões inferiores do encéfalo causem percepção consciente de dor. Isso não significa que o córtex cerebral não tenha relação com a avaliação normal da dor; o estímulo elétrico das áreas somatossensoriais corticais faz com que o ser humano perceba dor leve em cerca de 3% dos pontos estimulados. Entretanto, acredita-se que o córtex desempenhe papel especialmente importante na interpretação da qualidade da dor, mesmo que a percepção da dor seja função principalmente dos centros inferiores.

**Capacidade Especial dos Sinais Dolorosos em Desencadear uma Excitabilidade Encefálica Geral.** A estimulação elétrica das *áreas reticulares do tronco cerebral* e dos *núcleos intralaminares do tálamo*, áreas onde terminam os sinais da dor lenta, tem forte efeito de alerta sobre a atividade neural de todo o encéfalo. De fato, essas duas áreas constituem parte do principal "sistema de alerta", que será discutido no Capítulo 59. Isso explica porque é quase impossível para a pessoa dormir nos casos de dor grave.

**Interrupção Cirúrgica das Vias Dolorosas.** Quando a pessoa apresenta dor grave e intratável (algumas vezes, resultante de câncer de disseminação rápida), é necessário aliviar a dor. Para isso, as vias neurais da dor podem ser cortadas em um entre vários pontos. Se a dor se localiza na parte inferior do corpo, a *cordotomia*, na região torácica da medula espinhal, em geral alivia a dor durante

algumas semanas ou meses. Para isso, a medula espinhal, no lado oposto ao da dor, é parcialmente cortada em seu *quadrante anterolateral* para interromper a via sensorial anterolateral.

Entretanto, a cordotomia nem sempre é bem-sucedida no alívio da dor por dois motivos. Primeiro, muitas fibras dolorosas, da parte superior do corpo não cruzam para o lado oposto da medula espinhal, até que tenham atingido o encéfalo, de modo que a cordotomia não transecciona estas fibras. Segundo, a dor com frequência retorna vários meses depois, em parte, como resultado da sensibilização de outras vias que normalmente são muito fracas para serem eficientes (p. ex., vias esparsas na medula espinhal dorsolateral). Outro procedimento cirúrgico experimental para aliviar a dor é a cauterização de áreas dolorosas específicas nos núcleos intralaminares no tálamo, o que geralmente alivia os tipos de dor crônica, mantendo intacta a avaliação da dor "aguda", importante mecanismo protetor.

## Sistema de Supressão da Dor ("Analgesia") no Encéfalo e na Medula Espinhal

O grau de reação da pessoa à dor varia muito. Isso resulta parcialmente da capacidade do próprio encéfalo de suprimir as aferências de sinais dolorosos para o sistema nervoso, pela ativação do sistema de controle de dor, chamado *sistema da analgesia*.

O sistema da analgesia é mostrado na Figura 48-4. Ele consiste em três grandes componentes: (1) as áreas *periventricular e da substância cinzenta periaquedutal* do mesencéfalo e região superior da ponte que circundam o aqueduto de Sylvius e porções do terceiro e do quarto ventrículo. Os neurônios dessas áreas enviam sinais para (2) *o núcleo magno da rafe*, delgado núcleo da linha média, localizado nas regiões inferior da ponte e superior do bulbo, e o *núcleo reticular paragigantocelular*, localizado lateralmente no bulbo. Desses núcleos, os sinais de segunda ordem são transmitidos pelas colunas dorsolaterais da medula espinhal, para (3) o *complexo inibitório da dor localizado nos cornos dorsais da medula espinhal*. Nesse ponto, os sinais de analgesia podem bloquear a dor antes dela ser transmitida para o encéfalo.

A estimulação elétrica, tanto na área cinzenta periaquedutal, quanto no núcleo magno da rafe, pode suprimir muitos sinais de dor fortes que entram pelas raízes espinhais dorsais. Além disso, a estimulação de áreas encefálicas, ainda mais altas, que excitam a substância cinzenta periaquedutal, também pode suprimir a dor. Algumas dessas áreas são (1) os *núcleos periventriculares do hipotálamo*, localizados na região adjacente ao terceiro ventrículo, e (2) em menor grau, o *fascículo prosencefálico medial*, também no hipotálamo.

Vários neurotransmissores estão envolvidos no sistema da analgesia; em especial, destacam-se a *encefalina* e a *serotonina*. Muitas fibras nervosas, derivadas

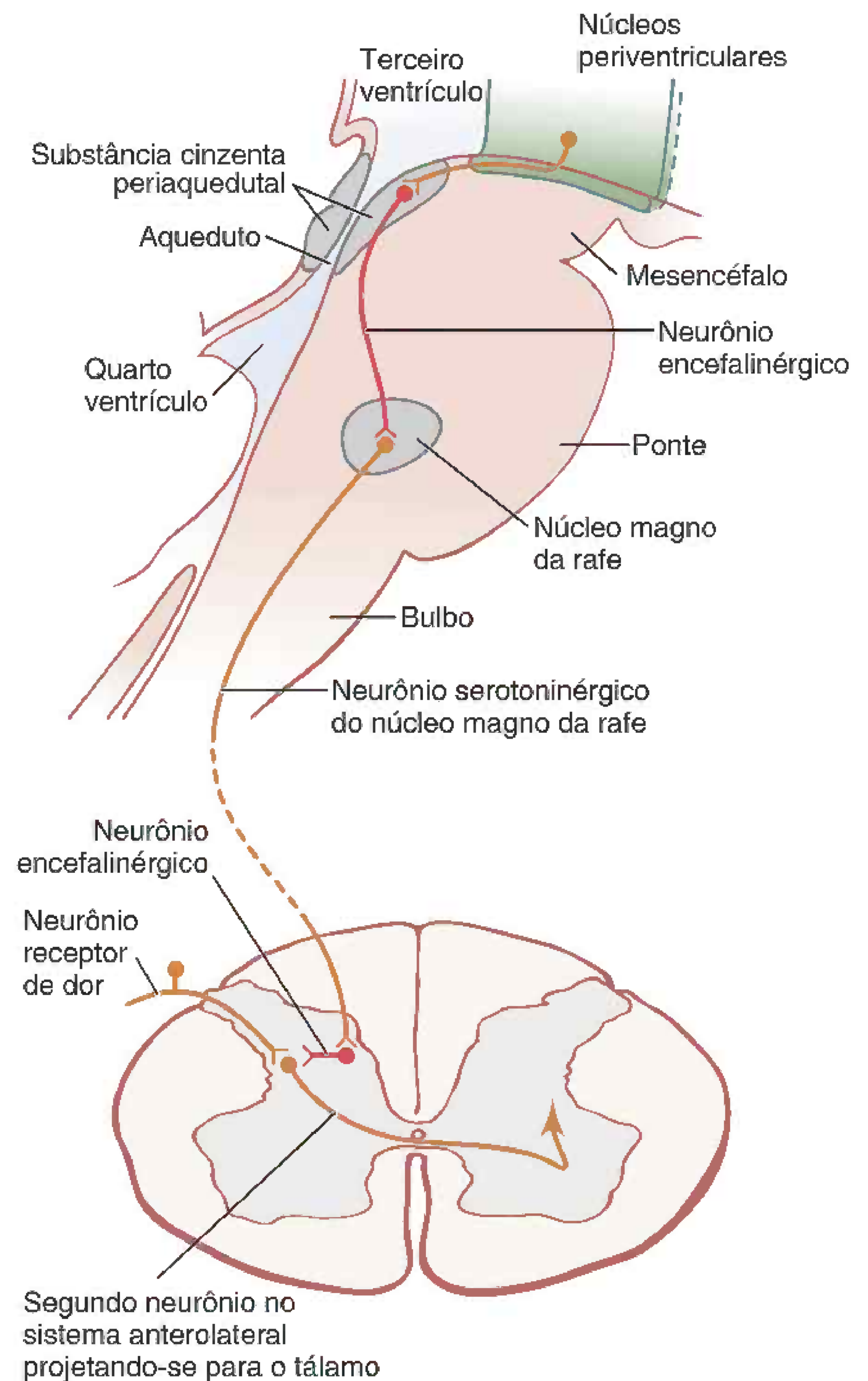



**Figura 48-4** Sistema da analgesia encefálico e espinhal, mostrando (1) a inibição dos sinais dolorosos aferentes a nível medular e (2) a presença de ***neurônios secretores de encefalina*** que suprimem os sinais de dor, tanto na medula espinhal, como no tronco cerebral.

dos núcleos periventriculares e da substância cinzenta periaquedutal, secretam encefalina por suas terminações. Assim, como mostrado na Figura 48-4, as terminações de várias fibras, no núcleo magno da rafe, liberam encefalina quando estimuladas.

As fibras que se originam nessa área enviam sinais aos cornos dorsais da medula espinhal para a secreção de serotonina em suas terminações. A serotonina faz com que os neurônios locais da medula também secretem encefalina. Acredita-se que a encefalina cause as *inibições pré-sináptica* e *pós-sináptica* das fibras de dor, os aferentes dos tipos C e Aδ, em suas sinapses nos cornos dorsais.

Assim, o sistema da analgesia pode bloquear os sinais dolorosos, no ponto de entrada inicial para a medula espinhal. De fato, ele também pode bloquear muitos reflexos locais da medula espinhal que resultem de sinais dolorosos, especialmente os reflexos de retirada, descritos no Capítulo 54.

## Sistema Opioide Encefálico — Endorfinas e Encefalinas

Há mais de 40 anos, foi descoberto que a injeção de diminutas quantidades de morfina, tanto no núcleo periventricular, ao redor do terceiro ventrículo, quanto na substância cinzenta periaquedutal do tronco cerebral, causa grau extremo de analgesia. Em estudos subsequentes, observou-se que agentes semelhantes à morfina, principalmente os opioides, também atuam em vários outros pontos do sistema da analgesia, incluindo os cornos dorsais da medula espinhal. Como muitos fármacos que alteram a excitabilidade dos neurônios o fazem pela ação sobre os receptores sinápticos, foi considerado que os "receptores para morfina" do sistema da analgesia deveriam ser os receptores para algum tipo de neurotransmissor semelhante à morfina que fosse naturalmente secretado pelo sistema nervoso. Portanto, extensa pesquisa foi realizada à procura do opioide natural do sistema nervoso. Aproximadamente, uma dúzia dessas substâncias opioides é encontrada em diferentes pontos do sistema nervoso; todas elas são produtos da degradação de três grandes moléculas proteicas: *pró-opiomelanocortina*, *proencefalina* e *prodinorfina*. Entre as mais importantes dessas substâncias opioides estão a *β-endorfina*, a *metencefalina*, a *leuencefalina* e a *dinorfina*.

As duas encefalinas são encontradas no tronco cerebral e na medula espinhal, nas porções do sistema da analgesia descrito acima, e a β-endorfina está presente tanto no hipotálamo como na hipófise. A dinorfina se encontra principalmente nas mesmas regiões em que ocorrem as encefalinas, mas em quantidades muito menores.

Assim, apesar de os detalhes sutis do sistema opioide do cérebro ainda não serem compreendidos, a *ativação do sistema da analgesia*, pelos sinais neurais que entram na substância cinzenta periaquedutal e na área periventricular, ou a *inativação das vias da dor* por fármacos semelhantes à morfina podem suprimir, quase que totalmente, muitos sinais dolorosos provenientes dos nervos periféricos.

### Inibição da Transmissão da Dor por Sinais Sensoriais Táteis Simultâneos

Outro evento importante na saga do controle da dor foi a descoberta de que a estimulação das grandes fibras sensoriais do tipo Aβ originada nos receptores táteis periféricos pode reduzir a transmissão dos sinais da dor originados da mesma área corporal. Isso presumivelmente resulta da inibição lateral local na medula espinhal. Esse fato explica porque manobras simples, como a massagem da pele próxima às áreas dolorosas, em geral, são eficazes no alívio da dor. E, com muita probabilidade, também explica porque linimentos geralmente são utilizados para aliviar a dor.

Esse mecanismo e a excitação psicogênica simultânea do sistema da analgesia central provavelmente também são a base do alívio da dor obtido pela *acupuntura*.

### Tratamento da Dor por Estimulação Elétrica

Vários procedimentos clínicos foram desenvolvidos para a supressão da dor por meio da estimulação elétrica. Eletródios estimuladores são colocados em áreas selecionadas da pele ou, ocasionalmente, implantados sobre a medula espinhal, supostos estimulantes das colunas sensoriais dorsais.

Em alguns pacientes, eletródios podem ser colocados, estereotaxicamente, em núcleos intralaminares do tálamo apropriados ou nas áreas periventricular ou periaquedutal do diencéfalo. O paciente pode controlar pessoalmente o grau de estimulação. Alívio enorme já foi registrado em alguns casos. Além disso, foi registrado que o alívio da dor pode durar até 24 horas, após somente alguns minutos de estímulo.

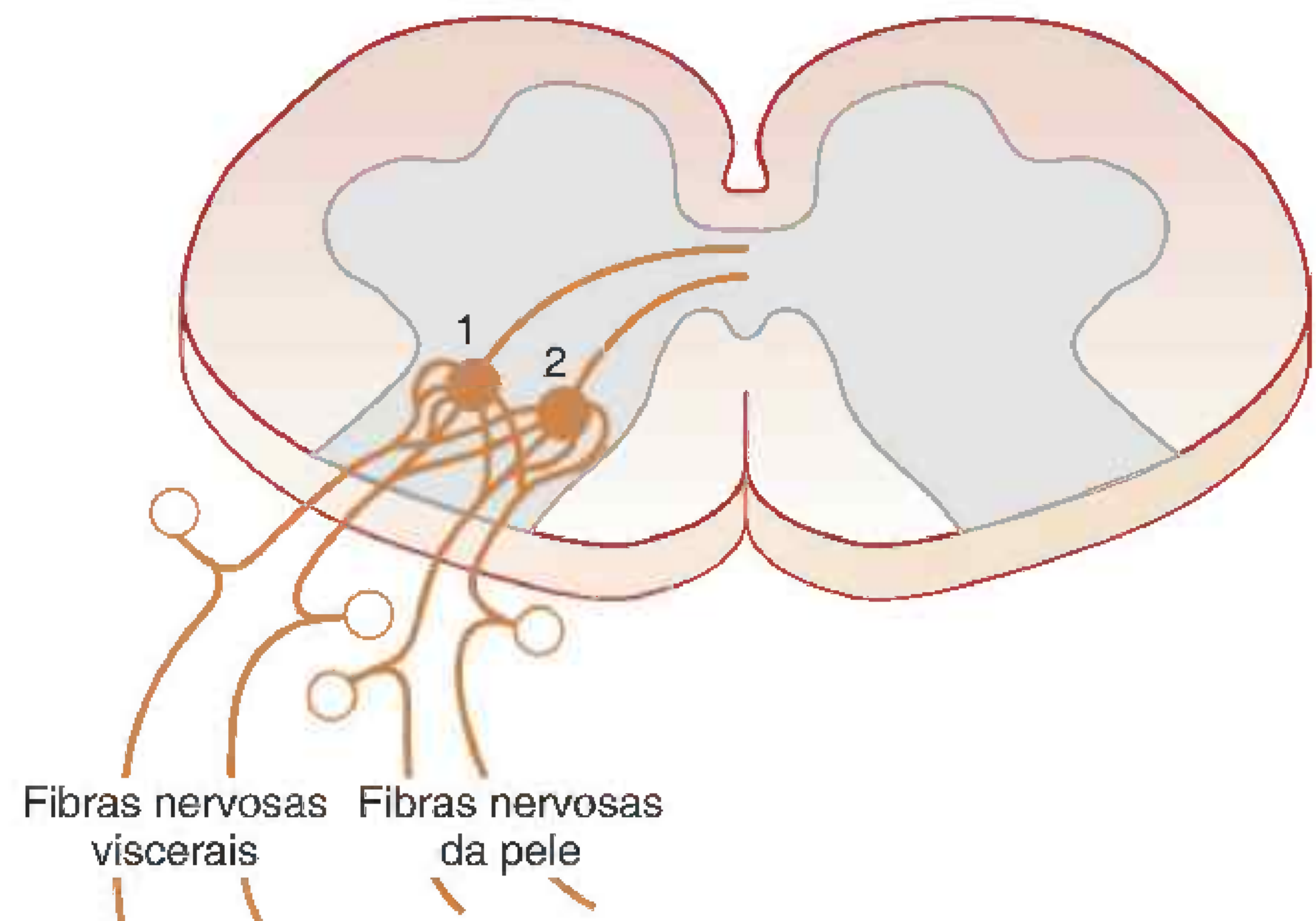



**Figura 48-5** Mecanismo da dor referida e hiperalgesia referida.

## Dor Referida

Frequentemente, a pessoa sente dor em parte do corpo que fica distante do tecido causador da dor. Essa é a chamada *dor referida*. Por exemplo, a dor em órgãos viscerais geralmente é referida à área na superfície do corpo. O conhecimento dos diferentes tipos de dor referida é importante para o diagnóstico clínico pois em várias doenças viscerais o único sinal clínico é a dor referida.

**Mecanismo da Dor Referida.** A Figura 48-5 mostra o provável mecanismo por meio do qual grande parte da dor é referida. Na figura, ramos das fibras para a dor visceral fazem sinapse na medula espinhal, nos mesmos neurônios de segunda ordem (1 e 2) que recebem os sinais dolorosos da pele. Quando as fibras viscerais para a dor são estimuladas, os sinais dolorosos das vísceras são conduzidos pelo menos por alguns dos mesmos neurônios que conduzem os sinais dolorosos da pele, e a pessoa tem a sensação de que as sensações se originam na pele propriamente dita.

### Dor Visceral

A dor originada das diferentes vísceras do abdome e do tórax é um dos poucos critérios que podem ser utilizados para o diagnóstico de inflamação visceral, doença visceral

infecciosa e outros males viscerais. Geralmente, as vísceras têm receptores sensoriais exclusivos para a dor. Além disso, a dor visceral difere da dor superficial em vários aspectos importantes.

Uma das diferenças mais importantes entre a dor superficial e a dor visceral é que os danos viscerais muito localizados só raramente causam dor grave. Por exemplo, cirurgião pode dividir as alças intestinais em duas partes em paciente consciente, sem causar dor significativa. Inversamente, qualquer estímulo que cause *estimulação difusa das terminações nervosas para a dor* na víscera causa dor que pode ser grave. Por exemplo, a isquemia, causada pela oclusão do suprimento sanguíneo para grande área dos intestinos, estimula várias fibras dolorosas difusas ao mesmo tempo, podendo resultar em dor extrema.

### Causas da Dor Visceral Verdadeira

Qualquer estímulo que excite as terminações nervosas para a dor, em áreas difusas das vísceras, pode causar dor visceral. Esses estímulos incluem isquemia do tecido visceral, lesão química das superfícies das vísceras, espasmo da musculatura lisa de víscera oca, distensão excessiva de víscera oca e distensão do tecido conjuntivo que circunda ou é localizado na víscera. Essencialmente, qualquer dor que se origine nas cavidades torácica ou abdominal é transmitida pelas fibras delgadas do tipo C e, portanto, só podem transmitir o tipo crônico-persistente de dor.

**Isquemia.** A isquemia causa dor visceral da mesma forma que causa dor em outros tecidos, presumivelmente, devido à formação de produtos finais metabólicos ácidos ou produtos degenerativos dos tecidos como a bradicinina, enzimas proteolíticas ou outras que estimulem as terminações nervosas para dor.

**Estímulos Químicos.** Algumas vezes, substâncias nocivas escapam do trato gastrointestinal para a cavidade peritoneal. Por exemplo, o suco gástrico ácido proteolítico pode escapar por úlcera gástrica ou duodenal perfurada. Esse suco causa digestão disseminada do peritônio visceral, estimulando amplas áreas de fibras dolorosas. A dor geralmente é excruciante e grave.

**Espasmo de Víscera Oca.** O espasmo de porção da alça intestinal, da vesícula biliar, do ducto biliar, do ureter ou de qualquer outra víscera oca pode causar dor, possivelmente, pela estimulação mecânica das terminações nervosas da dor. Ou o espasmo pode causar diminuição do fluxo sanguíneo para o músculo, combinado com o aumento das necessidades metabólicas do músculo para nutrientes, causando dor grave.

Em geral, a dor de víscera espástica ocorre na forma de *cólicas*, com a dor chegando a alto grau de gravidade e depois diminuindo. Esse processo continua de modo intermitente, uma vez a cada poucos minutos. Os ciclos intermitentes resultam de períodos de contração da musculatura lisa. Por exemplo, a cólica ocorre toda vez que a onda peristáltica percorre a alça intestinal excessivamente excitável. Essa dor do tipo cólica frequentemente ocorre na apendicite, gastroenterite, constipação, menstruação, parto, doenças da vesícula biliar ou obstrução ureteral.

**Distensão Excessiva de Víscera Oca.** O preenchimento excessivo de víscera oca também pode resultar em dor, presumivelmente, devido à distensão excessiva dos tecidos propriamente ditos. A distensão excessiva também pode interromper os vasos sanguíneos que circundam a víscera ou que passam por sua parede, talvez promovendo dor isquêmica.

**Vísceras Insensíveis.** Poucas áreas viscerais são quase completamente insensíveis à dor de qualquer tipo. Elas incluem o parênquima do fígado e os alvéolos pulmonares. Por sua vez, a *cápsula* hepática é extremamente sensível tanto ao trauma direto quanto à sua distensão, e os *ductos biliares* também são sensíveis à dor. Nos pulmões, embora os alvéolos sejam insensíveis, tanto os *brônquios*, como a *pleura parietal* são bastante sensíveis à dor.

### "Dor Parietal" Causada por Doença Visceral

Quando a doença afeta a víscera, o processo doloroso geralmente se dissemina para o peritônio, a pleura ou o pericárdio parietal. Essas superfícies parietais, como a pele, são supridas com extensa inervação dolorosa, originada nos nervos espinhais periféricos. Portanto, a dor da parede parietal sobre a víscera é frequentemente aguda. Exemplo pode enfatizar a diferença entre essa dor e a dor visceral verdadeira: incisão do peritônio *parietal* é muito dolorosa, enquanto incisão similar do peritônio visceral ou da parede intestinal pode não ser muito dolorosa ou até mesmo ser indolor.

### Localização da Dor Visceral — Vias de Transmissão da Dor "Visceral" e da Dor "Parietal"

A dor oriunda de diferentes vísceras frequentemente é difícil de localizar, por inúmeras razões. Primeiro, o sistema nervoso do paciente não reconhece de experiência anterior, a existência dos diferentes órgãos internos; portanto, qualquer dor que se origine internamente pode apenas ser localizada com imprecisão. Segundo, as sensações do abdome e do tórax são transmitidas por meio das duas vias para o sistema nervoso central — a *via visceral verdadeira* e a *via parietal.* A dor visceral verdadeira é transmitida pelas fibras sensoriais para dor, nos feixes nervosos autônomos, e as sensações são *referidas* para as áreas da superfície do corpo, geralmente longe do órgão doloroso. Inversamente, as sensações parietais são conduzidas *diretamente* para os nervos espinhais locais do peritônio parietal, da pleura ou do pericárdio, e essas sensações geralmente se *localizam diretamente sobre a área dolorosa.*

**Localização da Dor Referida Transmitida através de Vias Viscerais.** Quando a dor visceral é referida para a superfície do corpo, a pessoa, em geral, a localiza no segmento dermatômico de origem do órgão visceral no embrião, e não necessariamente no local atual do órgão visceral. Por exemplo, o coração se origina do dermátomo do pescoço e da região superior do tórax, assim as fibras para a dor visceral do coração cursam de forma ascendente ao longo dos nervos simpáticos sensoriais e entram na medula espinhal entre os segmentos C-3 e T-5. Portanto, como mostrado na Figura 48-6, a dor cardíaca é referida ao lado do pescoço, sobre o ombro, sobre os músculos peitorais, ao longo do braço e na área subesternal da região superior do tórax. Essas são as áreas da superfície corporal que enviam suas próprias fibras nervosas somatossensoriais para os segmentos C-3 a T-5 da medula espinhal. Geralmente, a dor se localiza no lado esquerdo, porque o lado esquerdo do coração está envolvido com maior frequência na doença coronariana.

O estômago se origina, aproximadamente, entre o sétimo e o nono segmento torácico do embrião. Portanto, a dor do

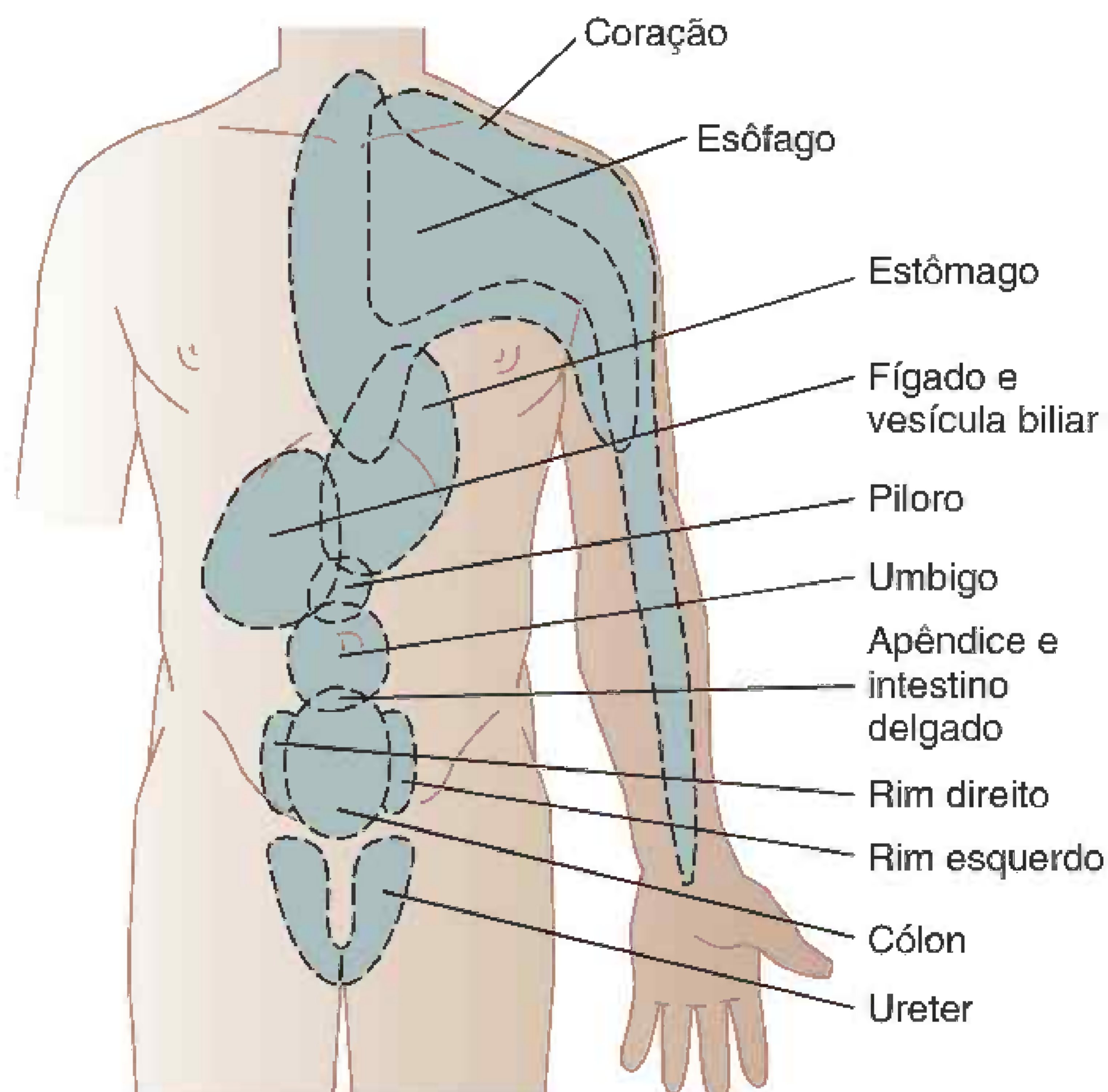



**Figura 48-6** Áreas de superfície da dor referida, oriunda de diferentes órgãos viscerais.

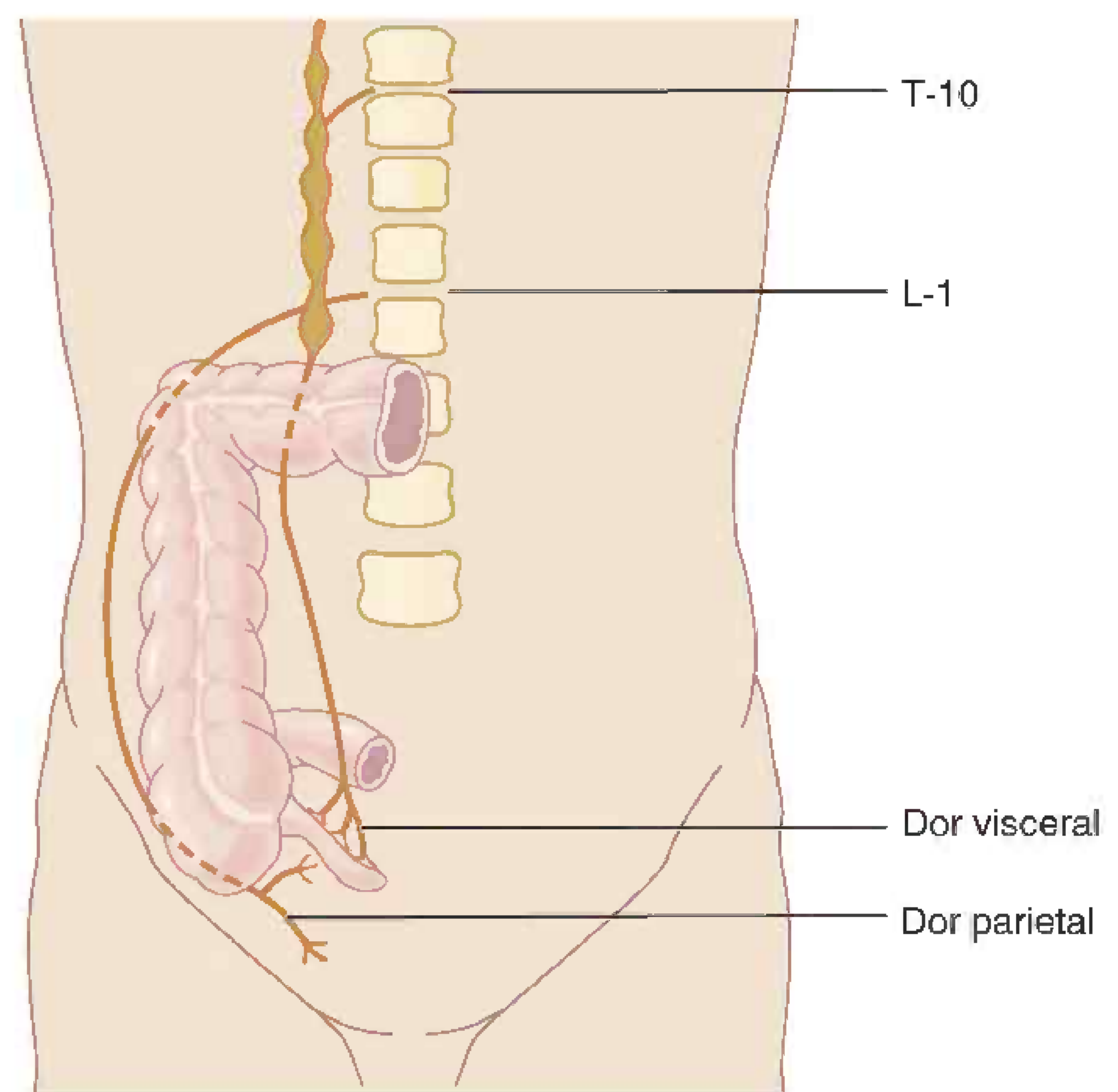



**Figura 48-7** Transmissão visceral e parietal dos sinais dolorosos oriundos do apêndice.

estômago é referida ao epigástrio anterior acima do umbigo, que é a área de superfície do corpo suprida pelos segmentos torácicos de sete a nove. A Figura 48-6 mostra várias outras áreas de superfície em que a dor visceral de outros órgãos é referida, representando em geral as áreas no embrião, das quais os respectivos órgãos se originaram.

Via Parietal para a Transmissão da Dor Abdominal e Torácica. A dor oriunda de vísceras frequentemente se localiza em duas áreas na superfície do corpo ao mesmo tempo, por causa da dupla transmissão da dor pela via visceral referida e a via parietal direta. Dessa forma, a Figura 48-7 mostra a dupla transmissão oriunda de apêndice inflamado. Os impulsos dolorosos passam inicialmente do apêndice por fibras dolorosas viscerais, localizadas nos fascículos nervosos simpáticos, seguindo para a medula espinhal ao nível de T-10 ou T-11; essa dor é referida para área ao redor do umbigo e é do tipo persistente e espasmódica. Os impulsos dolorosos, geralmente, se originam no peritônio parietal, onde o apêndice inflamado toca ou está aderido à parede abdominal. Eles causam dor do tipo pontual diretamente sobre o peritônio irritado, no quadrante inferior direito do abdome.

## Algumas Anormalidades Clínicas da Dor e Outras Sensações Somáticas

### Hiperalgesia

A via nervosa para a dor algumas vezes se torna excessivamente excitável; essa hiperexcitação leva à *hiperalgesia* que significa hipersensibilidade à dor. As causas possíveis da hiperalgesia são (1) sensibilidade excessiva dos receptores propriamente ditos para dor que é chamada *hiperalgesia primária*, e (2) facilitação da transmissão sensorial, que é chamada *hiperalgesia secundária*.

Exemplo de hiperalgesia primária é a sensibilidade extrema da pele queimada pelo sol que resulta da sensibilização das terminações dolorosas da pele, pelos produtos liberados pelos tecidos que foram queimados — talvez histamina, prostaglandinas ou outros. A hiperalgesia secundária frequentemente resulta de lesões na medula espinhal ou no tálamo. Várias dessas lesões serão discutidas nas seções subsequentes.

### Herpes-Zóster (Cobreiro)

Ocasionalmente, o *herpes-vírus* infecta um gânglio da raiz dorsal. Isso causa dor forte no segmento dermatômico suprido pelo gânglio, desencadeando tipo de dor segmentar que circunda em faixa o hemicorpo. A doença é chamada *herpes-zóster* ou "cobreiro", devido às erupções cutâneas que geralmente surgem.

A causa da dor presumivelmente é a infecção pelo vírus dos neurônios para dor no gânglio da raiz dorsal. Além de causar dor, o vírus é conduzido pelo fluxo citoplasmático neuronal pelos axônios periféricos até suas origens cutâneas. Aí, o vírus produz exantema que forma vesículas em poucos dias, e todos esses fenômenos ocorrem dentro da área dermatomérica suprida pela raiz dorsal infectada.

### Tique Doloroso

Ocasionalmente dor lancinante ocorre, em algumas pessoas, em um dos lados da face, na área de distribuição sensorial (ou parte da área) do quinto ou do nono nervo craniano; esse fenômeno é chamado *tique doloroso* (ou *neuralgia do trigêmeo* ou *neuralgia do glossofaríngeo*). A dor é semelhante a súbitos choques elétricos e pode aparecer durante apenas alguns segundos por vez ou ser quase contínua. Em geral, é desencadeada por áreas disparadoras excessivamente sensíveis na superfície da face, na boca ou na orofaringe — quase sempre por meio de estímulo mecanorreceptor em vez de por estímulo doloroso. Por exemplo, quando o paciente deglute um bolo alimentar e o alimento toca a tonsila, isso pode desencadear dor grave e lancinante na porção mandibular do quinto nervo.

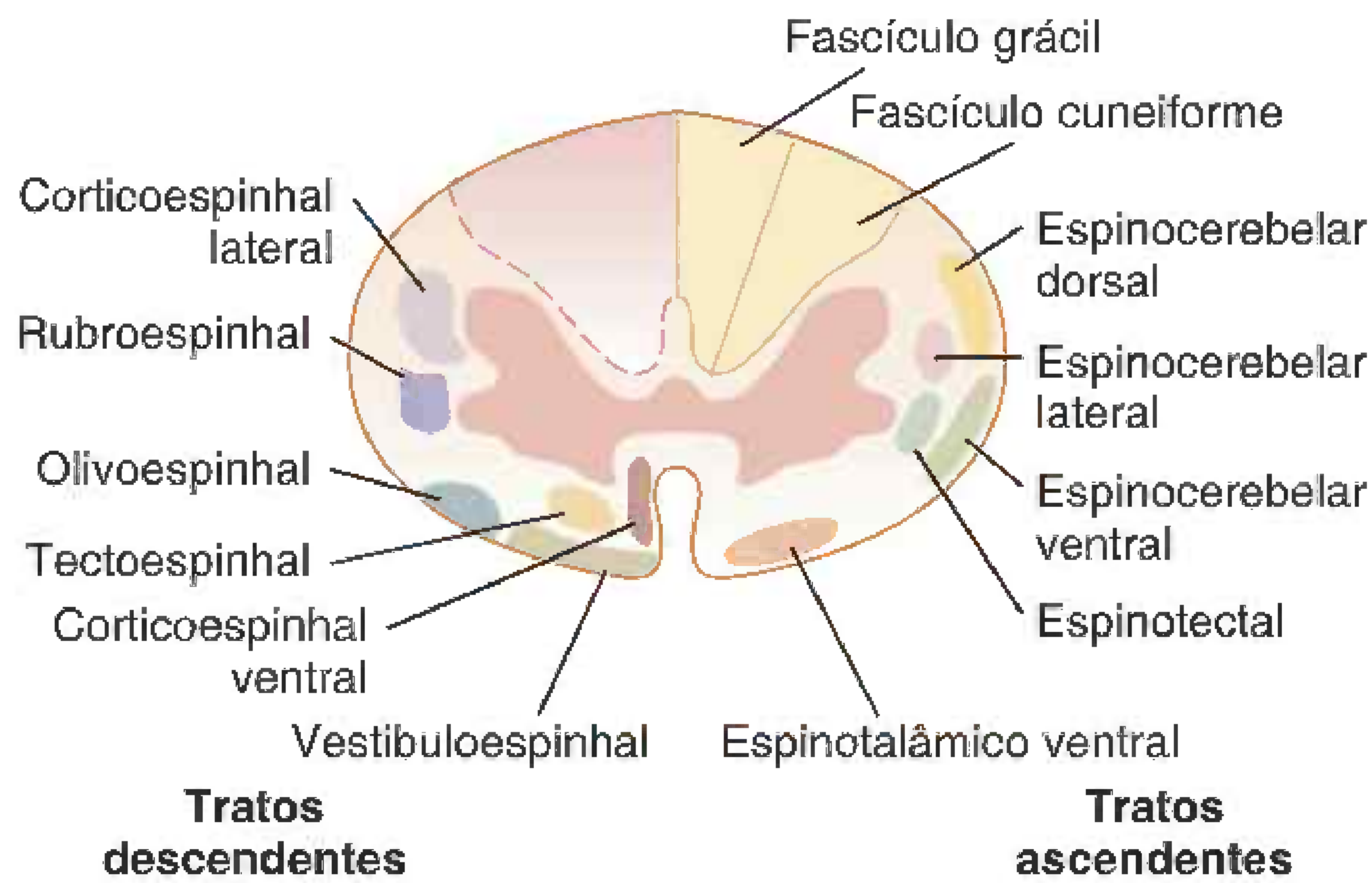



**Figura 48-8** Secção transversal da medula espinhal, mostrando os principais tratos ascendentes no lado direito e os principais tratos descendentes no lado esquerdo.

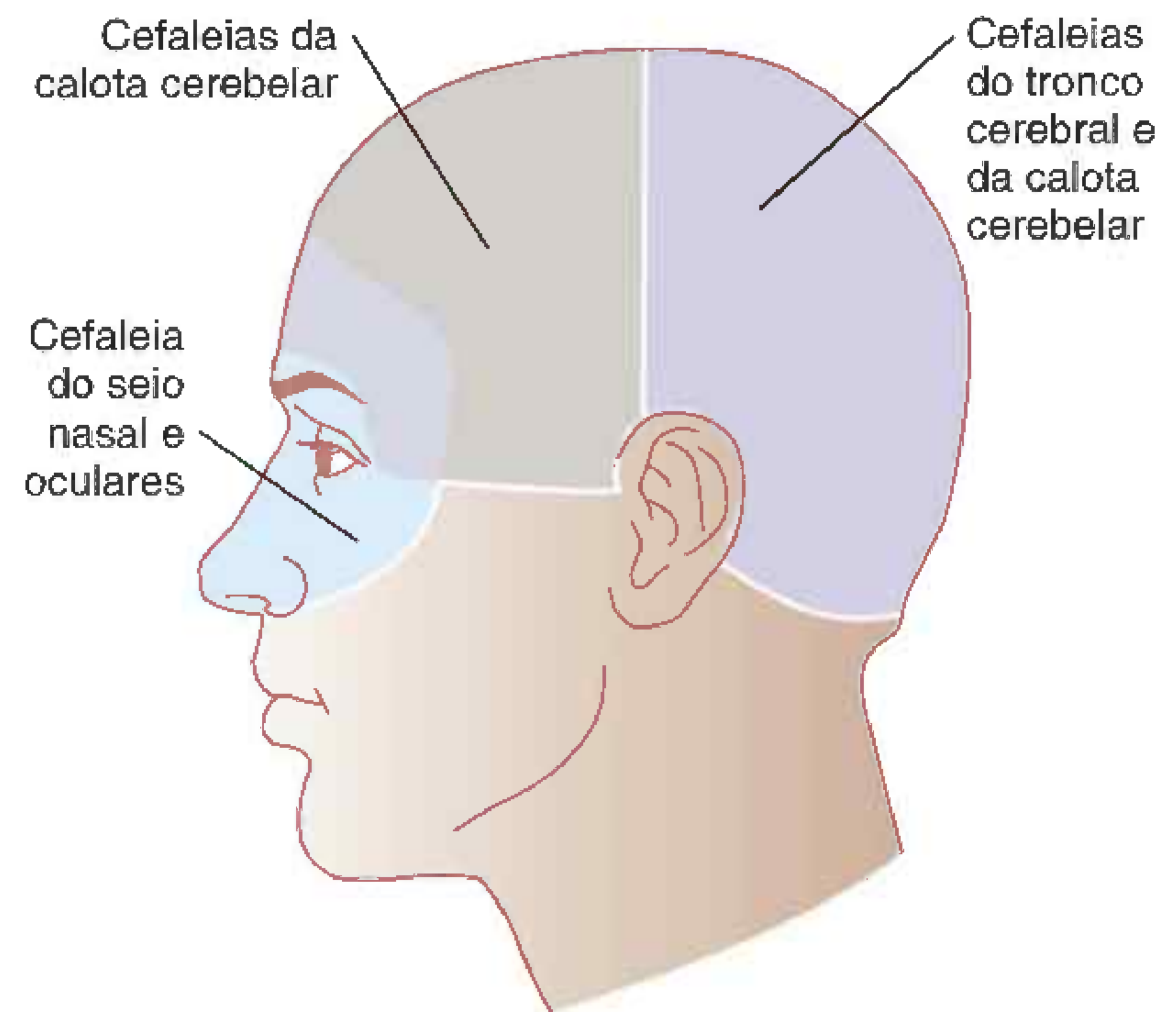



**Figura 48-9** Áreas de cefaleias resultantes de diferentes causas.

A dor do tique doloroso geralmente pode ser bloqueada pelo corte cirúrgico do nervo periférico que inerva a área hipersensível. A porção sensorial do quinto nervo, em geral, é seccionada imediatamente após entrar no crânio, onde as raízes motoras e sensoriais do quinto nervo se separam, de modo que as porções motoras que são necessárias para vários movimentos da mandíbula podem ser preservadas enquanto os elementos sensoriais são destruídos. Essa operação deixa o lado da face anestesiado, o que pode ser incômodo. Além disso, algumas vezes a cirurgia é malsucedida, indicando que a lesão que causa a dor pode estar localizada no núcleo sensorial do tronco cerebral e não nos nervos periféricos.

### Síndrome de Brown-Séquard

Se a medula espinhal for completamente transeccionada, todas as sensações e funções motoras distais ao segmento da transecção serão bloqueadas, mas, se a medula espinhal for seccionada em apenas um dos lados, ocorrerá a *síndrome de Brown-Séquard*. Os efeitos dessa transecção podem ser previstos conhecendo-se os tratos de fibras medulares mostrados na Figura 48-8. Todas as funções motoras são bloqueadas no lado da transecção em todos os segmentos abaixo do nível da transecção. Algumas modalidades de sensação são perdidas no lado transeccionado, e outras são perdidas no lado oposto. As sensações de dor, calor e frio — sensações transmitidas pela via espinotalâmica — são perdidas *no lado oposto do corpo* em todos os dermátomos que se localizam dois a seis segmentos abaixo do nível da transecção. Ao contrário, as sensações transmitidas somente nas colunas dorsal e dorsolateral — sensações de posição e cinestésicas, sensação de vibração, localização discreta e discriminação de dois pontos — são perdidas *no lado da transecção* em todos os dermátomos abaixo do nível da transecção. O "tato fino" discreto fica prejudicado no lado da transecção, porque a principal via para a transmissão desse tipo de tato, a coluna dorsal, é transeccionada, ou seja, as fibras da via da coluna dorsal não cruzam para o lado oposto até que atinjam o bulbo. O "tato grosseiro", que é mal localizado, ainda persiste por causa da transmissão parcial pelo trato espinotalâmico do lado oposto.

## Cefaleia

As cefaleias são tipo de dor referida para a superfície da cabeça a partir de suas estruturas profundas. Algumas cefaleias resultam de estímulos dolorosos provenientes de dentro do crânio, enquanto outras resultam de dores que se originam fora do crânio, como nos seios nasais.

### Cefaleia de Origem Intracraniana

**Áreas Sensíveis à Dor na Calota Craniana.** Os tecidos encefálicos propriamente ditos são quase insensíveis à dor. Mesmo o corte ou a estimulação elétrica de áreas sensoriais do córtex cerebral apenas ocasionalmente causam dor; em vez disso, essa estimulação causa tipos incômodos de parestesias na área do corpo representada pela porção do córtex estimulado. Portanto, é provável que a principal causa da cefaleia não seja a lesão de região encefálica propriamente dita.

Ao contrário, a *distensão dos seios venosos, em torno do encéfalo, lesões do tentório* ou a *distensão da dura, na base do encéfalo*, podem causar dor intensa que é reconhecida como cefaleia. Além disso, quase todos os tipos de estímulos traumatizantes, esmagamento ou distensão dos *vasos sanguíneos das meninges* podem causar cefaleia. Estrutura especialmente sensível é a artéria meníngea média, e os neurocirurgiões são cuidadosos em anestesiar esta artéria, especialmente durante cirurgias cerebrais sob anestesia local.

**Áreas da Cabeça onde a Cefaleia Intracraniana É Referida.** A estimulação dos receptores para dor, na calota craniana, acima do tentório, incluindo a superfície superior do tentório propriamente dito, desencadeia impulsos dolorosos na porção cerebral do quinto nervo e, portanto, causa cefaleia referida à metade frontal da cabeça, nas áreas da superfície supridas por essa porção somatossensorial do quinto nervo craniano, como mostrado na Figura 48-9.

Inversamente, os impulsos dolorosos oriundos da região abaixo do tentório entram no sistema nervoso central, principalmente pelos nervos glossofaríngeo, vago e segundo nervo cervical que também suprem o couro cabeludo acima, atrás e abaixo da orelha. O estímulo doloroso subtentorial causa "cefaleia occipital", referida à parte posterior da cabeça.

Tipos de Cefaleia Intracraniana

**Cefaleia da Meningite.** Uma das mais graves cefaleias é a que resulta da meningite que causa a inflamação de todas as meninges, incluindo as áreas sensoriais da dura e em torno dos seios venosos. Este dano intenso pode causar dor extrema, referida sobre toda a cabeça.

**Cefaleia Causada por Baixa Pressão do Líquido Cefalorraquidiano.** A remoção de apenas 20 mililitros de líquido do canal espinhal, particularmente se a pessoa permanecer em pé, em geral causa intensa cefaleia intracraniana. A remoção dessa quantidade de líquido remove parte da flutuação do encéfalo que normalmente é proporcionada pelo líquido cefalorraquidiano. O peso do encéfalo distende e distorce as diversas superfícies durais, consequentemente desencadeando a dor que causa a cefaleia.

**Enxaqueca.** A enxaqueca é tipo especial de cefaleia que pode ser consequência de fenômenos vasculares anormais, embora o mecanismo exato seja desconhecido. As enxaquecas, em geral, começam com várias sensações prodrômicas, como náusea, perda da visão de parte do campo visual, aura visual e outros tipos de alucinações sensoriais. Geralmente, os sintomas prodrômicos começam entre 30 minutos a 1 hora antes do início da enxaqueca. Qualquer teoria que explique a enxaqueca também deve explicar os sintomas prodrômicos.

Uma teoria é que emoções ou tensões prolongadas causem vasoespasmo reflexo de algumas artérias da cabeça, incluindo as artérias que suprem o encéfalo. Teoricamente, o vasoespasmo produz isquemia de porções do encéfalo, sendo responsável pelos sintomas prodrômicos. A seguir, como o resultado da intensa isquemia, algo acontece nas paredes vasculares, talvez a exaustão da contração da musculatura lisa, tornando os vasos sanguíneos flácidos e incapazes de manter o tônus vascular normal por 24 a 48 horas. A pressão arterial nos vasos faz com que eles se dilatem e pulsem intensamente, sendo postulado que a distensão excessiva das paredes das artérias — incluindo algumas artérias extracranianas, como a artéria temporal — causa a real dor da enxaqueca. Outras teorias da causa das enxaquecas incluem a depressão cortical disseminada, anormalidades psicológicas e vasoespasmo, causado pelo excesso de potássio local no líquido extracelular encefálico.

Pode haver predisposição genética para a enxaqueca, pois histórico familiar positivo para a enxaqueca é relatado entre 65% e 90% dos casos. A enxaqueca também ocorre duas vezes mais em mulheres do que em homens.

**Cefaleia Alcoólica.** Já experimentada por muitas pessoas, essa cefaleia com frequência se segue ao consumo excessivo de álcool. É provável que o álcool, devido a seus efeitos tóxicos sobre os tecidos, irrite diretamente as meninges e cause dor intracraniana. A desidratação pode ter seu papel na "ressaca" que segue o excesso de álcool; a hidratação em geral atenua, mas não acaba com a dor de cabeça e outros sintomas da ressaca.

**Tipos de Cefaleia Extracraniana**

Cefaleias Resultantes de Espasmo Muscular. A tensão emocional geralmente faz com que muitos músculos da cabeça, especialmente os músculos ligados ao couro cabeludo e os músculos cervicais ligados ao osso occipital, fiquem espásticos, sendo postulado como uma das causas de cefaleia. A dor da espasticidade dos músculos da cabeça supostamente é referida às áreas sobrejacentes da cabeça e gera o mesmo tipo de cefaleia que as lesões intracranianas.

**Cefaleias Resultantes da Irritação Nasal e de Estruturas Nasais Acessórias.** As membranas mucosas do nariz e dos seios nasais são sensíveis à dor, mas não tão intensamente. Porém, a infecção ou outros processos irritativos, em áreas disseminadas das estruturas nasais, geralmente se somam e causam cefaleias que são referidas para trás dos olhos ou, no caso de infecção do seio frontal, nas superfícies frontais da testa e do couro cabeludo, como mostrado na Figura 48-9. Além disso, a dor oriunda dos seios inferiores, como os seios maxilares, pode ser sentida na face.

**Cefaleias Causadas por Distúrbios Visuais.** A dificuldade em focalizar uma imagem nitidamente pode causar contração excessiva dos músculos ciliares dos olhos, com o intuito de conseguir visão com nitidez. Embora esses músculos sejam extremamente pequenos, acredita-se que sua contração tônica possa causar a cefaleia retro-orbital. Ainda, as tentativas excessivas de focalização podem resultar em espasmo reflexo de vários músculos faciais e extraoculares, o que pode ser causa possível da cefaleia.

Segundo tipo de cefaleia, com origem nos olhos, ocorre quando estes são expostos à irradiação excessiva oriunda dos raios solares, especialmente a luz ultravioleta. Olhar para o sol ou para o arco de uma solda, mesmo durante alguns segundos, pode resultar em cefaleia que dura de 24 a 48 horas. A cefaleia algumas vezes resulta da irritação "actínica" da conjuntiva e a dor é referida para a superfície da cabeça ou para a região retro-orbital. Entretanto, a focalização de luz intensa de um arco de solda ou do sol sobre a retina também pode levar à sua queimadura, e esta pode ser a causa da cefaleia.

## Sensações Térmicas

### Receptores Térmicos e sua Excitação

O ser humano pode perceber diferentes graduações de frio e calor: *frio congelante, gelado, frio, indiferente, morno, quente* e *muito quente.*

As graduações térmicas são discriminadas por pelo menos três tipos de receptores sensoriais: receptores para frio, receptores para calor e receptores para dor. Os receptores para dor só são estimulados pelos graus extremos de calor ou de frio e, portanto, são responsáveis, junto com os receptores para frio e calor, pelas sensações de "frio congelante" e "calor extremo".

Os receptores para frio e para calor se localizam imediatamente abaixo da pele em *pontos* separados discretos. Na maioria das áreas do corpo, existem entre três e 10 vezes mais pontos para frio que pontos para calor; o número dos pontos para frio, nas diferentes áreas do corpo, varia de 15 a 25 por centímetro quadrado nos lábios, de três a cinco por centímetro quadrado nos dedos da mão, a menos de um ponto por centímetro quadrado em algumas amplas áreas da superfície do tronco.

A existência de terminações nervosas distintas para o calor foi demonstrada por testes psicológicos, mas estas ainda não foram identificadas histologicamente. Supõe-se

que sejam terminações nervosas livres, pois os sinais de calor são transmitidos principalmente pelas fibras nervosas do tipo C, com velocidades de transmissão de somente 0,4 a 2 m/s.

No entanto, já foi identificado o receptor definitivo para o frio. Ele é tipo especial de terminação nervosa mielinizada fina do tipo Aδ que se ramifica diversas vezes, com suas pontas fazendo protrusão para as superfícies inferiores das células epidérmicas basais. Os sinais são transmitidos desses receptores por meio de fibras nervosas do tipo Aδ com velocidades de aproximadamente 20 m/s. Acredita-se que algumas sensações de frio sejam também transmitidas por fibras nervosas do tipo C, o que sugere que algumas terminações nervosas livres também possam funcionar como receptores para o frio.

**Estimulação dos Receptores Térmicos — Sensações de Gelado, Frio, Indiferente, Morno e Quente.** A Figura 48-10 mostra os efeitos de diferentes temperaturas sobre as respostas dos quatro tipos de fibras nervosas: (1) a fibra para dor, estimulada pelo frio, (2) a fibra para o frio, (3) a fibra para o calor, e (4) a fibra para a dor, estimulada pelo calor. Observe, especificamente, que essas fibras respondem diferentemente a níveis distintos de temperatura. Por exemplo, na região *muito* fria, somente as fibras para dor-frio são estimuladas (se a pele esfria ainda mais, quase congelando ou realmente congelando, essas fibras não podem mais ser estimuladas). Conforme as temperaturas se elevam para +10° ou 15°C, os impulsos para dor-frio são interrompidos, mas os receptores para frio começam a ser estimulados, atingindo pico de estimulação em 24°C e diminuindo levemente acima de 40°C. Acima dos 30°C, os receptores para calor começam a ser estimulados, mas eles também deixam de ser estimulados por volta dos 49°C. Finalmente, ao redor dos 45°C, as fibras para dor-calor começam a ser estimuladas pelo calor e, paradoxalmente, algumas das fibras para frio começam a ser novamente estimuladas, possivelmente por causa de lesões das terminações para o frio, causadas pelo calor excessivo.

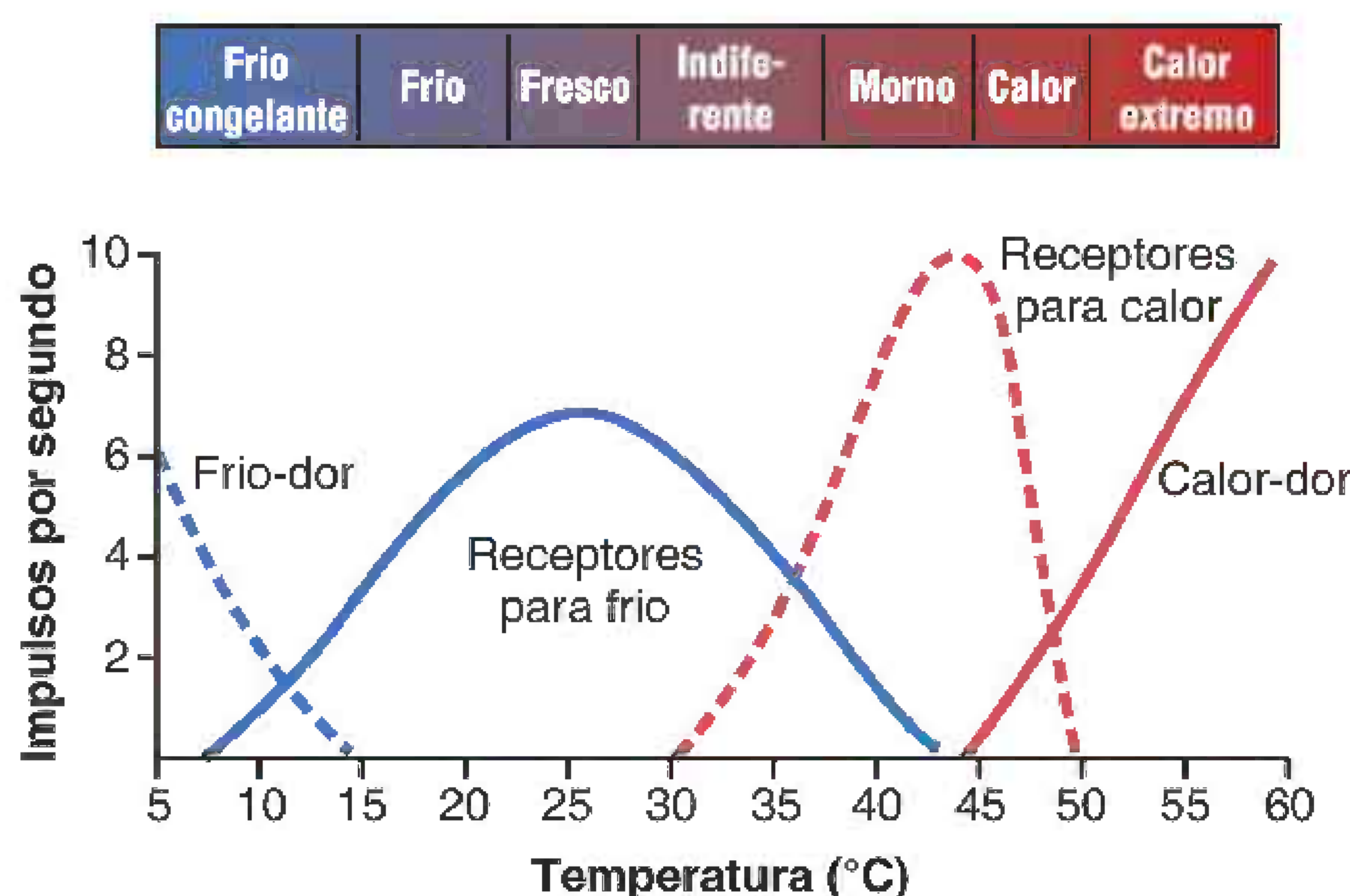



**Figura 48-10** Frequências de descarga em diferentes temperaturas cutâneas de *fibra de frio-dor*, *fibra de frio*, *fibra de calor* e *fibra de calor-dor*.

Pode-se compreender, pela Figura 48-10, que a pessoa determina as diferentes graduações das sensações térmicas pelos graus relativos de estimulação das diferentes terminações. Também, pode-se compreender porque os graus extremos, tanto de frio, quanto de calor podem ser dolorosos e porque ambas as sensações, quando intensas o suficiente, geram quase a mesma qualidade de sensação, — isto é, as sensações de frio congelante ou de calor abrasador são muito parecidas.

**Efeitos Estimulatórios da Elevação e da Queda da Temperatura — Adaptação dos Receptores Térmicos.** Quando o receptor para frio é, de súbito, submetido à queda abrupta na temperatura, inicialmente, ele é fortemente estimulado, mas essa estimulação diminui, com muita rapidez, durante os primeiros segundos e de modo progressivamente mais lento durante os próximos 30 minutos ou mais. Em outras palavras, o receptor "se adapta" em grande parte mas nunca em 100%.

Assim, é evidente que as sensações térmicas respondem acentuadamente às *alterações da temperatura*, além de serem capazes de responder a estados constantes de temperatura. Isso significa que quando a temperatura da pele está ativamente caindo, a pessoa sente muito mais frio do que quando a temperatura permanece fria, no mesmo nível. Inversamente, se a temperatura está aumentando, a pessoa sente muito mais calor do que sentiria na mesma temperatura, se ela fosse constante. A resposta às alterações de temperatura explica o extremo grau de calor que se sente quando se entra em banheira de água quente e o frio extremo quando se sai de sala aquecida para fora de casa em dia frio.

## Mecanismo da Estimulação dos Receptores Térmicos

Acredita-se que os receptores para frio e para calor sejam estimulados pelas alterações de suas intensidades metabólicas e que estas resultam do fato de que a temperatura altera a velocidade das reações químicas intracelulares, por mais de duas vezes, a cada alteração de 10°C. Em outras palavras, a detecção térmica provavelmente resulta não dos efeitos físicos diretos do calor ou do frio sobre as terminações nervosas, mas sim da estimulação química das terminações modificadas pela temperatura.

**Somação Espacial das Sensações Térmicas.** Como o número de terminações para frio ou para calor em qualquer área da superfície do corpo é pequeno, é difícil avaliar as graduações de temperatura quando pequenas áreas da pele são estimuladas. Entretanto, quando grande área da pele é estimulada, os sinais térmicos de toda a área se somam. Por exemplo, mudanças rápidas da temperatura de apenas 0,01°C podem ser detectadas se afetarem toda a superfície do corpo de forma simultânea. Inversamente, alterações de temperatura 100 vezes maiores podem não ser detectadas quando a área da pele afetada for de apenas um centímetro quadrado.

## Transmissão dos Sinais Térmicos no Sistema Nervoso

Em geral, os sinais térmicos são transmitidos por vias paralelas às vias da dor. Ao entrar na medula espinhal, os sinais cursam por alguns segmentos de modo ascendente ou descendente no *trato de Lissauer*, terminando, principalmente, nas lâminas I, II e III dos cornos dorsais — como para a dor. Após certo de processamento por um ou mais neurônios da medula espinhal, os sinais cursam por longas fibras térmicas ascendentes que cruzam para o trato sensorial anterolateral oposto e terminam (1) em áreas reticulares do tronco cerebral e (2) no complexo ventrobasal do tálamo.

Alguns sinais térmicos são também retransmitidos para o córtex somatossensorial do complexo ventrobasal. Ocasionalmente verifica-se, em estudos utilizando microeletródios, que neurônio da área somatossensorial primária é diretamente responsivo a estímulo de frio ou de calor, em área específica da pele. Entretanto, a remoção de todo o giro cortical pós-central, no ser humano, reduz mas não abole a capacidade de distinguir as graduações da temperatura.

## Referências


Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S: Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 1000:40, 2004.

Ballantyne JC, Mao J: Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 349:1943, 2003.

Bandell M, Macpherson LJ, Patapoutian A: From chills to chilis: mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs, *Curr Opin Neurobiol* 17:490, 2007.

Benarroch EE: Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance, *Neurology* 71:217, 2008.

Bingel U, Tracey I: Imaging CNS modulation of pain in humans, *Physiology (Bethesda)* 23:371, 2008.

Borsook D, Becerra L: Pain imaging: future applications to integrative clinical and basic neurobiology. *Adv Drug Deliv Rev* 55:967, 2003.

Bromm B: Brain images of pain. *News Physiol Sci* 16:244, 2001.

Franks NP: General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal, *Nat Rev Neurosci* 9:370, 2008.

Gebhart GF: Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 27:729, 2004.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Lumpkin EA, Caterina MJ: Mechanisms of sensory transduction in the skin, *Nature* 445:858, 2007.

McKemy DD: Temperature sensing across species, *Pflugers Arch* 454:777, 2007.

Mendell JR, Sahenk Z: Clinical practice: painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 348:1243, 2003.

Milligan ED, Watkins LR: Pathological and protective roles of glia in chronic pain, *Nat Rev Neurosci* 10:23, 2009.

Montell C: Thermosensation: hot findings make TRPNs very cool. *Curr Biol* 13:R476, 2003.

Sanchez-del-Rio M, Reuter U: Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 17:289, 2004.

Sandkühler J: Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia, *Physiol Rev* 89:707, 2009.

Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS: Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 966:343, 2002.

Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents, *Neurosci Biobehav Rev* 33:205, 2009.

Silberstein SD: Recent developments in migraine, *Lancet* 372:1369, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron, *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.

Watkins LR, Maier SF: Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev* 82:981, 2002.

White FA, Jung H, Miller RJ: Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:20151, 2007.

Zubrzycka M, Janecka A: Substance P: transmitter of nociception (minireview). *Endocr Regul* 34:195, 2000.

UNIDADE

# X

# O Sistema Nervoso: B. Os Órgãos Especiais dos Sentidos


**49.** O Olho: I. Óptica da Visão

**50.** O Olho: II. Funções Receptora e Neural da Retina

**51.** O Olho: III. Neurofisiologia Central da Visão

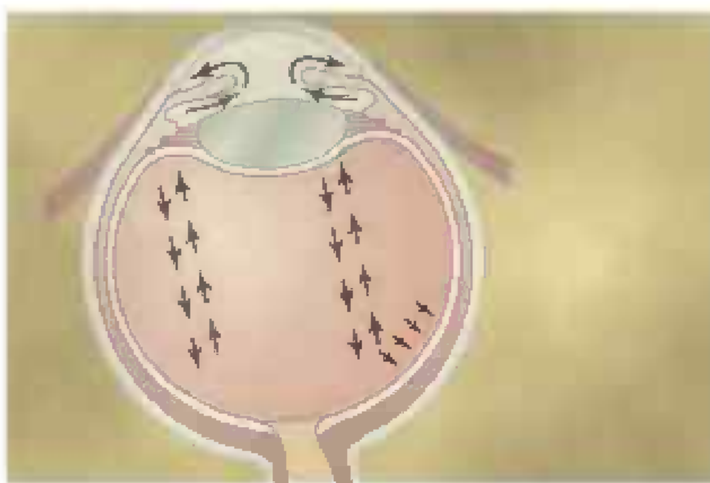
**52.** O Sentido da Audição

**53.** Os Sentidos Químicos — Gustação e Olfação

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 49

# O Olho: I. Óptica da Visão



## Princípios Físicos da Óptica

Antes que seja possível compreender o sistema óptico do olho, o aluno precisa primeiro se familiarizar com os princípios básicos da óptica, inclusive a física da refração da luz, focalização, profundidade de foco e assim por diante. É apresentada, em primeiro lugar, breve revisão desses princípios físicos; depois, será discutida a óptica do olho.

### Refração da Luz

**Índice Refrativo de Substância Transparente.** Os raios de luz atravessam o ar com velocidade de cerca de 300.000 km/s mas percorrem muito mais lentamente sólidos transparentes e líquidos. O índice refrativo de uma substância transparente é a *proporção* entre a velocidade da luz no ar para a velocidade na substância. O índice refrativo do próprio ar é 1,00. Desse modo, se a luz atravessa tipo particular de vidro com velocidade de 200.000 km/s, o índice refrativo desse vidro é 300.000 dividido por 200.000, ou 1,50.

**Refração dos Raios de Luz na Interface entre Dois Meios com Diferentes Índices Refrativos.** Quando os raios da luz, componentes de um feixe luminoso (como mostra a Fig. 49-1*A*), atingem interface que é *perpendicular* ao feixe, eles entram, no segundo meio, sem se desviar de seu trajeto. O único efeito que ocorre é a diminuição da velocidade de transmissão e das ondas de comprimento mais curtas, como é mostrado na figura pelas distâncias mais curtas entre as frentes de ondas.

Se os raios de luz atravessam interface angulada, como mostrado na Figura 49-1*B*, eles se curvam se os índices refrativos dos dois meios forem diferentes entre si. Nessa figura em particular, os raios de luz estão saindo do ar, que tem índice refrativo de 1,00, e estão entrando em um bloco de vidro que tem índice refrativo de 1,50. Quando o feixe atinge, primeiramente, a interface angulada, a borda inferior do feixe entra no vidro à frente da borda superior. A frente da onda, na parte superior do feixe, continua seu trajeto numa velocidade de 300.000 km/s, enquanto a parte que entrou no vidro vai a uma velocidade de 200.000 km/s. Isso faz com que a parte superior da frente da onda se mova à frente da parte inferior, de modo que a frente da onda já não é vertical, mas angulada para a direita. Como *a direção em que a luz se propaga é sempre perpendicular ao plano da frente da onda,* a direção do feixe de luz se curva para baixo.

Essa curvatura dos raios de luz, em uma interface angulada, é conhecida como *refração.* Observe particularmente que o grau de refração aumenta em função (1) da proporção dos dois índices refrativos dos dois meios transparentes e (2) do grau de angulação entre a interface e a frente de onda que entra.

### Aplicação dos Princípios Refrativos às Lentes

**A Lente Convexa Focaliza os Raios Luminosos.** A Figura 49-2 mostra raios de luz paralelos entrando em lente convexa. Os raios de luz que atravessam o centro da lente a atingem de modo exatamente perpendicular à superfície e, portanto, atravessam a lente sem serem refratados. Em direção à borda da lente, contudo, os raios de luz atingem a interface progressivamente mais angulada. Portanto, os raios externos se curvam cada vez mais em direção ao centro, o que é chamado *convergência* dos raios. Metade da curvatura ocorre quando os raios entram na lente, e metade, quando

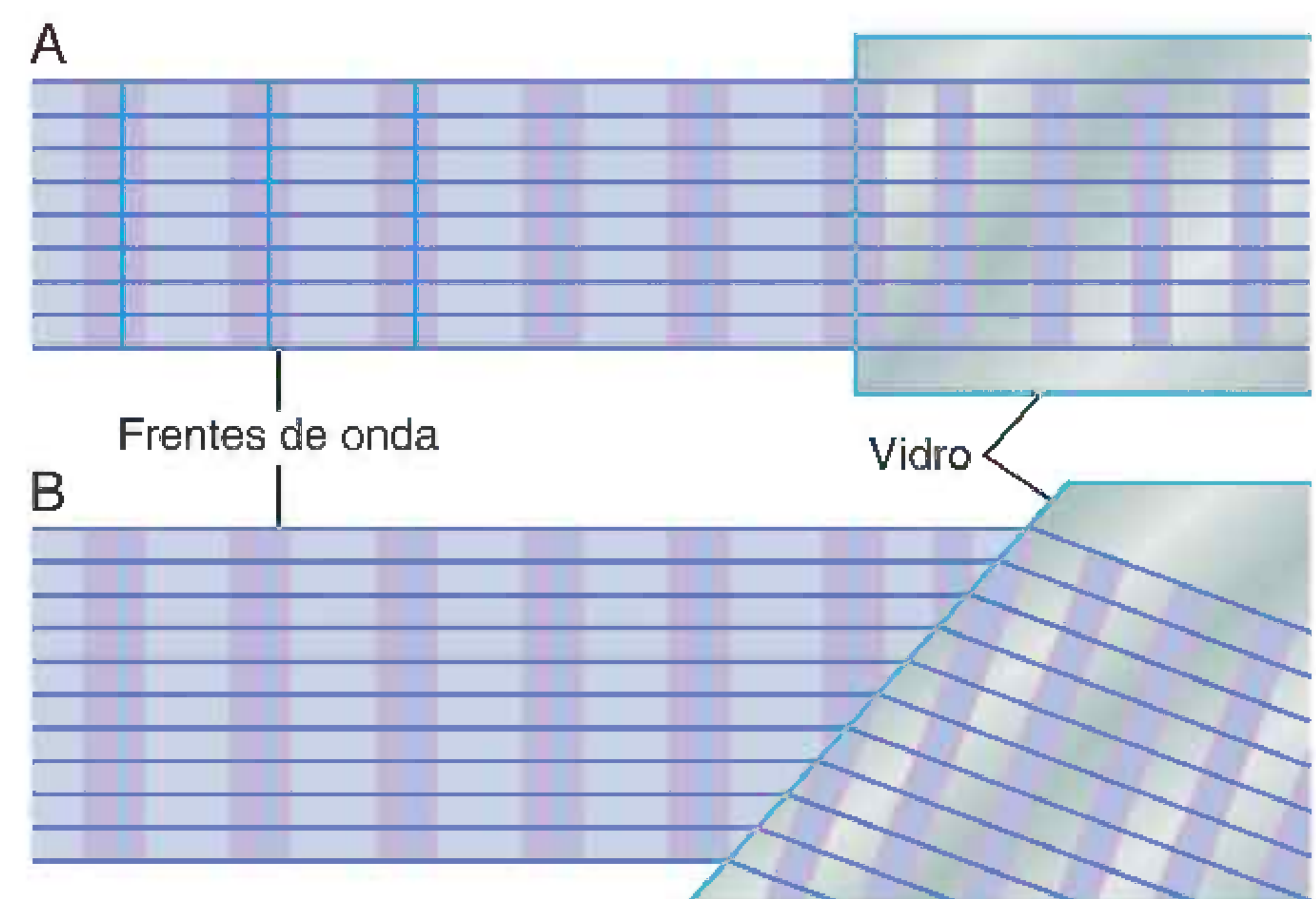



**Figura 49-1** Raios de luz entrando em superfície de vidro perpendicular a eles (*A*) e em superfície de vidro angulado aos raios (*B*). Essa figura demonstra que a distância entre as ondas, depois que entram no vidro, é encurtada por cerca de dois terços da no ar. Também mostra que os raios de luz que atingem uma superfície de vidro angulada se curvam.

eles saem do lado oposto. Se a lente tiver exatamente a curvatura apropriada, os raios de luz paralelos que atravessam cada parte da lente serão curvados com exatidão o suficiente para que todos os raios atravessem em um ponto único, que é chamado *ponto focal*.

**A Lente Côncava Diverge os Raios Luminosos.** A Figura 49-3 mostra o efeito de lente côncava sobre os raios luminosos paralelos. Os raios que entram no centro da lente atingem interface que é perpendicular ao feixe e, portanto, não refratam. Os raios na borda da lente entram na lente à frente dos raios no centro. Esse efeito é o oposto do que ocorre na lente convexa e faz com que os raios luminosos *divirjam* dos raios de luz que atravessam o centro da lente. Deste modo, a lente côncava *diverge* os raios luminosos mas a lente convexa *converge* os raios de luz.

**A Lente Cilíndrica Curva os Raios Luminosos Somente em um Plano — Comparação com Lentes Esféricas.** A Figura 49-4 mostra lente *esférica* convexa e uma lente *cilíndrica* convexa. Observe que a lente cilíndrica curva os raios de luz dos dois lados da lente, mas não de cima para baixo. Isso significa que ocorre a curvatura em um plano, mas não no outro. Desse modo, raios de luz paralelos se curvam, formando uma *linha focal*. Inversamente, os raios de luz que atravessam a lente esférica são refratados em todas as bordas da lente (em ambos os planos) em direção ao raio central, e todos os raios chegam a um *ponto focal*.

A lente cilíndrica é bem-demonstrada por um tubo de ensaio cheio de água. Se o tubo de ensaio for colocado em um feixe de luz solar e um pedaço de papel for trazido cada vez mais perto do lado oposto do tubo, será encontrada certa distância em que os raios de luz chegam à *linha focal*. A lente esférica é demonstrada por lupa comum. Se tal lente for colocada em feixe de luz solar e pedaço de papel for trazido cada vez mais próximo da lente, os raios de luz incidirão em ponto focal comum, em uma distância apropriada.

As lentes cilíndricas *côncavas divergem* os raios de luz somente num plano da mesma maneira que as lentes cilíndricas convexas *convergem* os raios de luz em um plano.

**A Combinação de Duas Lentes Cilíndricas em Ângulos Retos É Igual a uma Lente Esférica.** A Figura 49-5*B* mostra duas lentes cilíndricas convexas em ângulos retos entre si. A lente cilíndrica vertical converge os raios de luz que atravessam os dois lados da lente, e a lente horizontal converge os raios superiores e inferiores. Desse modo, todos os raios de luz chegam ao foco em ponto único. Em outras palavras, *duas lentes cilíndricas, cruzadas em ângulos retos entre si, realizam a mesma função que lente esférica de mesmo poder refrativo*.

**Distância Focal de uma Lente**

A distância além da lente convexa em que raios *paralelos* convergem para o ponto focal comum é chamada *distância*

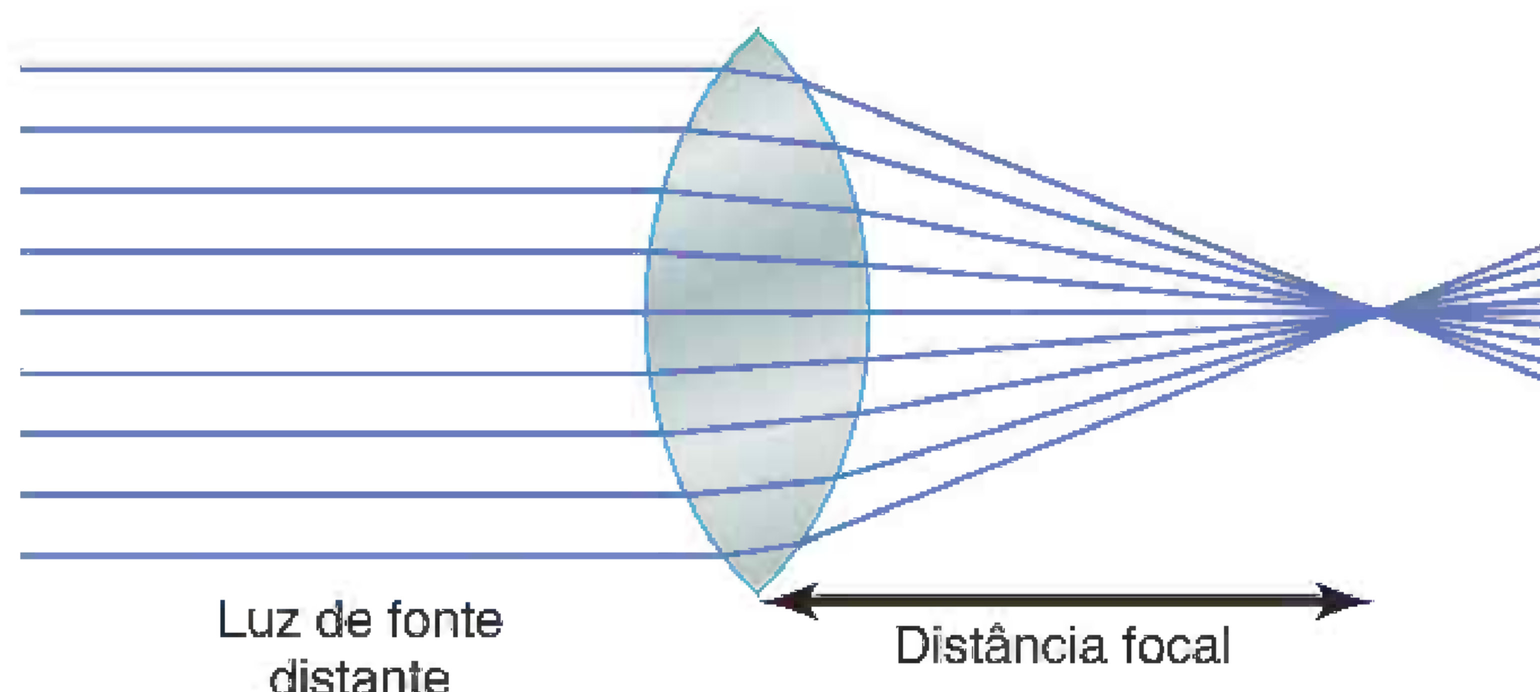



**Figura 49-2** Curvatura dos raios de luz em cada superfície de lente esférica convexa, mostrando que os raios de luz paralelos são focalizados no *ponto focal*.

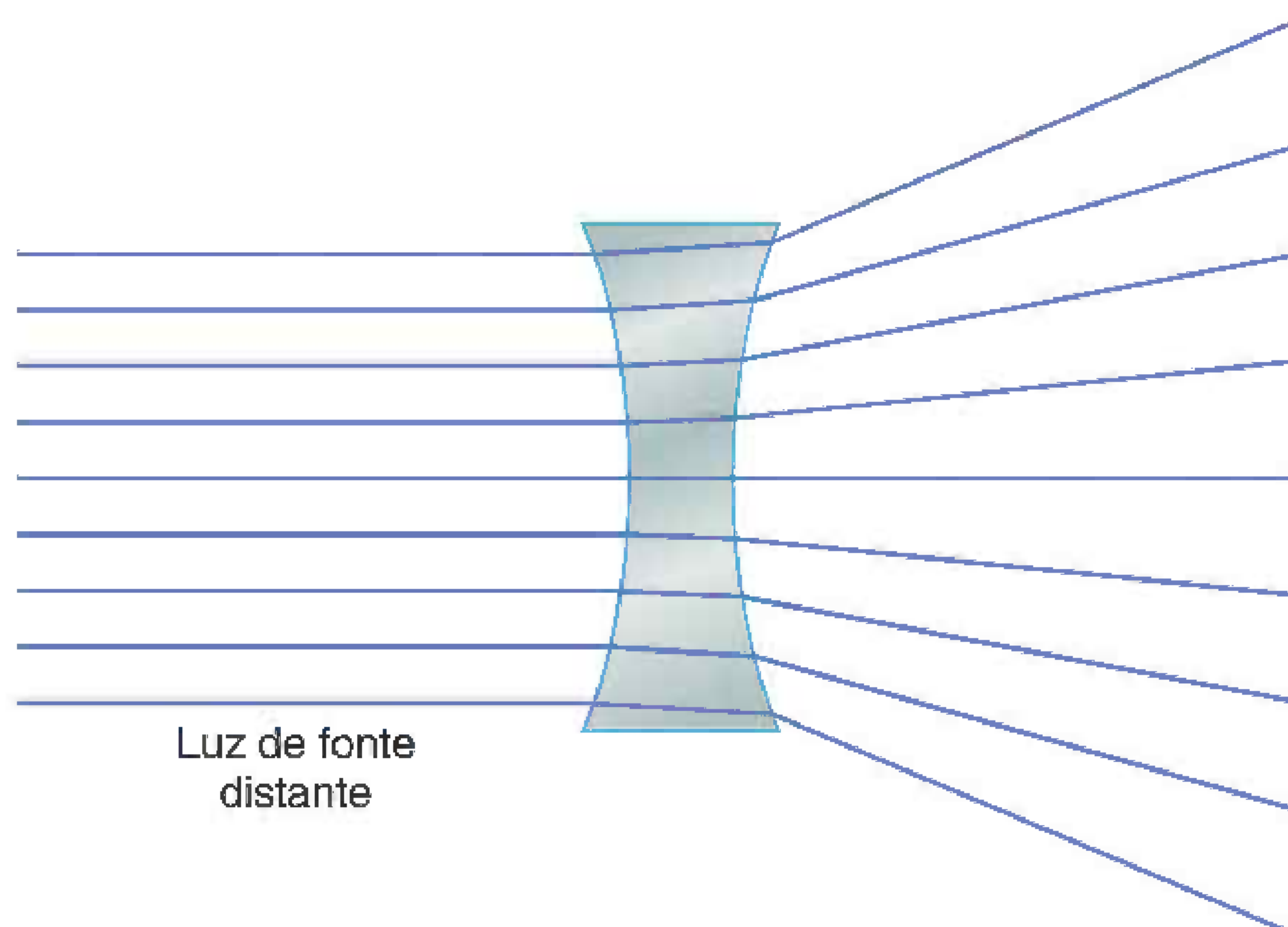



**Figura 49-3** Curvatura dos raios de luz em cada superfície de lente esférica côncava, mostrando que os raios de luz paralelos *divergem*.

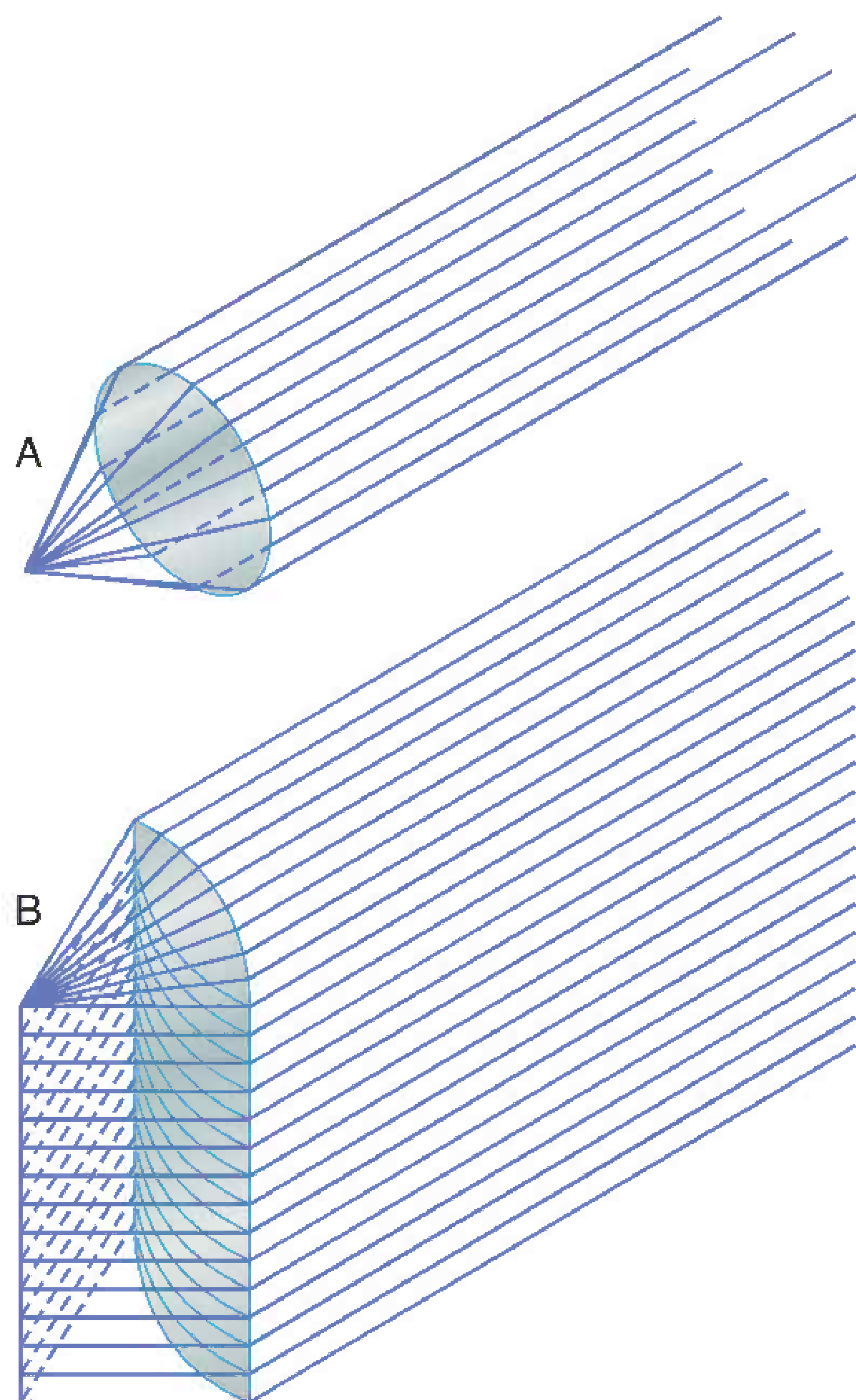



**Figura 49-4** *A*, *Foco pontual* de raios de luz paralelos de lente convexa esférica. *B*, *Foco linear* de raios de luz paralelos de lente convexa cilíndrica.

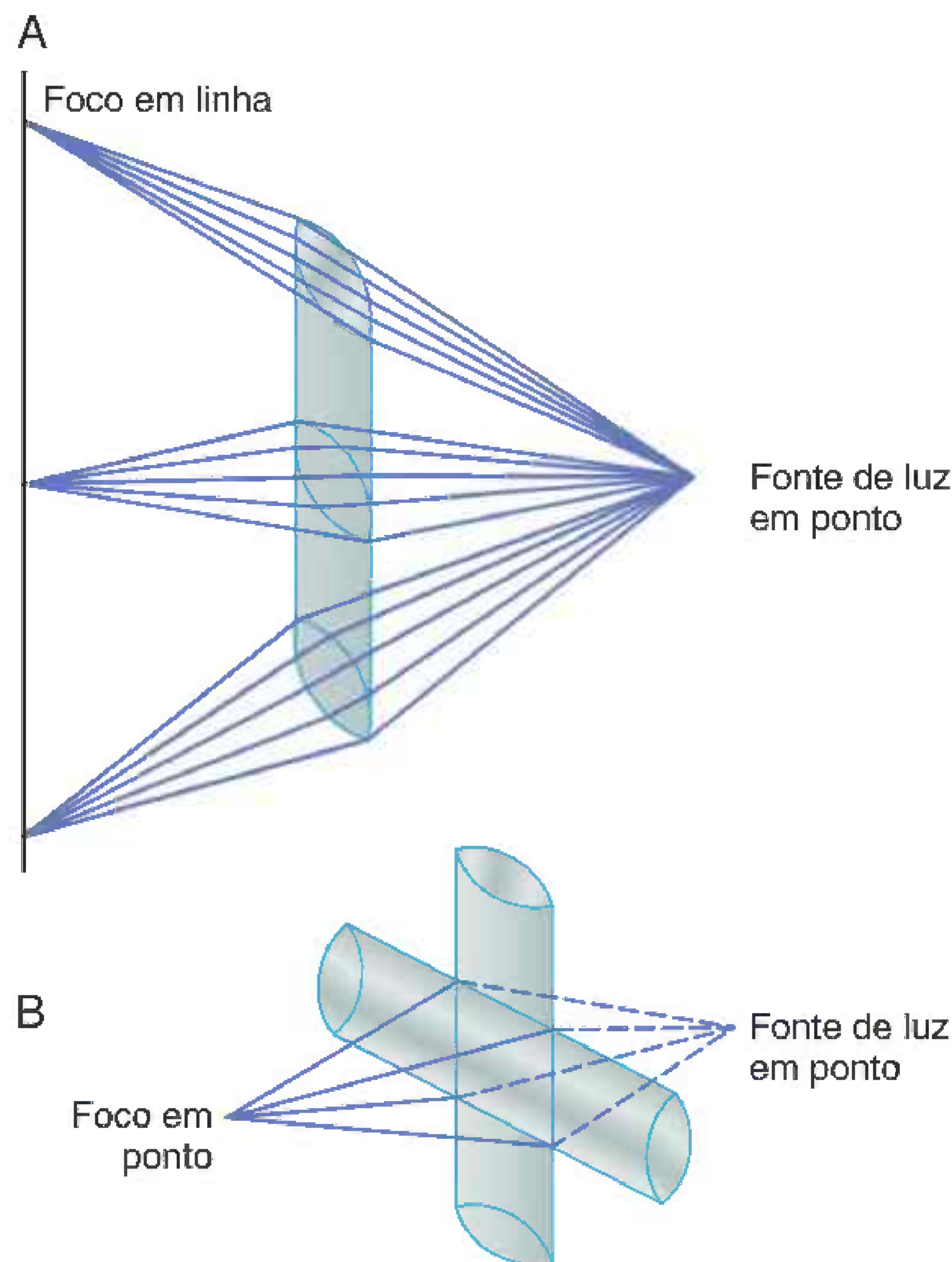



**Figura 49-5** *A*, Focalização da luz de fonte pontual para um foco linear de lente cilíndrica. *B*, Duas lentes convexas cilíndricas, em ângulos retos entre si, demonstrando que a lente converge raios de luz em um plano e a outra converge os raios de luz no plano em ângulo reto. As duas lentes combinadas dão o mesmo foco pontual que se obtém com lente convexa esférica única.

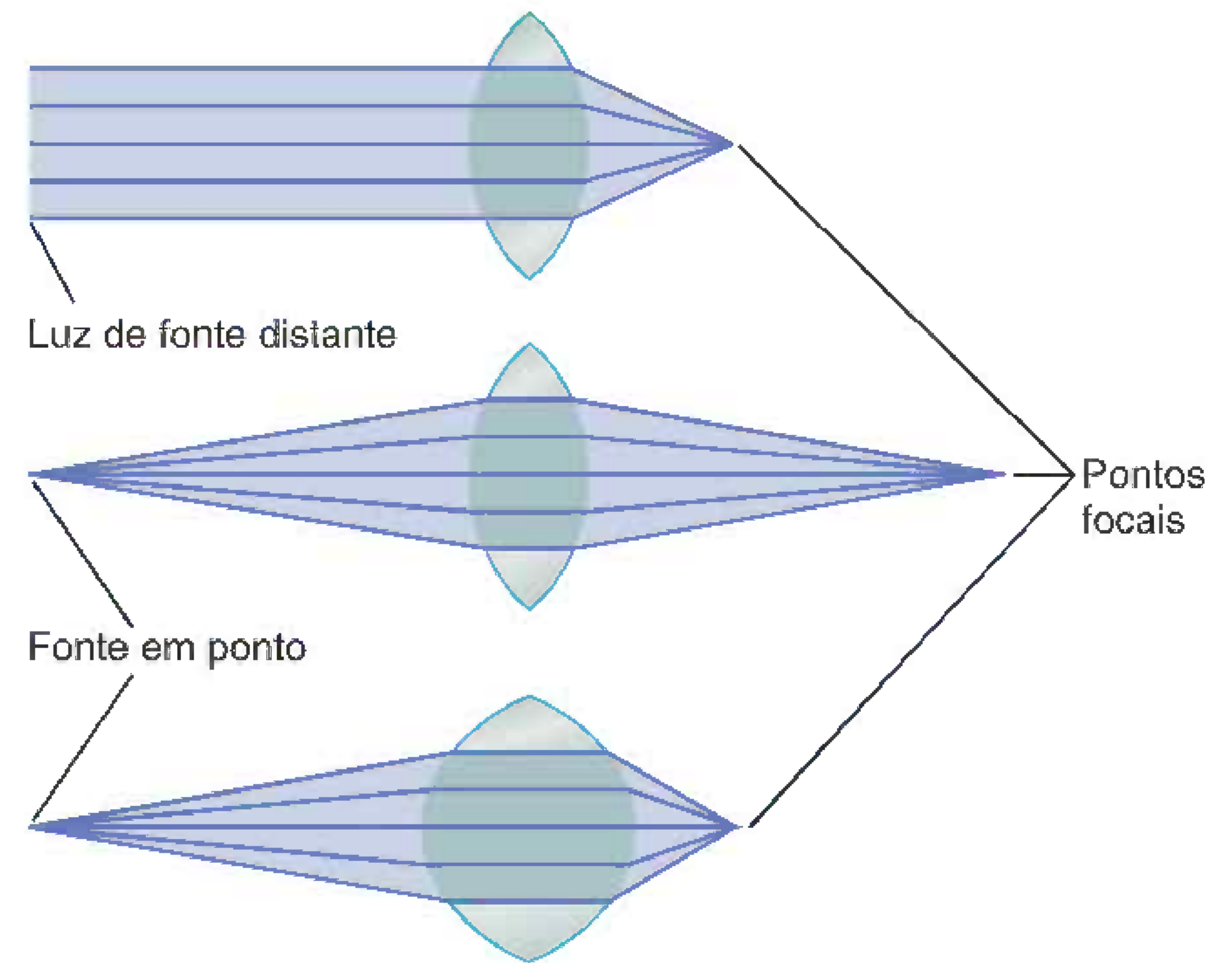



**Figura 49-6** As duas lentes superiores dessa figura têm a mesma distância focal, mas os raios de luz que entram na lente superior são paralelos, enquanto os que entram na lente do meio são divergentes; mostra-se o efeito de raios paralelos *versus* raios divergentes sobre a distância focal. A lente inferior tem muito mais poder refrativo do que qualquer uma das duas outras lentes (*i. e.*, tem distância focal muito mais curta), demonstrando que, quanto mais forte a lente, mais próximo da lente fica o foco pontual.

*focal* da lente. O diagrama, no topo da Figura 49-6, demonstra essa focalização dos raios luminosos paralelos.

No diagrama do meio, os raios de luz que entram na lente convexa não são paralelos, mas são *divergentes* porque a origem da luz é uma fonte pontual não muito distante da própria lente. Como esses raios estão divergindo para fora da fonte pontual, pode ser visto no diagrama que eles não focalizam na mesma distância da lente em comparação com os raios paralelos. Em outras palavras, quando os raios de luz que já estão divergindo entram em lente convexa, a distância de foco no outro lado da lente é maior em relação à lente do que a distância focal da lente para raios paralelos.

O diagrama inferior da Figura 49-6 mostra raios de luz que estão divergindo em direção à lente convexa que tem curvatura muito maior do que a das outras duas lentes na figura. Nesse diagrama, a distância da lente em que os raios de luz chegam ao foco é exatamente a mesma que a da lente no primeiro diagrama, no qual a lente é menos convexa, mas os raios que entram nela são paralelos. Isso demonstra que, tanto raios paralelos, quanto raios divergentes, podem ser focalizados na mesma distância além da lente, uma vez que a lente mude sua convexidade.

A relação da distância focal com a lente, a distância da fonte de luz em ponto e a distância do foco são expressas pela seguinte fórmula:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

em que *f* é a distância focal da lente para raios paralelos, *a* é a distância da fonte pontual de luz da lente e *b* é a distância do foco no outro lado da lente.

### Formação da Imagem por Lente Convexa

A Figura 49-7*A* mostra uma lente convexa com duas fontes pontuais de luz à esquerda. Como os raios de luz atravessam o centro de lente convexa sem serem refratados em qualquer direção, os raios de luz de cada fonte pontual de luz são mostrados chegando ao foco no lado oposto da lente *diretamente alinhados com a fonte* pontual *e o centro da lente.*

Qualquer objeto em frente à lente na realidade é mosaico de fontes pontuais luminosas. Alguns destes pontos são muito brilhantes, alguns são muito fracos e sua cor varia. Cada fonte pontual de luz no objeto chega ao foco em ponto separado, no lado oposto da lente, alinhado com o centro da lente. Se folha de papel branca for colocada, na distância do foco em relação à lente, poderá ser vista imagem do objeto, conforme demonstrado na Figura 49-7*B*. No entanto, essa imagem estará de cabeça para baixo com respeito ao objeto original, e as duas laterais da imagem ficam invertidas. Este é o método pelo qual a lente de uma câmera focaliza as imagens no filme.

### Medida do Poder Refrativo de uma Lente — "Dioptria"

Quanto mais a lente curvar os raios de luz, maior será seu "poder refrativo". Esse poder refrativo é medido em termos de *dioptrias*. O poder refrativo em dioptrias de lente convexa é igual a 1 metro dividido por sua distância focal. Desse modo, lente esférica que converge raios de luz paralelos para ponto focal 1 metro além da lente tem poder refrativo de +1 dioptria, como se mostra na Figura 49-8. Se a lente for capaz de curvar raios de luz paralelos duas vezes mais que a lente com poder de +1 dioptria, dir-se-á que tem força de +2

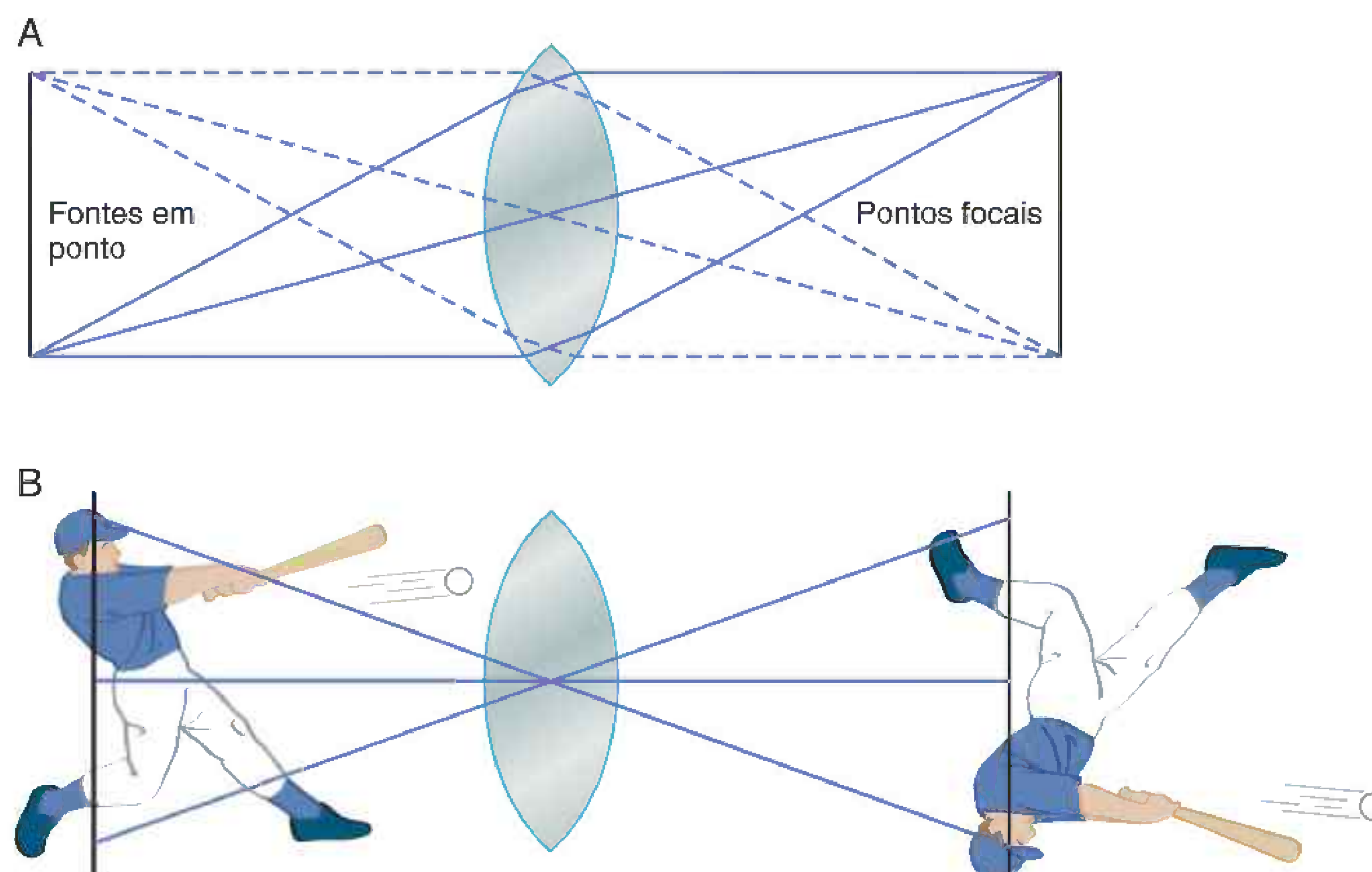



**Figura 49-7** *A*, Duas fontes pontuais de luz focalizadas em dois pontos separados nos lados opostos da lente. *B*, Formação de imagem por lente esférica convexa.

dioptrias, e os raios de luz chegam ao ponto focal 0,5 metro além da lente. Lente capaz de convergir raios de luz paralelos para ponto focal apenas 10 centímetros (0,10 metro) além da lente tem poder refrativo de +10 dioptrias.

O poder refrativo das lentes côncavas não pode ser afirmado em termos da distância focal além da lente, porque os raios de luz divergem e não formam foco em um ponto. No entanto, se a lente côncava divergir os raios de luz, na mesma intensidade que a lente convexa com 1 dioptria os converge, diz-se que a lente côncava tem uma força dióptrica de −1. Da mesma forma, se a lente côncava divergir os raios de luz tanto quanto a lente de +10 dioptrias os converge, diz-se que a lente tem força de −10 dioptrias.

As lentes côncavas "neutralizam" o poder refrativo das lentes convexas. Desse modo, colocar lente côncava de 1 dioptria imediatamente à frente de lente convexa de 1 dioptria resulta em um sistema de lentes com poder refrativo zero.

As forças das lentes cilíndricas são computadas da mesma maneira que as forças das lentes esféricas, exceto pelo fato de que o *eixo* da lente cilíndrica precisa ser determinado além de sua força. Se a lente cilíndrica focalizar raios de luz paralelos a foco em linha 1 metro além da lente, terá força de +1 dioptria. Inversamente, se lente cilíndrica de tipo côncavo *divergir* os raios de luz, tanto quanto uma lente cilíndrica de +1 dioptria os *converge*, terá força de −1 dioptria. Se a linha focalizada for horizontal, será dito que seu eixo é de 0 grau. Se for vertical, seu eixo é de 90 graus.

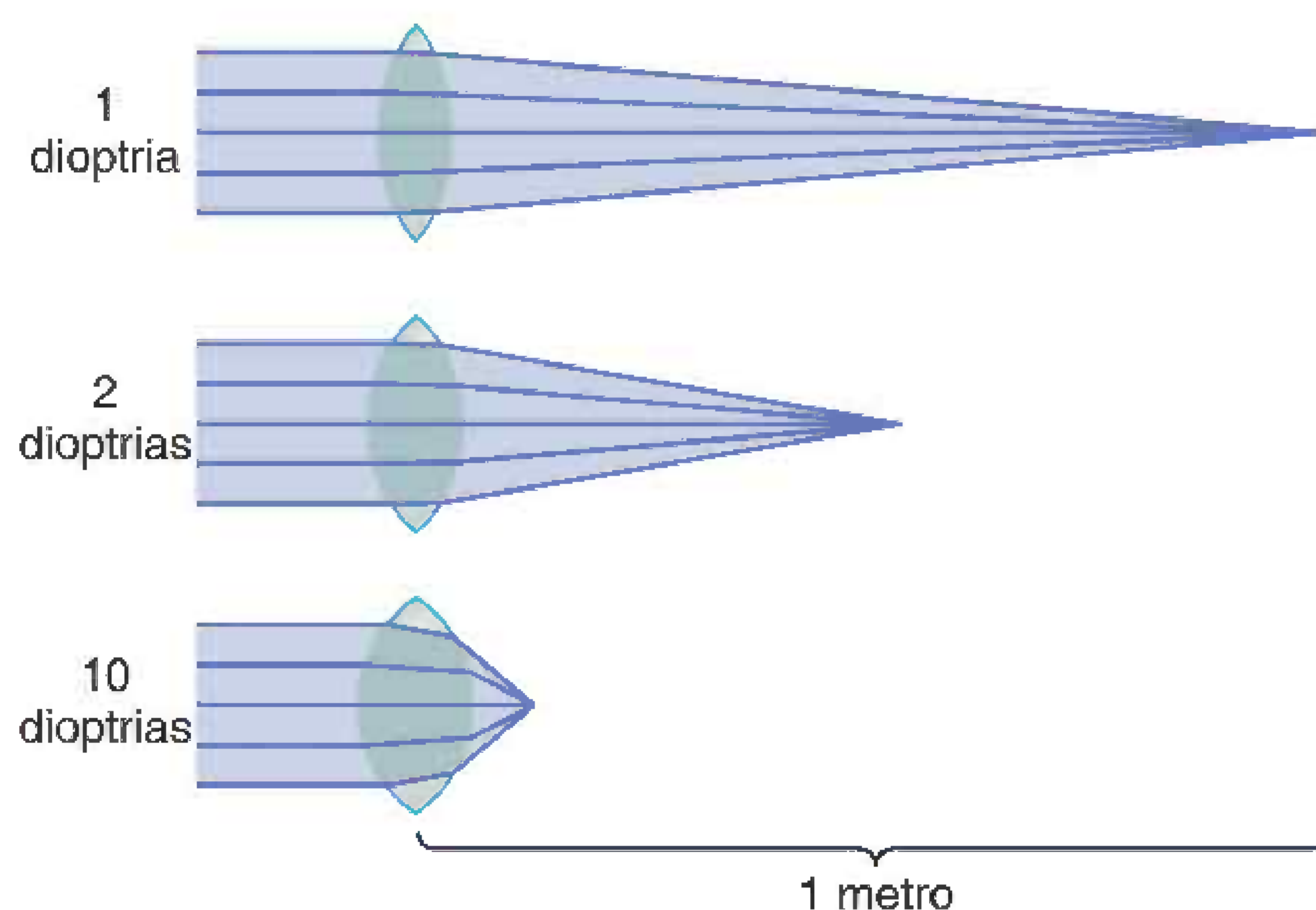



**Figura 49-8** Efeito da força da lente sobre a distância focal.

## Óptica do Olho

### O Olho como Câmera

O olho, mostrado na Figura 49-9, é opticamente equivalente à câmera fotográfica comum. Tem sistema de lentes, sistema de abertura variável (a pupila) e a retina que corresponde ao filme. O sistema de lentes do olho é composto por quatro interfaces refrativas: (1) a interface entre o ar e a superfície anterior da córnea, (2) a interface entre a superfície posterior da córnea e o humor aquoso, (3) a interface entre o humor aquoso e a superfície anterior do cristalino e (4) a interface entre a superfície posterior do cristalino e o humor vítreo. O índice interno do ar é 1; o da córnea é 1,38; o do humor aquoso é 1,33; o do cristalino (em média) é 1,40; e o do humor vítreo é 1,34.

**Consideração de Todas as Superfícies Refratárias do Olho como Lente Única — Olho "Reduzido".** Se todas as superfícies refrativas do olho forem algebricamente somadas e, depois, consideradas como lente única, a óptica do olho normal poderá ser simplificada e representada esquematicamente como um "olho reduzido". Isso é útil em cálculos simples. No olho reduzido, considera-se que exista superfície refrativa única, estando seu ponto central 17 milímetros à frente da retina e tendo

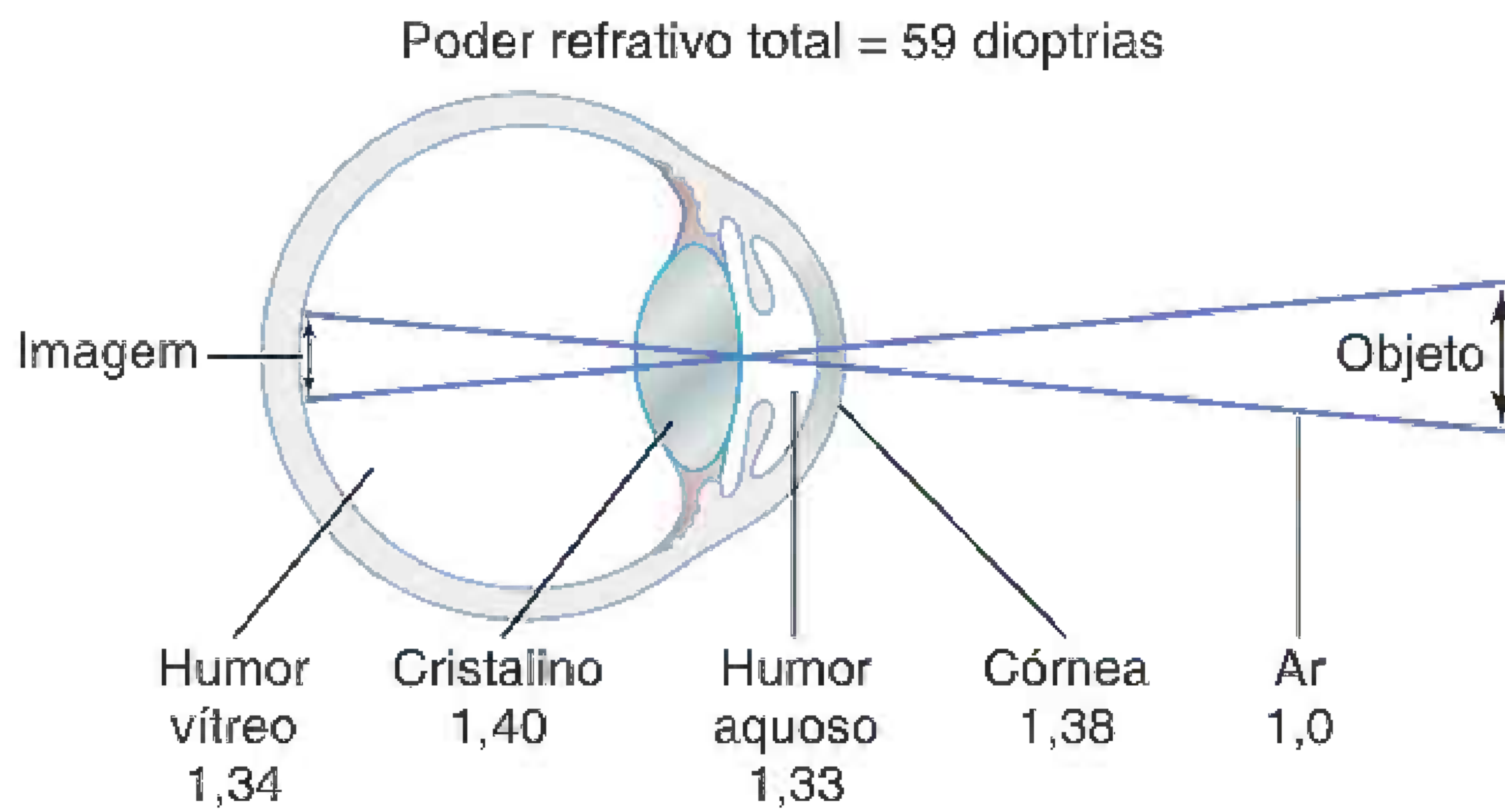



**Figura 49-9** O olho como câmera. Os números são os índices refrativos.

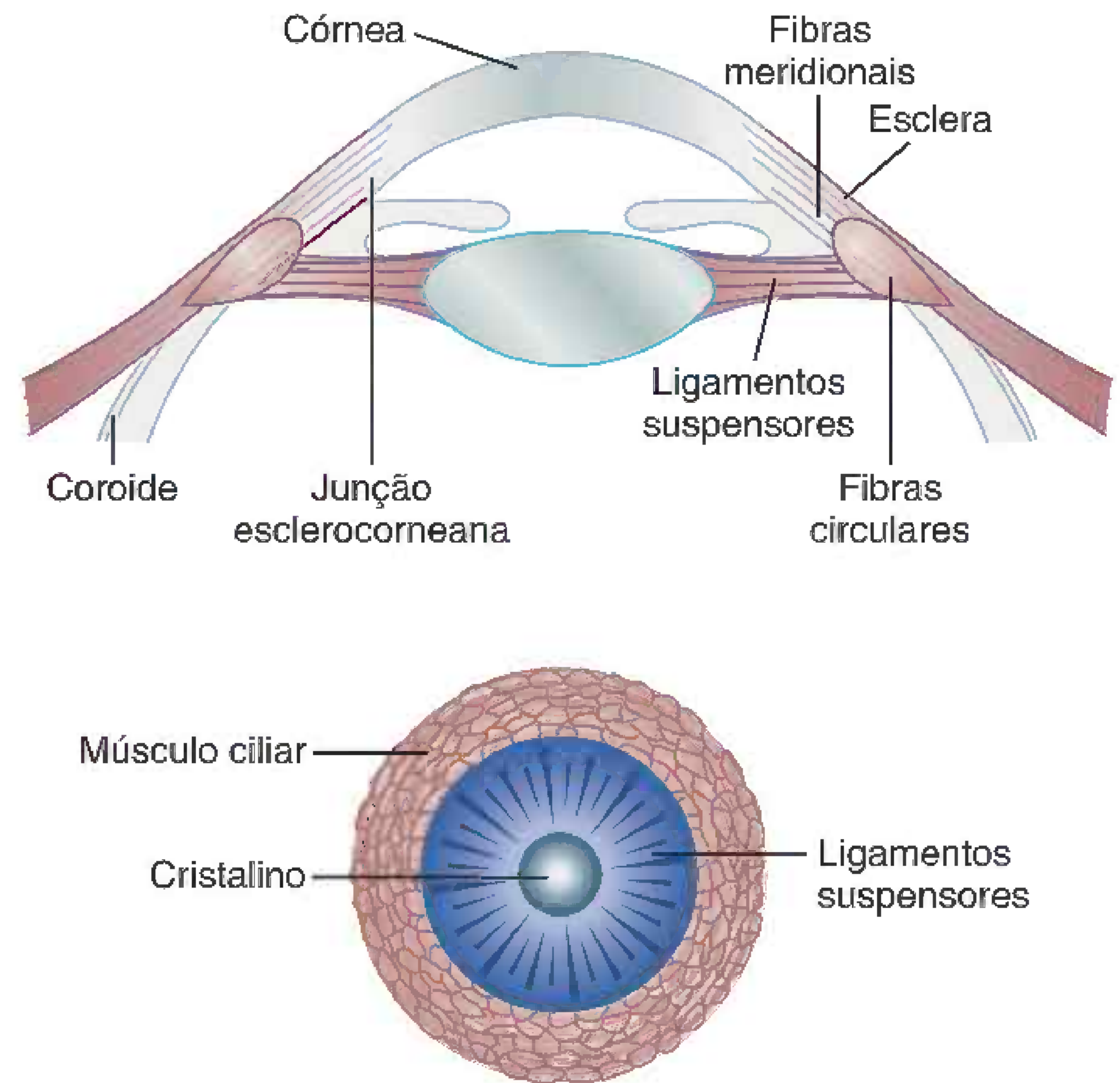



**Figura 49-10** Mecanismo de acomodação (focalização).

poder refrativo total de 59 dioptrias, quando o cristalino está acomodado para visão a distância.

Cerca de dois terços das 59 dioptrias do poder refrativo do olho são dados pela superfície anterior da córnea (*não* pelo cristalino). A principal razão para isso é que o índice refrativo da córnea é acentuadamente diferente daquele do ar, enquanto o índice refrativo do cristalino não é muito diferente dos índices do humor aquoso e do humor vítreo.

O poder refrativo total do cristalino que normalmente se situa no olho, cercado por líquido de cada lado, é de apenas 20 dioptrias, cerca de um terço do poder refrativo total do olho. Mas, a importância do cristalino é que, em resposta a sinais nervosos vindos do cérebro, *sua curvatura pode aumentar* acentuadamente, provocando a "acomodação visual", o que é discutido adiante neste capítulo.

**Formação da Imagem na Retina.** Da mesma forma que uma lente de vidro pode focalizar a imagem em folha de papel, o sistema de lentes do olho pode focalizar uma imagem na retina. A imagem é invertida e reversa com respeito ao objeto. No entanto, a mente percebe os objetos na posição em pé apesar da orientação da cabeça para baixo na retina, porque o cérebro é treinado para considerar a imagem invertida como normal.

## Mecanismo de "Acomodação"

Nas crianças, o poder refrativo do cristalino pode aumentar voluntariamente de 20 dioptrias para cerca de 34 dioptrias; isso em "acomodação" de 14 dioptrias. Para fazer isto, a forma do cristalino é mudada de lente moderadamente convexa para lente muito convexa. O mecanismo é o seguinte.

Na pessoa jovem, o cristalino é composto por forte cápsula elástica cheia de líquido viscoso, proteináceo mas transparente. Quando o cristalino está no estado relaxado, sem tensão sobre sua cápsula, assumirá forma quase esférica, devido principalmente à retração elástica da sua cápsula. No entanto, como a Figura 49-10 mostra, cerca de 70 *ligamentos suspensores* se fixam radialmente em torno do cristalino, puxando suas bordas em direção ao círculo externo do globo ocular. Esses ligamentos são constantemente tensionados por suas fixações na borda anterior da coroide e da retina. A tensão sobre os ligamentos faz com que o cristalino permaneça relativamente plano sob condições normais do olho.

No entanto, também localizado nas fixações laterais dos ligamentos do cristalino ao globo ocular, fica o *músculo ciliar* que tem, ele próprio, dois conjuntos separados de fibras de músculo liso — *fibras meridionais* e *fibras circulares*. As fibras radiais se estendem das extremidades periféricas dos ligamentos suspensores para a junção corneoescleral. Quando estas fibras musculares se contraem, as *inserções periféricas* dos ligamentos do cristalino são puxadas medialmente em direção às bordas da córnea, liberando assim a tensão dos ligamentos sobre o cristalino. As fibras circulares se dispõem circularmente em toda a volta das fixações de ligamentos, de modo que, quando se contraem, ocorre ação semelhante à de esfíncter, diminuindo o diâmetro do círculo das fixações com ligamentos; isto também permite que os ligamentos façam menos tração sobre a cápsula do cristalino.

Desse modo, a contração de qualquer um dos dois conjuntos de fibras musculares lisas no músculo ciliar relaxa os ligamentos com a cápsula do cristalino, e, portanto, o cristalino assume forma mais esférica, como a de um balão, devido à elasticidade natural da cápsula do cristalino.

**A Acomodação É Controlada pela Inervação Parassimpática.** O músculo ciliar é controlado quase inteiramente por sinais do sistema nervoso parassimpático, transmitidos para o olho pelo terceiro par de nervos cranianos do núcleo do terceiro par no tronco cerebral, como explicado no Capítulo 51. A estimulação dos nervos parassimpáticos contrai ambos os conjuntos de fibras do músculo ciliar, que relaxam os ligamentos do cristalino, desse modo permitindo que o cristalino fique mais bojudo e

aumente seu poder refrativo. Com esse aumento do poder refrativo, o olho focaliza objetos mais perto do que quando o olho tem menos poder refrativo. Consequentemente, à medida que um objeto distante se move em direção ao olho, o número de impulsos parassimpáticos que invade o músculo ciliar precisa aumentar progressivamente para o olho manter o objeto constantemente no foco. (A estimulação simpática tem efeito adicional no relaxamento do músculo ciliar, mas esse efeito é tão fraco que quase não tem papel no mecanismo normal da acomodação; a neurologia disso é discutida no Capítulo 51.)

**Presbiopia — Perda da Acomodação pelo Cristalino.** À medida que a pessoa envelhece, o cristalino fica maior e mais espesso e se torna muito menos elástico, em parte devido à desnaturação progressiva das proteínas do cristalino. A capacidade do cristalino de mudar de forma diminui com a idade. O poder de acomodação diminui por cerca de 14 dioptrias em uma criança, para menos de 2 dioptrias, quando a pessoa chega aos 45 a 50 anos; diminui então para essencialmente 0 dioptria aos 70 anos de idade. Daí em diante, o cristalino permanece quase totalmente sem acomodação, condição conhecida como "presbiopia".

Uma vez que a pessoa chegue ao estado de presbiopia, cada olho continua focalizado permanentemente para distância quase constante; essa distância depende das características físicas dos olhos de cada pessoa. Os olhos já não conseguem se acomodar para visão próxima e distante. Para ver claramente a distância e perto, pessoa mais velha precisa usar óculos bifocais, com o segmento superior focalizado para visão a distância e o segmento inferior focalizado para perto (p. ex., para leitura).

## Diâmetro Pupilar

A principal função da íris é aumentar a quantidade de luz que entra no olho, na escuridão, e diminuir a quantidade de luz que entra no olho, à luz do dia. Os reflexos para controlar esse mecanismo são considerados na discussão da neurologia do olho no Capítulo 51.

A quantidade de luz, que entra no olho através da pupila, é proporcional à *área* da pupila ou ao *quadrado do diâmetro* da pupila. A pupila do olho humano pode diminuir até cerca de 1,5 milímetro e aumentar até 8 milímetros de diâmetro. A quantidade de luz que entra no olho pode variar por cerca de 30 vezes, em decorrência das alterações da abertura pupilar.

**A "Profundidade de Foco" do Sistema do Cristalino Aumenta com a Diminuição do Diâmetro Pupilar.** A Figura 49-11 mostra dois olhos muito parecidos, exceto pelos diâmetros das aberturas pupilares. No olho superior, a abertura pupilar é pequena, e no olho inferior, a abertura é grande. Em frente a cada um desses olhos existem duas pequenas fontes puntiformes de luz; a luz de cada uma atravessa a abertura pupilar e é focalizada na retina. Consequentemente, em ambos os olhos, a retina

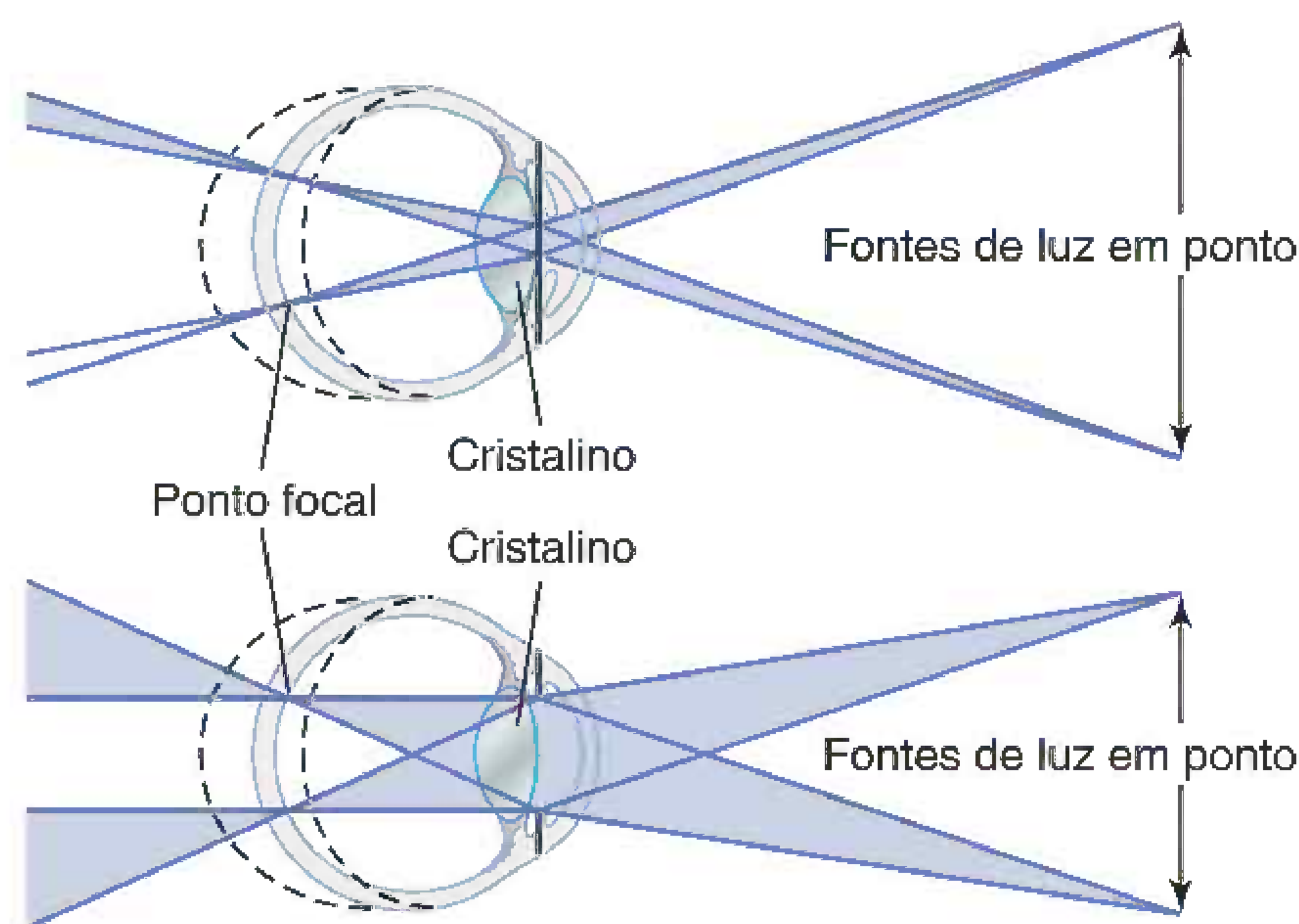



**Figura 49-11** Efeito de aberturas pupilares pequenas (*em cima*) e grandes (*embaixo*) sobre a "profundidade de foco".

vê duas manchas de luz em foco perfeito. Pelos diagramas, fica evidente, contudo, que, se a retina for movida para frente ou para trás até posição fora de foco, o tamanho de cada mancha não mudará muito no olho superior, mas, no olho inferior, o tamanho de cada mancha aumentará bastante, tornando-se um "círculo embaçado". Em outras palavras, o sistema de lentes superior tem *profundidade de foco* muito maior que o sistema de lentes inferior. Quando um sistema de lentes tem grande profundidade de foco, a retina poderá ser deslocada consideravelmente do plano focal ou a força da lente poderá mudar muito em relação ao normal, e a imagem ainda permanecerá quase em foco nítido, enquanto quando o sistema de lentes tiver profundidade de foco "rasa", movimentar a retina por só um pouquinho, em relação ao plano focal, causa um embaçamento extremo.

A maior profundidade de foco possível ocorre quando a pupila está extremamente pequena. A razão para isso é que, com abertura muito pequena, quase todos os raios atravessam o centro da lente, e os raios mais centrais sempre estão em foco, como foi explicado antes.

**Erros de Refração**

**Emetropia (Visão Normal).** Como a Figura 49-12 mostra, o olho é considerado normal ou "emetrópico" se raios de luz paralelos *de objetos distantes* estiverem em foco nítido na retina, *quando o músculo ciliar estiver completamente relaxado*. Isso significa que o olho emetrópico pode ver todos os objetos distantes claramente com seu músculo ciliar relaxado. No entanto, para focalizar objetos próximos, o olho precisa contrair seu músculo ciliar e assim fornecer graus apropriados de acomodação.

**Hiperopia (Visão Boa para Longe).** A hiperopia também é chamada "visão boa para longe", em geral, se deve a um globo ocular que é curto demais ou, ocasionalmente, a sistema de lentes fraco demais. Nessa condição, como se vê no painel médio da Figura 49-12, os raios de luz paralelos não são curvados o suficiente, pelo sistema de lentes relaxado, para chegar ao foco quando alcançam a retina. Para superar essa anormalidade, o músculo ciliar precisa contrair-se

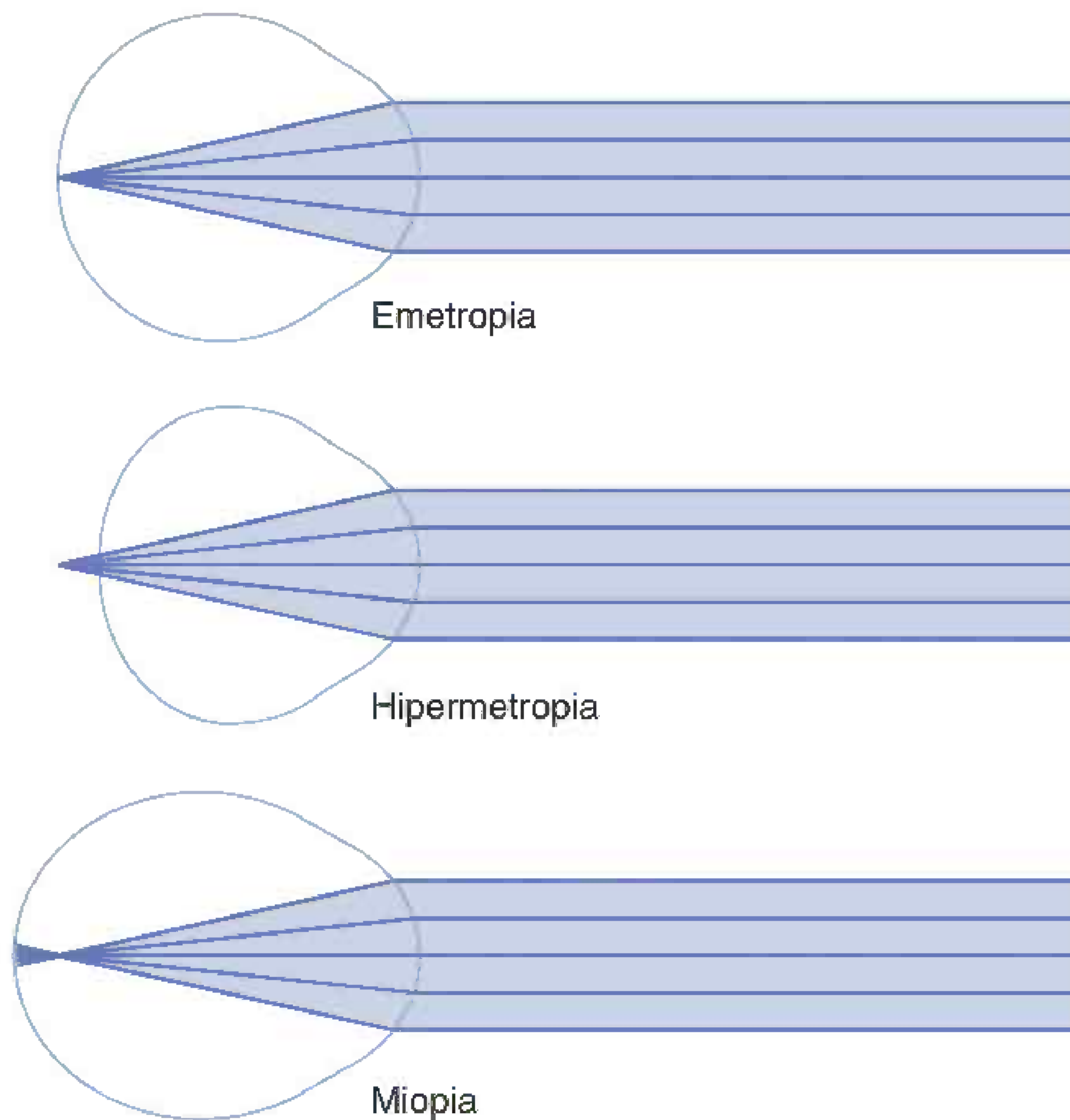



**Figura 49-12** Raios de luz paralelos focalizam na retina na emetropia, atrás da retina na hipermetropia e em frente à retina na miopia.

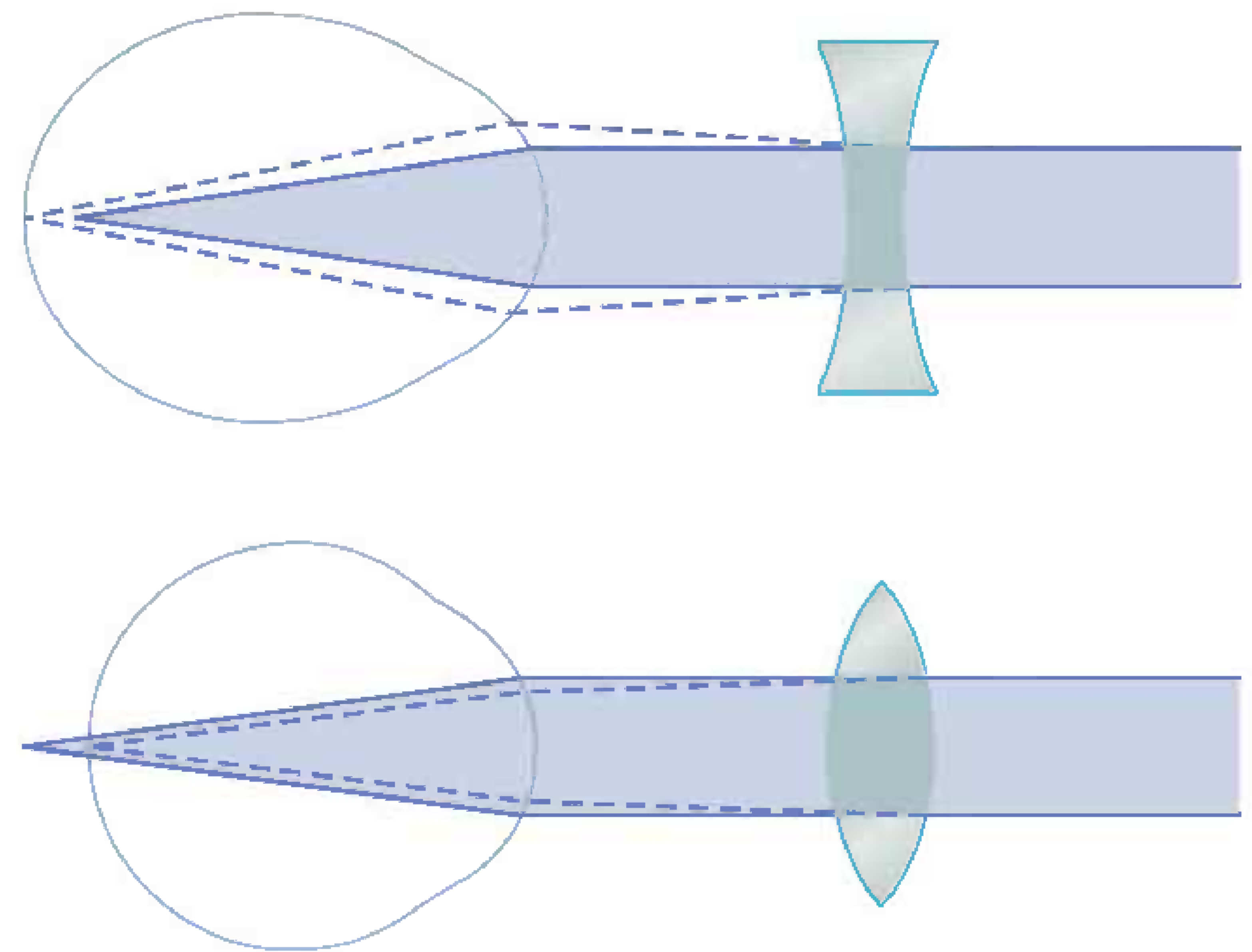


**Figura 49-13** Correção da miopia com lente côncava e correção de hipermetropia com lente convexa.

para aumentar a força do cristalino. Pelo uso do mecanismo da acomodação, a pessoa hipermetrope é capaz de focalizar objetos distantes na retina. Se a pessoa tiver usado somente pequena quantidade de força do músculo ciliar, para acomodar para objetos distantes, ainda ficará com muito poder acomodativo, e os objetos cada vez mais próximos do olho também podem ser focalizados nitidamente, até que o músculo ciliar se contraia no seu limite. Na idade avançada, quando o cristalino se torna "presbíope", a pessoa hipermetrope costuma não ser capaz de acomodar o cristalino o suficiente para focalizar até mesmo objetos distantes, e muito menos ainda os objetos próximos.

**Miopia (Visão Boa para Perto).** Na miopia, ou "visão para perto", quando o músculo ciliar está completamente relaxado, os raios de luz que vêm de objetos distantes são focalizados antes da retina, como se vê no painel inferior da Figura 49-12. Isso geralmente se deve a globo ocular longo demais, mas pode resultar de demasiado poder refrativo no sistema de lentes do olho.

Não existe mecanismo pelo qual o olho possa diminuir a força de sua lente para menos do que aquela que existe quando o músculo ciliar está completamente relaxado. A pessoa míope não tem mecanismo pelo qual focaliza objetos distantes nitidamente na retina. No entanto, à medida que um objeto se aproxima do olho da pessoa, ele finalmente chega perto o suficiente para que a imagem possa ser focalizada. Depois, quando o objeto fica ainda mais próximo do olho, a pessoa pode usar o mecanismo de acomodação para manter a imagem focalizada claramente. Um míope tem um "ponto distante" para visão distinta definidamente limitado.

**Correção de Miopia e Hiperopia pelo Uso de Lentes.** É necessário lembrar que os raios luminosos que atravessam lente côncava divergem. Se as superfícies refrativas do olho tiverem poder refrativo em demasia, como na *miopia*, esse poder refrativo excessivo poderá ser neutralizado pela colocação, em frente ao olho, de lente esférica côncava, que divergirá os raios. Tal correção é demonstrada no diagrama superior da Figura 49-13.

Inversamente, em uma pessoa que tenha *hiperopia* — isto é, alguém que tenha sistema de lentes muito fraco —, a visão anormal poderá ser corrigida pelo acréscimo de poder refrativo, usando-se lente convexa em frente ao olho. Esta correção é demonstrada no diagrama inferior da Figura 49-13.

Geralmente, se determina a força das lentes côncavas ou convexas, necessária para visão clara, por meio de "tentativa e erro" — isto é, testando primeiro lente forte e depois lente mais forte ou mais fraca, até que se consiga a melhor acuidade visual.

**Astigmatismo.** O astigmatismo é erro refrativo do olho que faz com que a imagem visual em um plano focalize em uma distância diferente da do plano em ângulo reto. Isso resulta mais frequentemente de curvatura da córnea grande demais em um plano do olho. Exemplo de lente astigmática seria superfície de lente como a de um ovo colocado de lado à luz que chega. O grau de curvatura, no plano pelo maior eixo do ovo, não é tão grande quanto o grau de curvatura no plano pelo menor eixo.

Como a curvatura da lente astigmática ao longo de um plano é menor do que a curvatura ao longo do outro plano, os raios de luz que atingem as porções periféricas da lente em um plano não se curvam tanto quanto os raios que atingem as partes periféricas do outro plano. Isto é demonstrado na Figura 49-14, que mostra raios de luz originados de fonte pontual e atravessando lente astigmática oblonga. Os raios de luz no plano vertical, indicados pelo plano BD, são muito refratados pela lente astigmática, devido à maior curvatura na direção vertical do que na direção horizontal. Diferentemente, os raios de luz no plano horizontal, indicado pelo plano AC, não se curvam tanto quanto os raios de luz no plano vertical BD. Fica óbvio que os raios de luz que atravessam a lente astigmática não chegam todos a ponto focal comum, porque os raios de luz que atravessam um plano focalizam longe, à frente dos que atravessam o outro plano.

O poder de acomodação do olho pode não compensar o astigmatismo, porque durante a acomodação a curvatura do

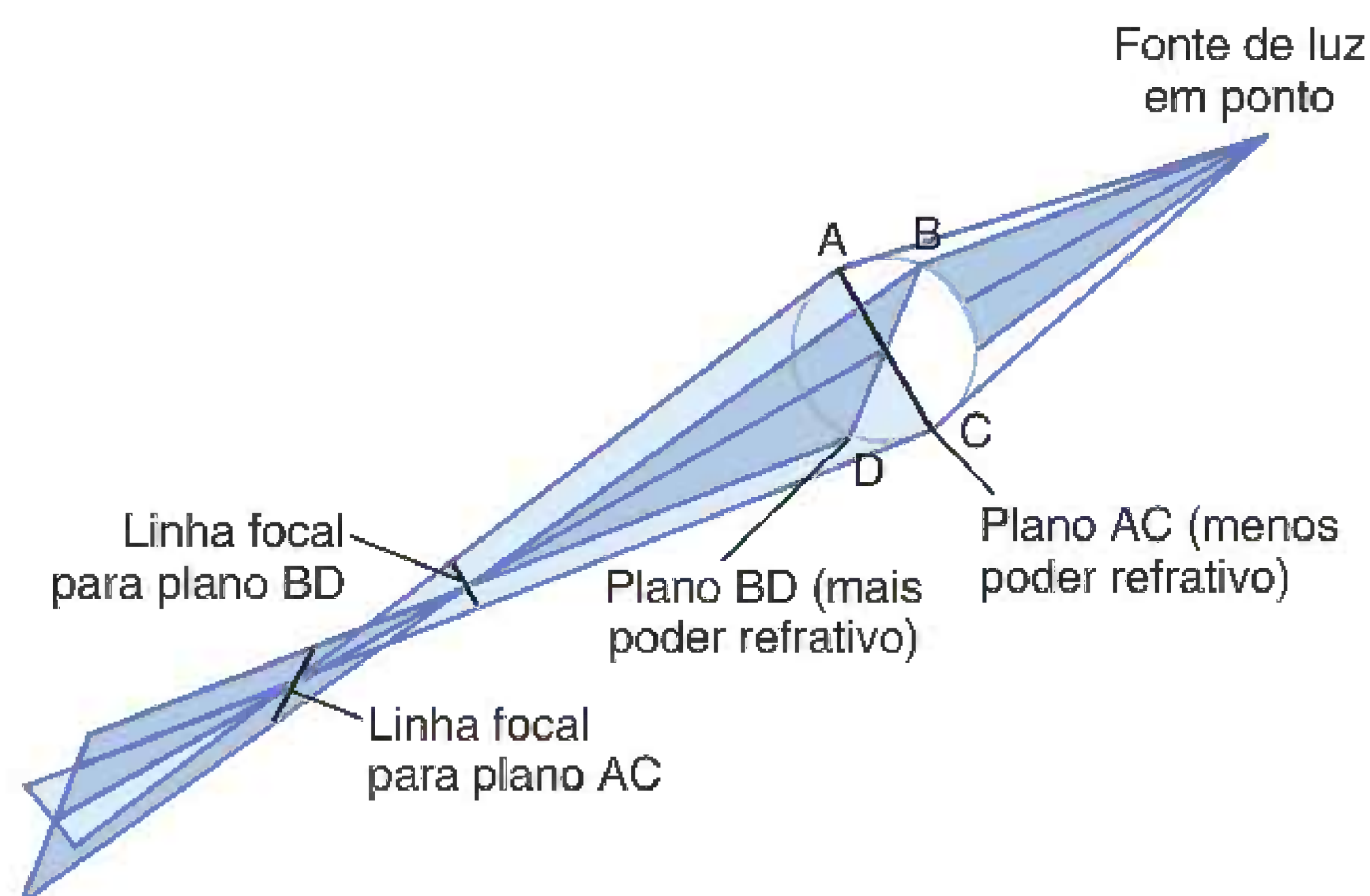



**Figura 49-14** Astigmatismo, demonstrando que os raios de luz focalizam, na distância focal, em plano focal (*plano AC*) e em outra distância focal, no plano em ângulo reto (*plano BD*).

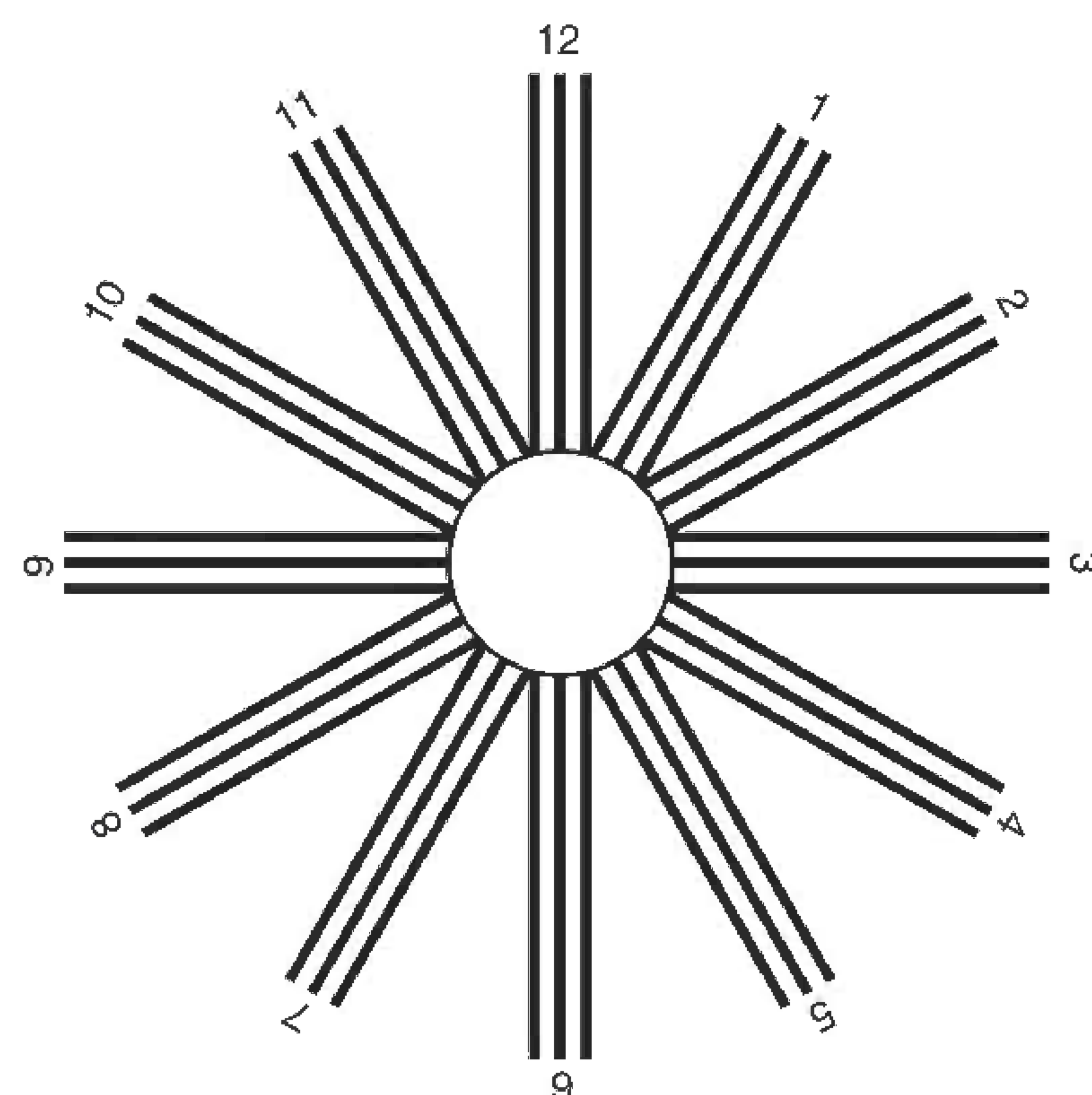



**Figura 49-15** Quadro composto por barras negras paralelas em diferentes orientações angulares, para determinar o eixo do astigmatismo.

cristalino muda aproximadamente de modo igual em ambos os planos; portanto, no astigmatismo, cada um dos dois planos exige grau diferente de acomodação. Desse modo, sem o auxílio de óculos, a pessoa com astigmatismo jamais vê em foco nítido.

**Correção do Astigmatismo com Lente Cilíndrica.** Pode-se considerar o olho astigmático como tendo sistema de lentes composto por duas lentes cilíndricas de forças diferentes e colocadas em ângulo reto entre si. Para corrigir o astigmatismo, o procedimento habitual é encontrar, por tentativa e erro, a lente esférica que corrija o foco em um dos dois planos do cristalino astigmático. Então se usa a lente cilíndrica adicional para corrigir o restante do erro no plano restante. Para fazer isto, precisam ser determinados o *eixo* e a *força* da lente cilíndrica necessária.

Vários métodos existem para determinar o eixo do componente cilíndrico anormal do sistema de lentes do olho. Um desses métodos se baseia no uso de barras negras paralelas do tipo mostrado na Figura 49-15. Algumas dessas barras paralelas são verticais, algumas horizontais e algumas em vários ângulos com os eixos vertical e horizontal. Depois de colocar várias lentes esféricas à frente do olho astigmático, geralmente se encontra conjunto de lentes que produz foco nítido de um conjunto de barras paralelas, mas não corrige a falta de nitidez do conjunto de barras em ângulo reto com as barras nítidas. Pode ser mostrado, pelos princípios físicos da óptica, discutidos acima neste capítulo, que o *eixo* do componente cilíndrico *fora de foco* do sistema óptico é paralelo às barras que estão indistintas. Uma vez encontrado este eixo, o examinador tenta lentes *cilíndricas* positivas ou negativas progressivamente mais fortes e mais fracas, cujos eixos estejam colocados alinhados com as barras fora de foco até que o paciente veja todas as barras cruzadas com nitidez igual. Quando isto tiver sido efetuado, o examinador orienta o profissional de óptica a confeccionar uma lente especial, combinando a correção esférica e a correção cilíndrica no eixo apropriado.

### Correção de Anormalidades Ópticas pelo Uso de Lentes de Contato

Lentes de contato de vidro ou de plástico que se encaixam bem sobre a superfície anterior da córnea podem ser inseridas. Essas lentes são mantidas no lugar por camada fina de líquido lacrimal que enche o espaço entre a lente de contato e a superfície anterior do olho.

Característica especial das lentes de contato é que elas anulam quase por completo a refração que normalmente ocorre na superfície anterior da córnea. A razão para isso é que as lágrimas entre a lente de contato e a córnea têm índice refrativo quase igual ao da córnea, de modo que a superfície anterior da córnea já não desempenha papel significativo no sistema óptico do olho. Em lugar disso, a superfície externa da lente de contato desempenha o papel principal. Desse modo, a refração dessa superfície da lente de contato é usada para substituir a refração habitual da córnea. Isso é especialmente importante em pessoas cujos erros refrativos oculares sejam causados por córnea de formato anormal, como as que têm córnea de forma incomum, abaulada — a patologia chamada *ceratocone*. Sem a lente de contato, a córnea abaulada causa anormalidade da visão tão intensa que dificilmente serão encontrados óculos que possam corrigir a visão de modo satisfatório; quando se usa lente de contato, entretanto, a refração da córnea é neutralizada, e a refração normal pela superfície externa da lente de contato é usada como substituta.

A lente de contato tem várias outras vantagens também, incluindo (1) a lente gira com o olho e promove campo mais amplo de visão clara do que os óculos, e (2) as lentes de contato têm pouco efeito sobre o tamanho do objeto que a pessoa vê através delas, enquanto lentes colocadas a mais ou menos 1 centímetro do olho afetam o tamanho da imagem, além de corrigirem o foco.

### Catarata — Áreas Opacas no Cristalino

"Catarata" é a anormalidade especialmente comum no olho e que ocorre principalmente em idosos. A catarata é área ou áreas nubladas ou opacas no cristalino. No primeiro estágio de formação da catarata, as proteínas em algumas das fibras do cristalino se desnaturam. Mais tarde, essas mesmas pro-

teínas coagulam e formam áreas opacas, no lugar das fibras proteicas transparentes.

Quando uma catarata obscurece a transmissão da luz tão intensamente que comprometa gravemente a visão, a patologia poderá ser corrigida por remoção cirúrgica do cristalino. Quando isso é feito, o olho perde grande parte de seu poder refrativo que precisa ser substituído por lente convexa poderosa à frente do olho; geralmente, contudo, implanta-se lente plástica artificial no olho, no lugar do cristalino removido.

## Acuidade Visual

Teoricamente, a luz de fonte pontual distante, quando focalizada na retina, deve ser infinitamente pequena. No entanto, como o sistema do cristalino do olho jamais é perfeito, essa mancha da retina tem comumente diâmetro total de cerca de 11 micrômetros, mesmo com resolução máxima do sistema óptico do olho normal. A mancha é mais viva em seu centro e esmaece gradualmente em direção às bordas, como a Figura 49-16 mostra pelas imagens em dois pontos.

O diâmetro médio dos cones, na *fóvea* da retina — a parte central da retina, onde a visão é mais altamente desenvolvida — é de cerca de 1,5 micrômetro, o que é um sétimo do diâmetro da mancha de luz. Todavia, como a mancha de luz tem ponto central brilhante e bordas sombreadas, a pessoa pode normalmente distinguir dois pontos separados se seus centros se situarem distantes por até 2 micrômetros na retina, o que é discretamente maior que a largura de um cone da fóvea. Essa discriminação, entre dois pontos também é mostrada na Figura 49-16.

A acuidade visual normal do olho humano para discriminar fontes luminosas pontuais é de cerca de 25 segundos de arco, isto é, quando os raios de luz de dois pontos separados atingem o olho com ângulo de pelo menos 25 segundos entre eles, em geral, poderão ser reconhecidos como dois pontos em lugar de um só. Isso significa que a pessoa com acuidade visual normal, olhando para duas manchas distintas e brilhantes a 10 metros de distância, mal pode distinguir as manchas como entidades separadas quando estiverem a 1,5 a 2 milímetros de distância uma da outra.

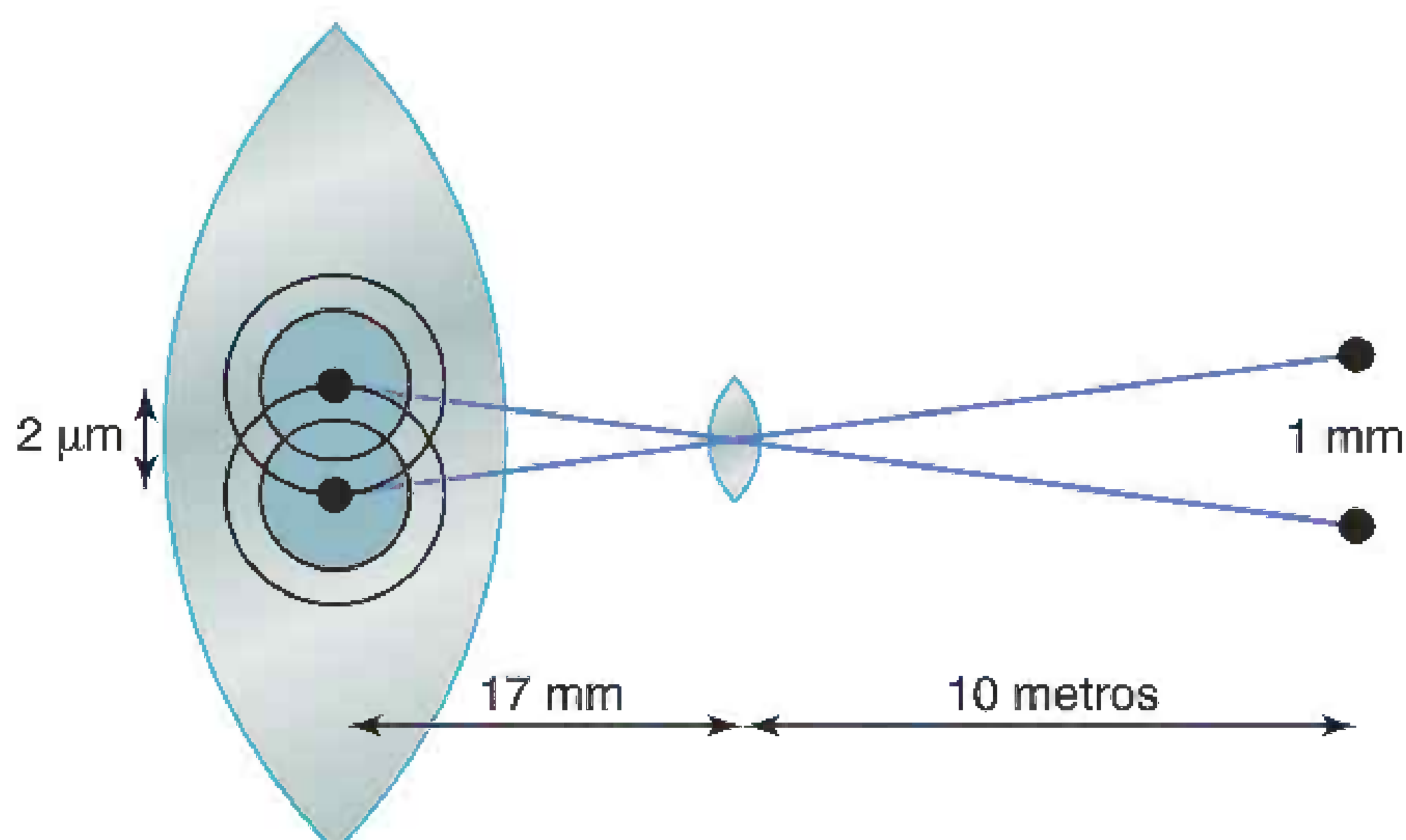



**Figura 49-16** Acuidade visual máxima para duas fontes pontuais de luz.

A fóvea tem menos de 0,5 milímetro (< 500 micrômetros) de diâmetro, o que significa que ocorre acuidade visual máxima em menos de 2 graus do campo visual. Fora dessa área da fóvea, a acuidade visual fica cada vez pior, diminuindo por mais que 10 vezes ao ficar mais próxima à periferia. Isso é causado pela conexão de número cada vez maior de bastonetes e cones a uma só fibra aferente do nervo óptico, nas partes fora da fóvea e mais periféricas da retina, conforme discutido no Capítulo 51.

**Método Clínico para a Medida da Acuidade Visual.** O quadro para testar os olhos consiste geralmente em letras de diferentes tamanhos, colocadas a 20 pés (6 metros) de distância da pessoa que está sendo examinada. Se a pessoa puder ver bem as letras do tamanho que deve ser visto à distância de 20 pés, diz-se que ela tem visão 20/20 — isto é, visão normal. Se a pessoa só conseguir ver letras que deveriam ser vistas à distância de 200 pés (60 metros), diz-se que ela tem visão 20/200. Em outras palavras, o método clínico, para expressar acuidade visual, é usar a fração matemática que expresse a proporção de duas distâncias, o que também é a proporção da acuidade visual de uma pessoa para a de outra, com acuidade visual normal.

## Determinação da Distância de um Objeto em Relação ao Olho — "Percepção de Profundidade"

A pessoa normalmente percebe distâncias por três meios principais: (1) os tamanhos das imagens de objetos conhecidos na retina, (2) o fenômeno da paralaxe de movimento e (3) o fenômeno da estereopsia. Essa capacidade de determinar as distâncias é chamada de *percepção de profundidade*.

**Determinação da Distância pelos Tamanhos de Imagens Retinianas de Objetos Conhecidos.** Se alguém souber que a pessoa que está sendo vista tem 1,80 m de altura, pode determinar o quanto a pessoa está distante simplesmente pelo tamanho da imagem dessa pessoa na retina. Não é preciso, conscientemente, pensar no tamanho, mas o cérebro aprendeu a calcular de modo automático, a partir tamanho das imagens, as distâncias dos objetos quando as dimensões são conhecidas.

**Determinação da Distância por Paralaxe de Movimento.** Outro meio importante pelo qual os olhos determinam a distância é o da paralaxe de movimento. Se a pessoa olhar a distância com os olhos completamente imóveis, não perceberá paralaxe de movimento, mas, quando a pessoa movimenta a cabeça para um lado ou outro, as imagens dos objetos próximos se movimentam rapidamente pelas retinas, enquanto as imagens dos objetos distantes continuam quase completamente estáticas. Por exemplo, movimentando-se a cabeça 2,5 centímetros para o lado quando o objeto está apenas 2,5 centímetros à frente do olho, a imagem se movimenta quase todo o percurso através das retinas, enquanto a imagem de objeto a 60 metros de distância dos olhos não se move

perceptivelmente. Desse modo, usando esse mecanismo de paralaxe de movimento, pode-se avaliar as *distâncias relativas* de diferentes objetos mesmo que apenas um olho seja usado.

**Determinação de Distância por Estereopsia — Visão Binocular.** Outro método pelo qual se percebe a paralaxe é o da "visão binocular". Como o olho está a pouco mais de 5 centímetros de um lado do outro olho, as imagens, nas duas retinas, são diferentes entre si. Por exemplo, objeto de 2,5 centímetros, em frente ao nariz, forma imagem no lado esquerdo da retina do olho esquerdo mas, no lado direito da retina do olho direito, enquanto pequeno objeto 6 metros, à frente do nariz, tem sua imagem em pontos estreitamente correspondentes nos centros das duas retinas. Esse tipo de paralaxe é demonstrado na Figura 49-17, que mostra as imagens de ponto vermelho e de quadrado amarelo realmente invertidas nas duas retinas porque estão a distâncias diferentes em frente aos olhos. Isso dá um tipo de paralaxe, presente o tempo todo quando ambos os olhos estão sendo usados. É quase totalmente essa paralaxe binocular (ou *estereopsia*) que dá à pessoa com dois olhos capacidade muito maior para julgar distâncias relativas, *quando os objetos estão próximos* do que a pessoa que tenha apenas um olho. No entanto, a estereopsia praticamente é inútil para percepção de profundidade em distâncias além de 15 a 60 metros.

### Oftalmoscópio

O oftalmoscópio é instrumento pelo qual o observador pode visualizar o olho de outra pessoa e ver a retina com clareza. Embora o oftalmoscópio pareça ser instrumento relativamente complicado, seus princípios são simples. Os componentes básicos são mostrados na Figura 49-18 e podem ser explicados da seguinte maneira.

Se ponto de luz forte está na retina de *olho emetrópico*, os raios de luz desse ponto divergem em direção ao sistema de lentes do olho. Depois de atravessar o sistema de lentes, ficam paralelos entre si porque a retina está localizada à distância de um comprimento focal, atrás do sistema de lentes. Então, quando esses raios paralelos entram no olho emetrópico de outra pessoa, focalizam de novo foco pontual na retina da segunda pessoa, porque sua retina também está à distância de um comprimento focal atrás do cristalino. Qualquer ponto de luz, na retina do olho observado, projeta um ponto focal na retina do olho que observa. Desse modo, se se fizer com que a retina da pessoa possa emitir luz, a imagem de sua retina será focalizada na retina do observador, uma vez que os dois olhos sejam emetrópicos e estejam simplesmente olhando um dentro do outro.

Para fazer um oftalmoscópio, é preciso apenas construir meio para iluminar a retina a ser examinada. Depois, a luz refletida por essa retina pode ser vista pelo observador simplesmente colocando os dois olhos próximos entre si. Para iluminar a retina do olho observado, coloca-se espelho angulado ou segmento de prisma em frente ao olho observado, de tal maneira, como é mostrado na Figura 49-18, que a luz da lâmpada seja refletida no olho observado. Desse modo, a retina é iluminada através da pupila, e o observador vê dentro da pupila do indivíduo observado olhando sobre a borda do espelho ou prisma, ou *através* de prisma apropriadamente produzido.

Fica claro que esses princípios só se aplicam a pessoas com olhos completamente emetrópicos. Se o poder refrativo do olho observado ou do olho do observador for anormal, será necessário corrigir o poder refrativo para que o observador veja imagem nítida da retina observada. O oftalmoscópio habitual tem série de lentes muito pequenas, montadas em torre, de modo que a torre possa ser girada de lente para outra até que seja feita a correção para refração anormal por escolha de lente de força apropriada. Em adultos jovens normais, ocorrem reflexos acomodativos naturais que causam aumento aproximado de +2 dioptrias da força do cristalino de cada olho. Para corrigir isto, é necessário que a torre da lente seja girada até a correção de aproximadamente –4 dioptrias.

## Sistema de Líquidos do Olho — Líquido Intraocular

O olho está cheio com *líquido intraocular* que mantém pressão suficiente no globo ocular para conservá-lo distendido. A Figura 49-19 demonstra que esse líquido pode ser dividido em duas partes — *humor aquoso*, que se situa à frente do cristalino, e *humor vítreo*, que fica entre a super-

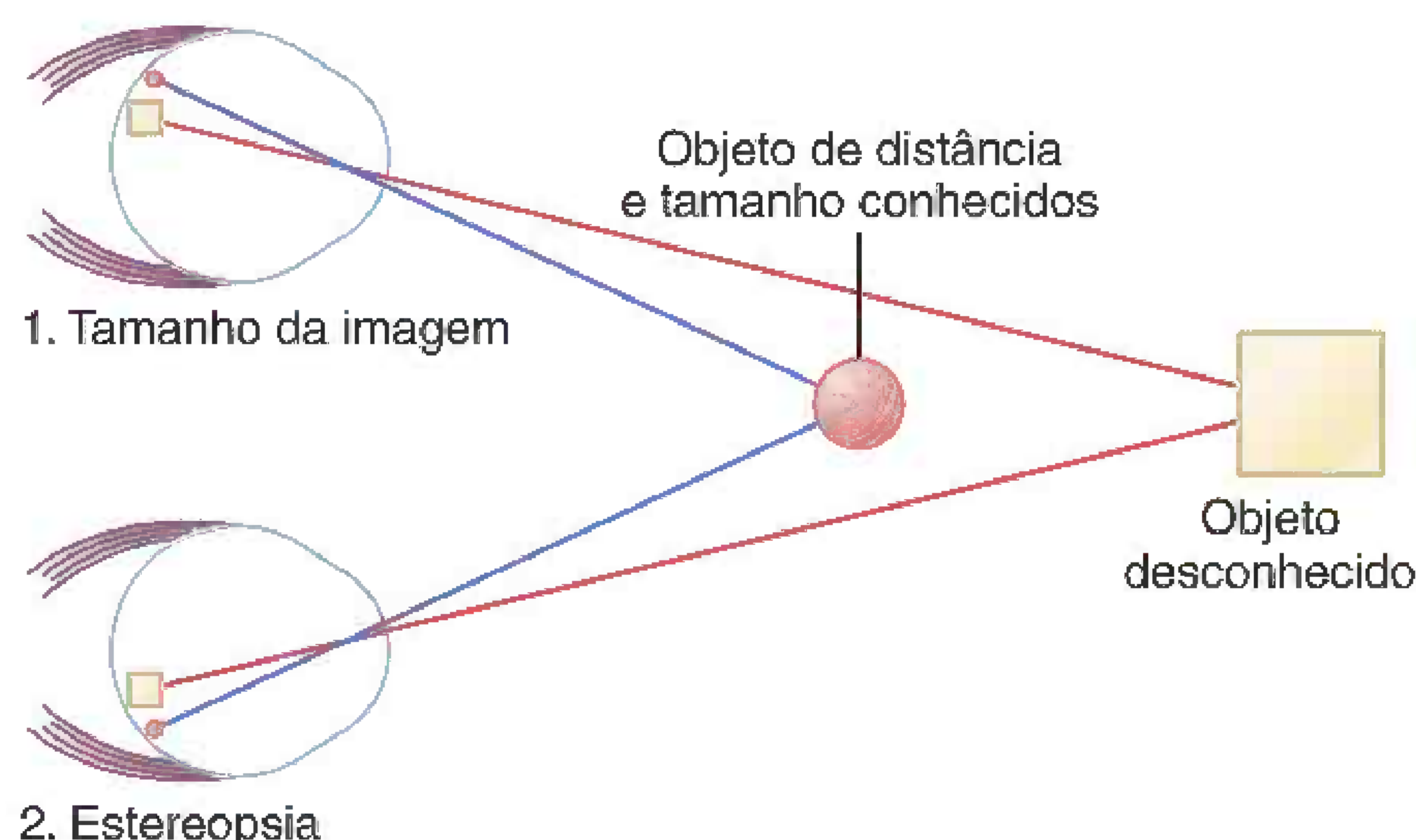



**Figura 49-17** Percepção à distância (*1*) pelo tamanho da imagem na retina e (*2*) em decorrência de estereopsia.

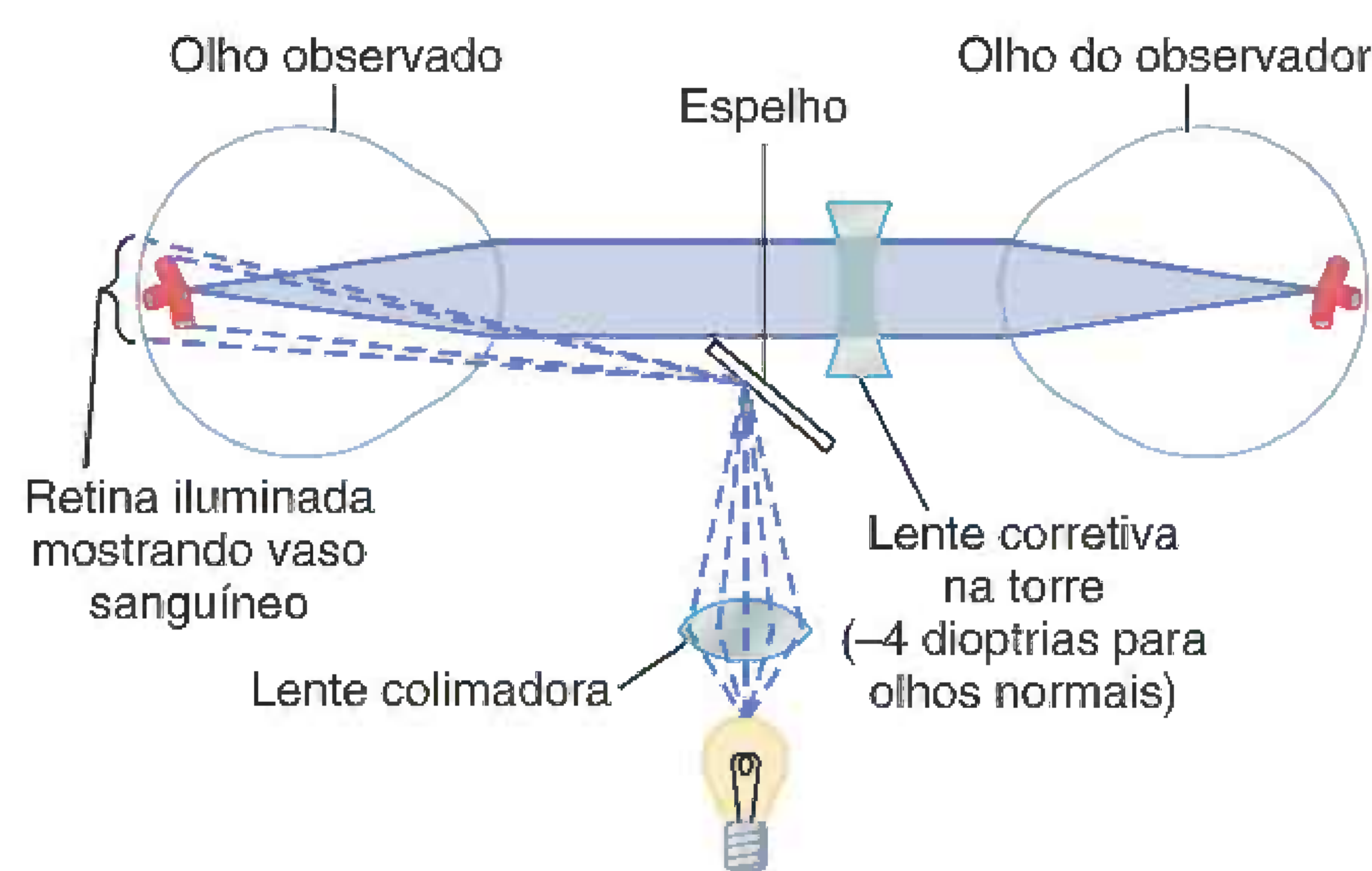



**Figura 49-18** Sistema óptico do oftalmoscópio.

fície posterior do cristalino e a retina. O humor aquoso é líquido com fluxo livre, enquanto o humor vítreo, algumas vezes, chamado de *corpo vítreo*, é massa gelatinosa que se mantém unida por rede fibrilar fina, composta sobretudo por moléculas de proteoglicanos bastante alongadas. Água e substâncias dissolvidas podem *se difundir* lentamente no humor vítreo, mas ocorre pouco *fluxo* de líquido.

O humor aquoso está continuamente sendo formado e reabsorvido. O balanço entre a formação e a reabsorção de humor aquoso regula o volume total e a pressão do líquido intraocular.

### Formação do Humor Aquoso pelo Corpo Ciliar

O humor aquoso é formado no olho *a intensidade média de 2 a 3 microlitros a cada minuto*. Essencialmente, todo ele é secretado pelos *processos ciliares* que são pregas lineares que se projetam do *corpo ciliar* para o espaço atrás da íris, onde os ligamentos do cristalino e o músculo ciliar se fixam ao globo ocular. Corte transverso desses processos ciliares é mostrado na Figura 49-20, e sua relação com as câmaras de líquido ocular pode ser vista na Figura 49-19. Devido à sua arquitetura em dobras, a área total dos processos ciliares é de cerca de 6 centímetros quadrados em cada olho — área extensa, considerando-se o pequeno tamanho do corpo ciliar. As superfícies desses processos são cobertas por células epiteliais muito secretoras, e, imediatamente abaixo delas, existe área altamente vascular.

O humor aquoso é formado quase inteiramente como secreção ativa pelo epitélio dos processos ciliares. A secreção começa com o transporte ativo de íons sódio para os espaços entre as células epiteliais. Os íons sódio puxam íons cloreto e íons bicarbonato junto com eles para manter a neutralidade elétrica. Depois, todos esses íons em conjunto promovem osmose de água dos capilares sanguíneos, situados abaixo dos mesmos espaços intercelulares epiteliais, e a solução resultante banha os espaços dos processos ciliares na câmara anterior do olho. Ademais, vários nutrientes são transportados, através do epitélio, por transporte ativo ou difusão facilitada; eles incluem aminoácidos, ácido ascórbico e glicose.

### Saída do Humor Aquoso do Olho

Depois que o humor aquoso é formado pelos processos ciliares, ele primeiro flui, como mostrado na Figura 49-19, *através da pupila e entra na câmara anterior do olho*. Daí, o líquido flui na direção *anterior ao cristalino e* entra no *ângulo entre a córnea e a íris*, e depois através de malha de *trabéculas* finalmente entra no *canal de Schlemm*, que desemboca em veias extraoculares. A Figura 49-21 demonstra as estruturas anatômicas nesse ângulo iridocórneo, mostrando que os espaços entre as trabéculas se estendem em todo o trecho da câmara anterior ao canal de Schlemm. O canal de Schlemm é veia com paredes finas que se estende circunferencialmente por todo o trajeto em torno do olho. Sua membrana endotelial é tão porosa que tanto grandes moléculas proteicas, como pequeno material particulado do tamanho de hemácias, podem passar da câmara anterior para o canal de Schlemm. Embora o canal de Schlemm na realidade seja vaso sanguíneo venoso, tanto humor aquoso, normalmente, se dirige a ele que o faz ficar cheio apenas de humor aquoso, e não de sangue. As pequenas veias que levam do canal de Schlemm às veias maiores do olho geralmente contêm apenas humor aquoso, e são chamadas de *veias aquosas*.

### Pressão Intraocular

A pressão intraocular normal média é de cerca de 15 mmHg, variando entre 12 e 20 mmHg.

**Tonometria.** Como não é prático passar uma agulha pelo olho do paciente para medir a pressão intraocular, essa pressão é medida clinicamente pelo uso do “tonômetro”, cujo princípio é mostrado na Figura 49-22. A córnea do olho é anestesiada com anestésico local, e a plataforma do tonômetro é colocada na córnea. Aplica-se então pequena força ao êmbolo central, fazendo que parte da córnea, abaixo do êmbolo, seja deslocada para dentro. O grau de deslocamento é registrado na escala do tonômetro, e isso é calibrado em termos de pressão intraocular.

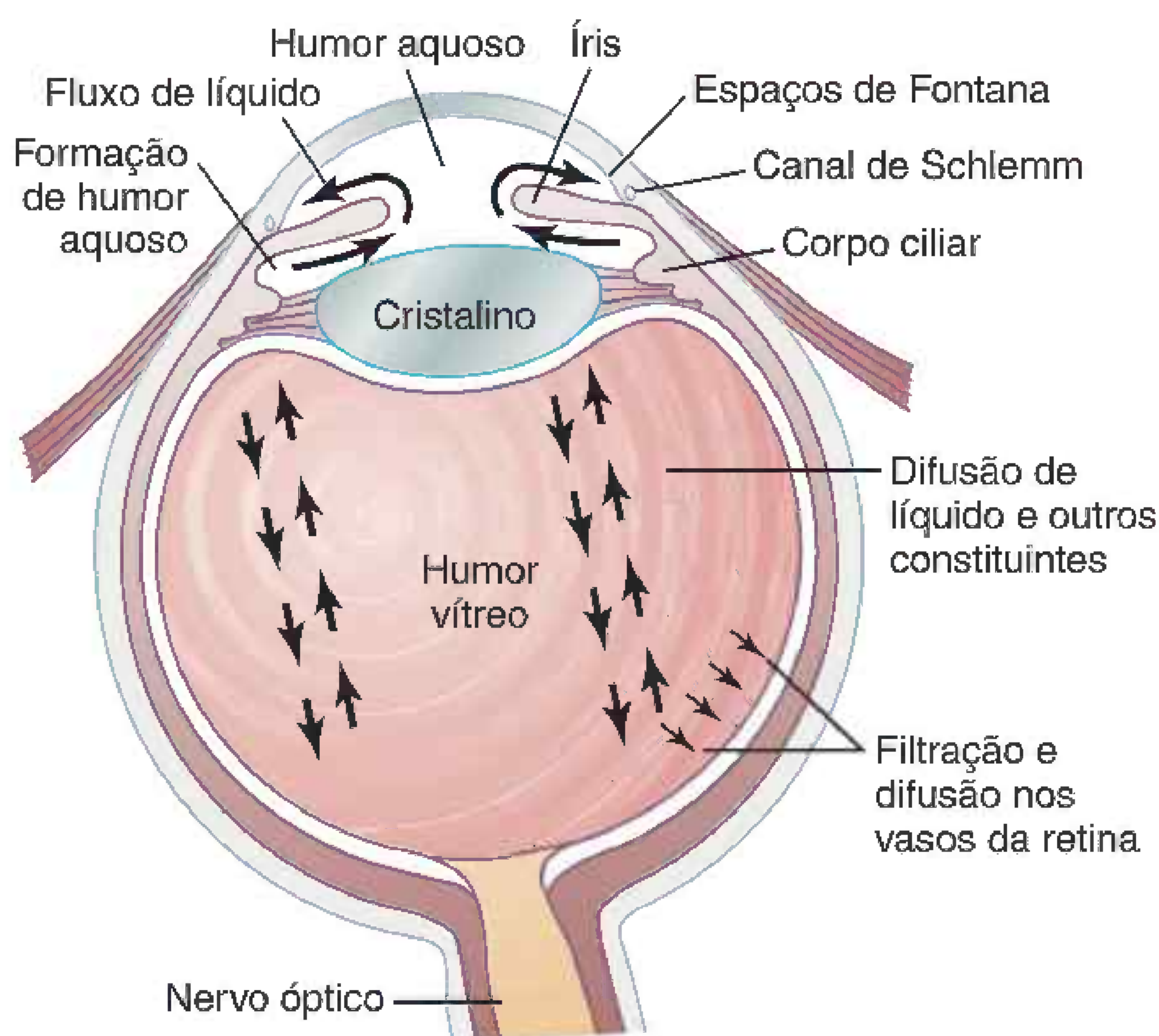



**Figura 49-19** Formação e fluxo de líquido no olho.

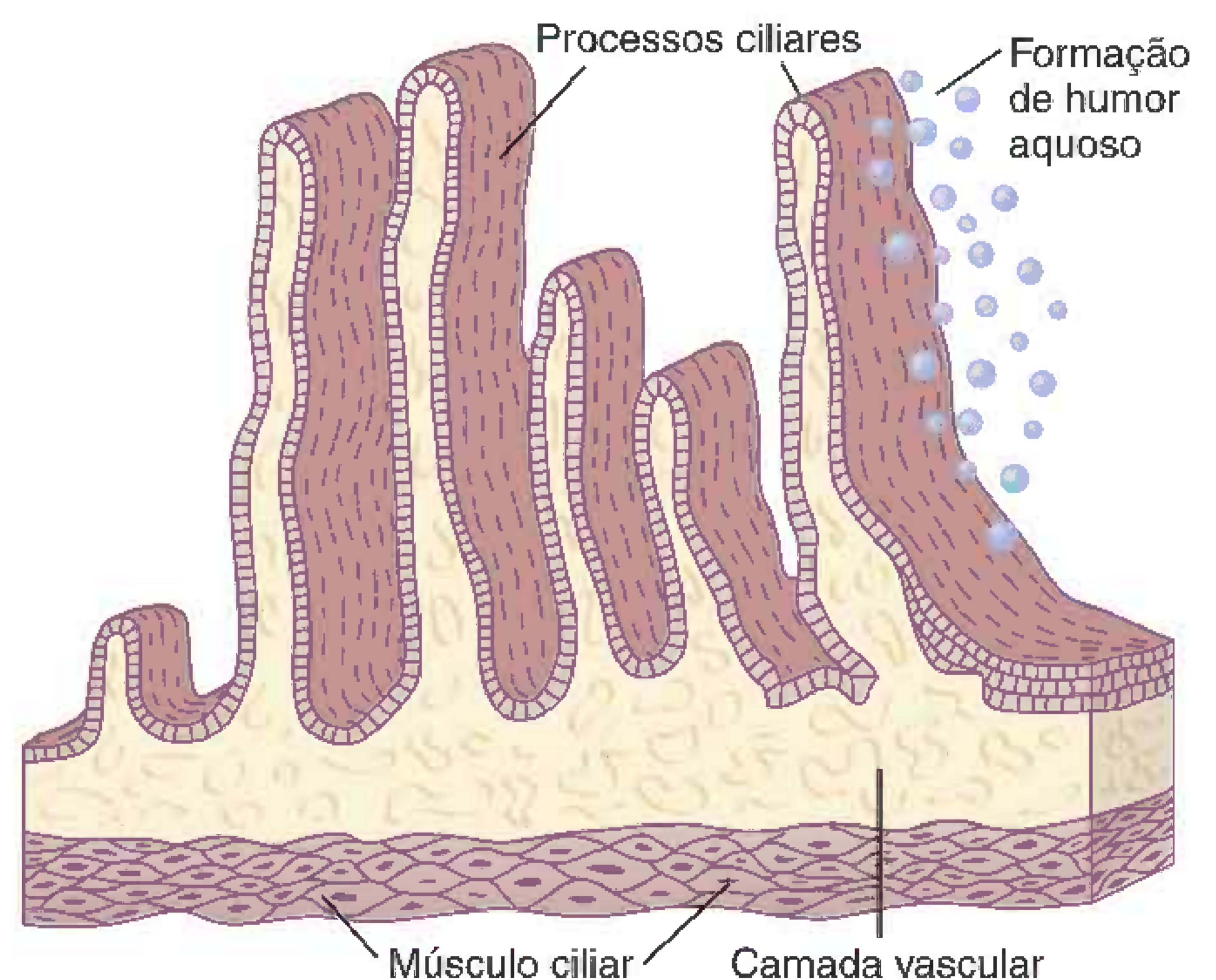



**Figura 49-20** Anatomia dos processos ciliares. O humor aquoso é formado nas superfícies.

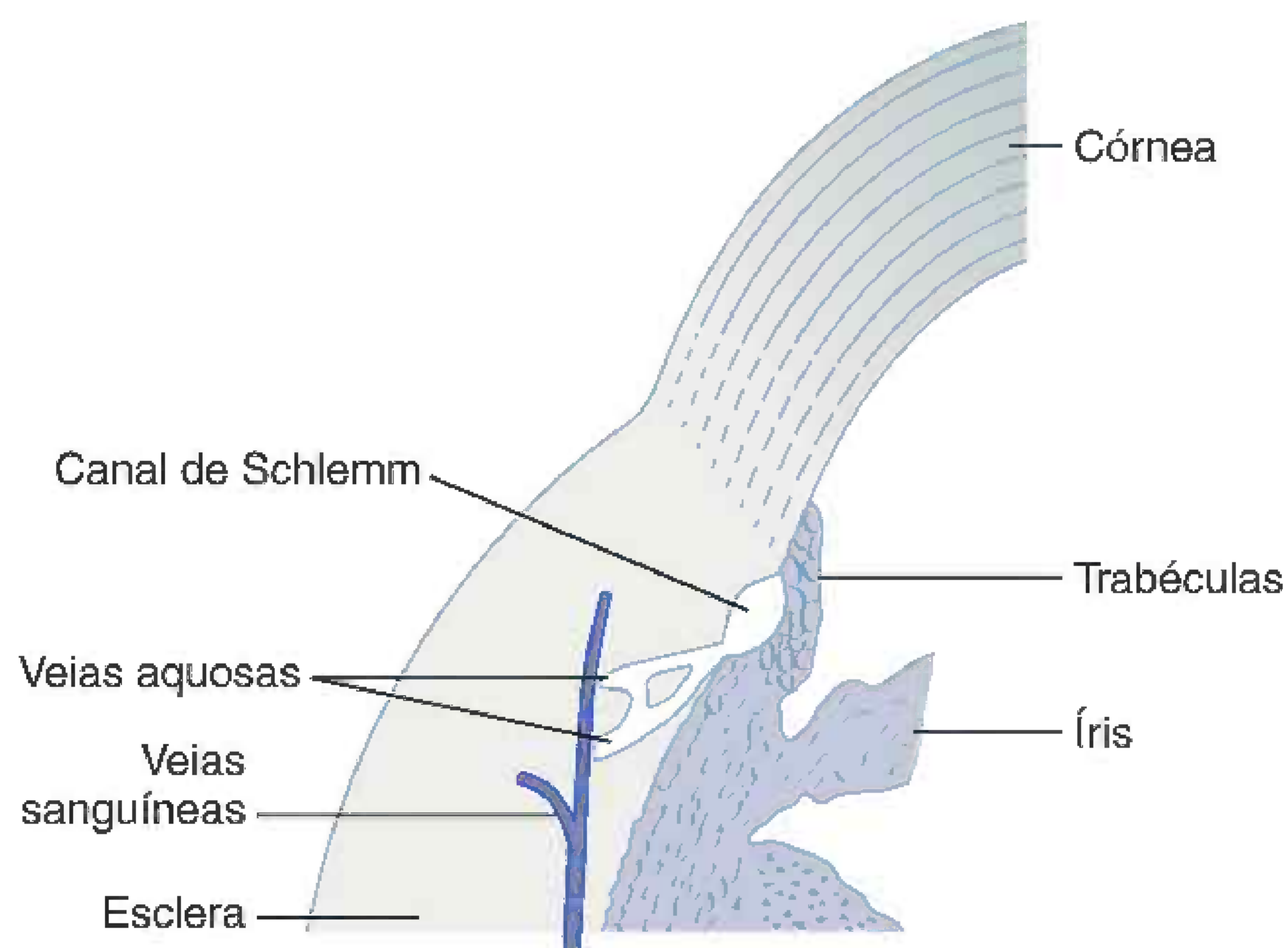



**Figura 49-21** Anatomia do ângulo iridocórneo, mostrando o sistema para saída do humor aquoso do globo ocular, indo para as veias conjuntivais.

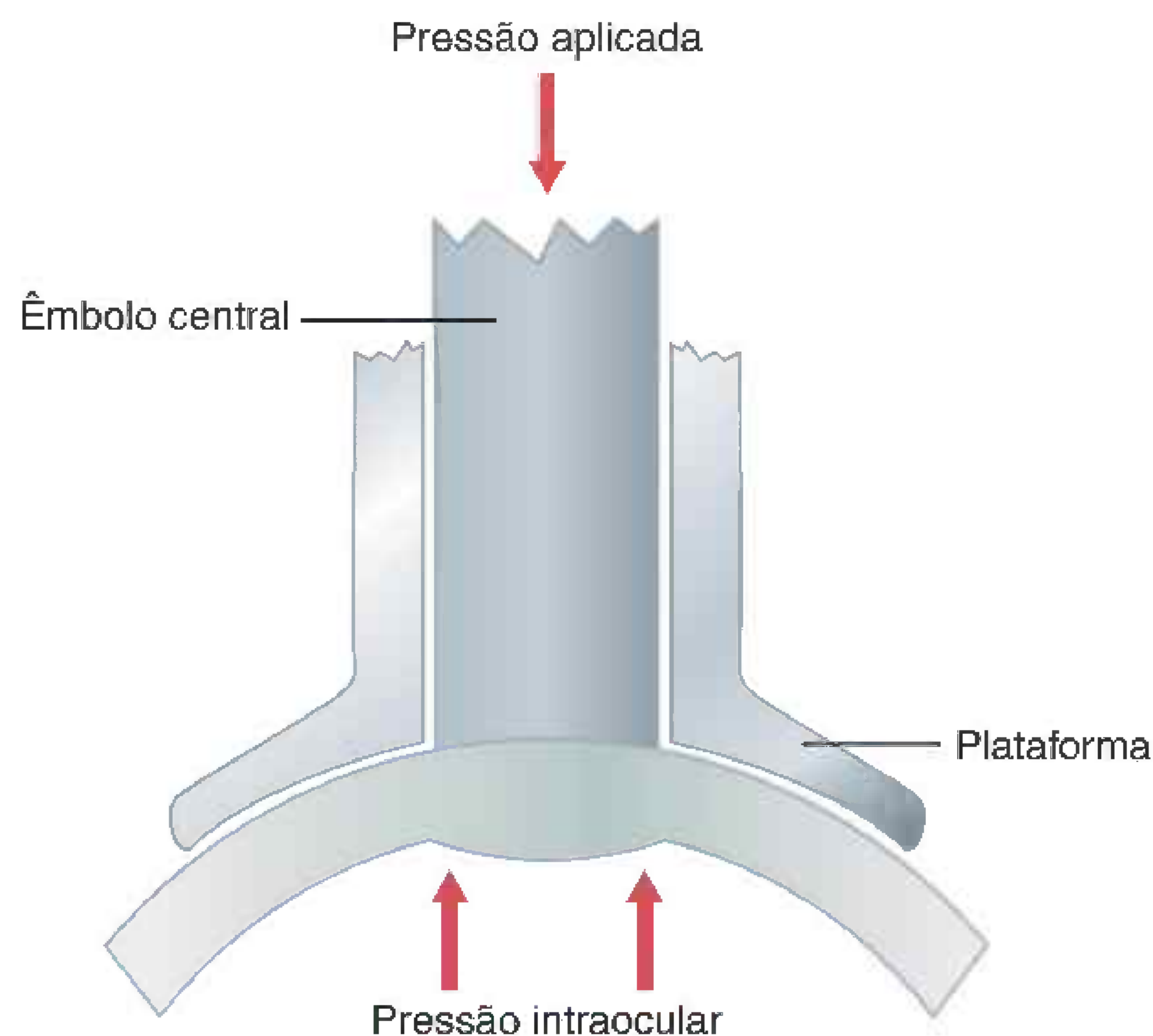



**Figura 49-22** Princípios do tonômetro.

**Regulação da Pressão Intraocular.** A pressão intraocular permanece constante no olho normal, geralmente na faixa de ±2 mmHg de seu nível normal, que é, em média, cerca de 15 mmHg. O nível dessa pressão é determinado principalmente pela resistência à saída do humor aquoso da câmara anterior para o canal de Schlemm. Essa resistência à saída resulta da rede de trabéculas pelas quais o líquido precisa passar em seu caminho, dos ângulos laterais da câmara anterior para a parede do canal de Schlemm. Essas trabéculas têm aberturas minúsculas de apenas 2 a 3 micrômetros. A intensidade do fluxo do líquido para o canal aumenta acentuadamente quando a pressão se eleva. Com cerca de 15 mmHg no olho normal, a quantidade de líquido que sai do olho, por meio do canal de Schlemm, em geral é, em média, 2,5 μL/min, sendo igual à entrada de líquido vindo do corpo ciliar. A pressão normalmente continua em termos aproximados, nesse nível de 15 mmHg.

**Mecanismo para Limpeza dos Espaços Trabeculares e Líquido Intraocular.** Quando grandes quantidades de detritos estão presentes no humor aquoso, como ocorre após hemorragia no olho ou durante infecção intraocular, os detritos provavelmente se acumulam nos espaços trabeculares que levam da câmara anterior ao canal de Schlemm; esses detritos podem impedir a reabsorção adequada de líquido da câmara anterior, algumas vezes causando "glaucoma", como será explicado subsequentemente. No entanto, nas superfícies das placas trabeculares, há grande número de células fagocitárias. Imediatamente fora do canal de Schlemm, existe uma camada de gel intersticial contendo grande número de células reticuloendoteliais com capacidade extremamente alta de englobar detritos e digeri-los, até se formarem substâncias com moléculas pequenas que podem então ser absorvidas. Desse modo, esse sistema fagocitário mantém os espaços trabeculares limpos. A superfície da íris e outras superfícies do olho, atrás da íris, são cobertas por epitélio capaz de fagocitar proteínas e pequenas partículas do humor aquoso, ajudando assim a manter um líquido claro.

**"Glaucoma" — Causa Importante de Cegueira.** O glaucoma é uma das causas mais comuns de cegueira. É doença do olho em que a pressão intraocular fica patologicamente alta, algumas vezes se elevando agudamente até 60 a 70 mmHg. Pressões acima de 25 a 30 mmHg podem causar perda de visão quando mantidas por longos períodos. Pressões extremamente altas podem causar cegueira em dias ou até horas. À medida que a pressão se eleva, os axônios no nervo óptico são comprimidos no ponto de saída do globo ocular, no disco óptico. Acredita-se que essa compressão bloqueie o fluxo axônico de citoplasma dos corpos celulares neuronais da retina nas fibras do nervo óptico que levam ao cérebro. O resultado é a falta de nutrição apropriada das fibras, o que finalmente causa morte das fibras envolvidas. É possível que a compressão da artéria da retina, que penetra no globo ocular pelo disco óptico, também se acrescente à lesão neuronal, por redução da nutrição à retina.

Na maioria dos casos de glaucoma, a pressão anormalmente alta resulta de aumento da resistência à saída de líquido passando pelos espaços trabeculares e para o canal de Schlemm na junção iridocórnea. Por exemplo, na inflamação aguda do olho, leucócitos e detritos teciduais podem bloquear esses espaços trabeculares e causar aumento agudo da pressão intraocular. Em condições crônicas, especialmente, em indivíduos mais velhos, a oclusão fibrosa dos espaços trabeculares parece ser a provável culpada.

O glaucoma algumas vezes pode ser tratado por colocação, no olho, de colírio que contenha fármaco que se difunda para o globo ocular e reduza a secreção ou aumente a absorção do humor aquoso. Quando a terapia medicamentosa falha, técnicas cirúrgicas, para abrir os espaços das trabéculas ou para fazer canais que permitam que o líquido flua diretamente do espaço líquido do globo ocular para o espaço subconjuntival fora do globo ocular, podem reduzir com eficácia a pressão.

## Referências

Buisseret P: Influence of extraocular muscle proprioception on vision. *Physiol Rev* 75:323, 1995.

Buznego C, Trattler WB: Presbyopia-correcting intraocular lenses, *Curr Opin Ophthalmol* 20:13, 2009.

Candia OA, Alvarez LJ: Fluid transport phenomena in ocular epithelia, *Prog Retin Eye Res* 27:197, 2008.

Congdon NG, Friedman DS, Lietman T: Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA* 290:2057, 2003.

Doane JF: Accommodating intraocular lenses. *Curr Opin Ophthalmol* 15:16, 2004.

Khaw PT, Shah P, Elkington AR: Glaucoma—1: diagnosis. *BMJ* 328:97, 2004.

Krag S, Andreassen TT: Mechanical properties of the human lens capsule. *Prog Retin Eye Res* 22:749, 2003.

Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al: Primary open-angle glaucoma, *N Engl J Med* 360:1113, 2009.

Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Physiological properties of the normal lens. *Physiol Rev* 77:21, 1997.

Sakimoto T, Rosenblatt MI, Azar DT: Laser eye surgery for refractive errors, *Lancet* 367:1432, 2006.

Schaeffel F, Simon P, Feldkaemper M, et al: Molecular biology of myopia. *Clin Exp Optom* 86:295, 2003.

Schwartz K, Budenz D: Current management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 15:119, 2004.

Smith G: The optical properties of the crystalline lens and their significance. *Clin Exp Optom* 86:3, 2003.

Tan JC, Peters DM, Kaufman PL: Recent developments in understanding the pathophysiology of elevated intraocular pressure, *Curr Opin Ophthalmol* 17:168, 2006.

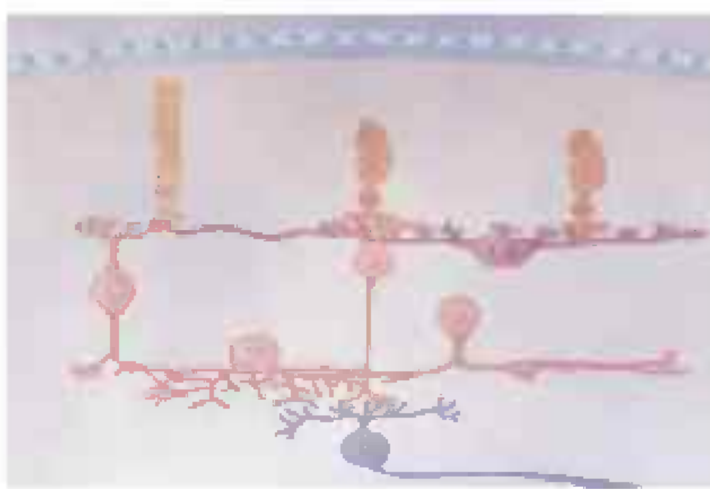
Weber AJ, Harman CD, Viswanathan S: Effects of optic nerve injury, glaucoma and neuroprotection on the survival, structure, and function of ganglion cells in the mammalian retina, *J Physiol* 586:4393, 2008.

Weinreb RN, Khaw PT: Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 363:1711, 2004.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 50

# O Olho: II. Funções Receptora e Neural da Retina



A retina é a parte sensível à luz do olho e contém (1) os *cones*, responsáveis pela visão em cores, e (2) os *bastonetes* que podem detectar a penumbra e são responsáveis principalmente pela visão em preto-e-branco em condições de baixa luminosidade. Quando bastonetes e cones são excitados, os sinais são transmitidos, primeiramente, através de sucessivas camadas de neurônios na própria retina e, por fim, propagam-se pelas fibras do nervo óptico e para o córtex cerebral. A finalidade deste capítulo é explicar os mecanismos pelos quais os bastonetes e cones detectam luz e cor e convertem a imagem visual em sinais no nervo óptico.

## Anatomia e Função dos Elementos Estruturais da Retina

**Camadas da Retina.** A Figura 50-1 mostra os componentes funcionais da retina que se dispõem em camadas de fora para dentro: (1) camada pigmentar, (2) camada de bastonetes e cones que se projeta para a camada pigmentar, (3) camada nuclear externa, contendo os corpos celulares dos bastonetes e cones, (4) camada plexiforme externa, (5) camada nuclear interna, (6) camada plexiforme interna, (7) camada ganglionar, (8) camada de fibras do nervo óptico e (9) membrana limitante interna.

Depois que a luz passa do sistema de lentes do olho e, então, atravessa o humor vítreo, ela *entra na retina por sua camada mais interna do olho* (Fig. 50-1), ou seja, atravessa primeiro as células ganglionares e depois as camadas plexiforme e nuclear antes de, por fim, chegar à camada de bastonetes e cones, que ocupa a retina até sua borda mais externa. Essa distância tem espessura de várias centenas de micrômetros; ocorre diminuição da acuidade visual pelo fato de a luz atravessar esse tecido não homogêneo. No entanto, na *região central da fóvea da retina*, conforme será discutido em seguida, as camadas internas são deslocadas lateralmente para diminuir esta perda de acuidade.

**Região da Fóvea Retiniana e sua Importância para Visão Acurada.** A *fóvea* é área diminuta, no centro da retina, mostrada na Figura 50-2, ocupando área total pouco maior que 1 milímetro quadrado; é especialmente capaz de visão acurada e detalhada. A *fóvea central*, com apenas 0,3 milímetro de diâmetro, é composta quase inteiramente por cones que têm estrutura especial que auxilia na detecção de detalhes na imagem visual. Isso significa que os cones da fóvea têm corpos celulares especialmente longos e delgados, distinguindo-se dos cones muito maiores localizados mais perifericamente na retina. Igualmente, na região da fóvea, os vasos sanguíneos, células ganglionares, camadas nuclear interna e plexiforme são todos deslocados para um lado, em vez de repousarem diretamente sobre o topo dos cones. Isso permite que a luz passe sem impedimento até os cones.

**Bastonetes e Cones.** A Figura 50-3 é representação diagramática dos componentes essenciais do fotorreceptor (bastonete ou cone). Como mostrado na Figura 50-4, o segmento externo do cone tem forma cônica. Em geral, os bastonetes são mais estreitos e mais longos do que os cones, mas nem sempre, é esse o caso. Nas partes periféricas da retina, os bastonetes têm de 2 a 5 micrômetros de diâmetro, enquanto os cones têm diâmetro de 5 a 8 micrômetros; na parte central da retina, na fóvea, há bastonetes, e os cones são mais delgados e têm um diâmetro de apenas 1,5 micrômetro.

Os principais segmentos funcionais do bastonete ou do cone são mostrados na Figura 50-3: (1) o *segmento externo*, (2) o *segmento interno*, (3) o *núcleo* e (4) o *corpo sináptico*. A substância fotoquímica, sensível à luz, é encontrada no segmento externo. No caso dos bastonetes, a substância é a *rodopsina*; nos cones, é uma das três substâncias fotoquímicas "coloridas", em geral, chamadas simplesmente de *pigmentos coloridos* que funcionam quase exatamente do mesmo modo que a rodopsina, exceto por diferenças na sensibilidade espectral.

Observe, nos *segmentos externos* dos bastonetes e cones, nas Figuras 50-3 e 50-4, o grande número de *discos*. Cada disco é na realidade dobras da membrana celular. Existem até 1.000 discos em cada bastonete ou cone.

A rodopsina e os pigmentos coloridos são proteínas conjugadas. Eles são incorporados às membranas dos discos, sob a forma de proteínas transmembrana. As concentrações destes pigmentos fotossensíveis, nos discos, são tão grandes que os próprios pigmentos constituem cerca de 40% de toda massa do segmento externo.

O *segmento interno* do bastonete ou do cone contém o citoplasma usual, com organelas citoplasmáticas. São especialmente importantes as mitocôndrias que, como explicado adiante, desempenham papel importante no fornecimento de energia para a função dos fotorreceptores.

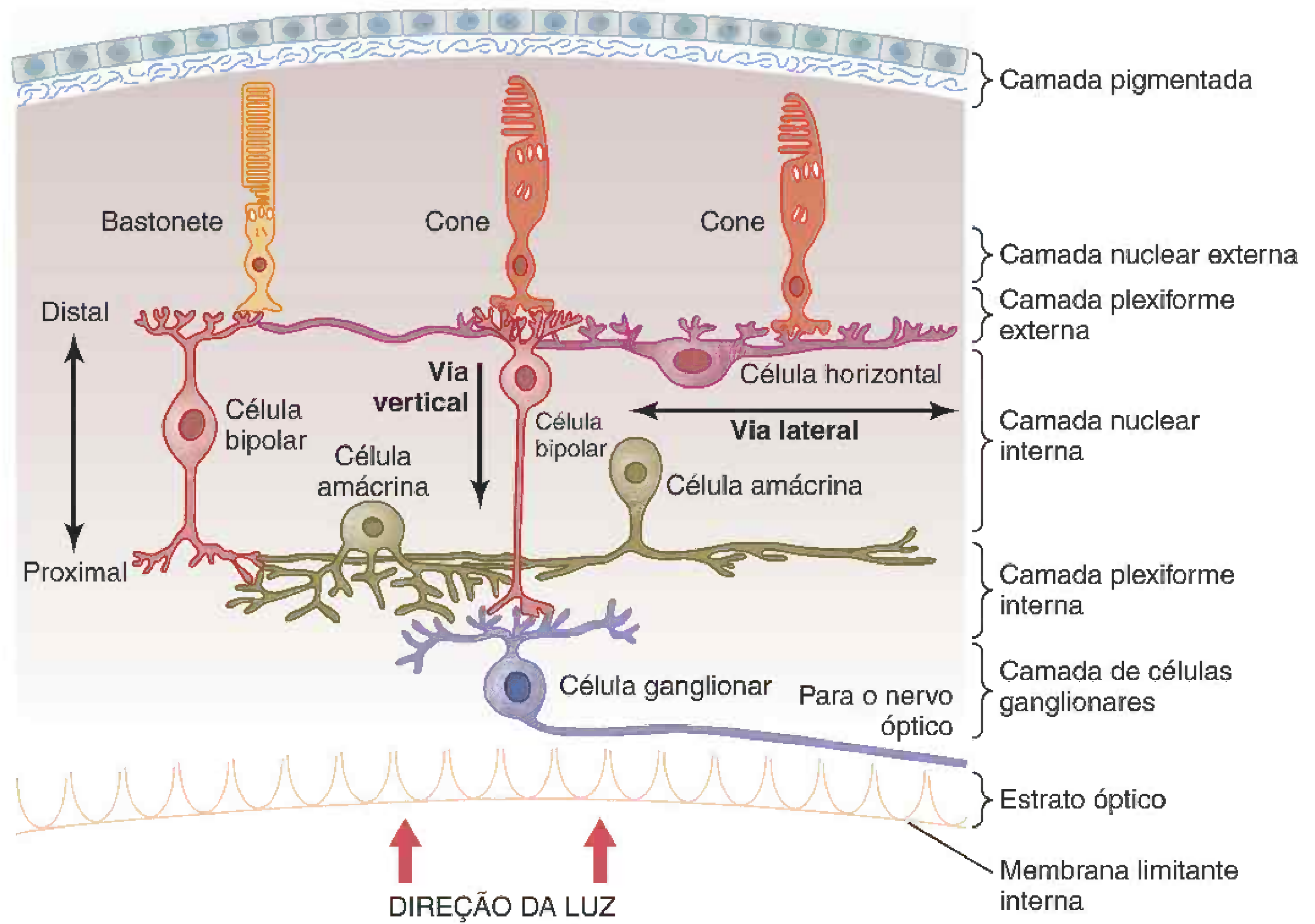



**Figura 50-1** Camadas da retina.



**Figura 50-2** Fotomicrografia da mácula e da fóvea em seu centro. Observe que as camadas internas da retina são deslocadas lateralmente para diminuir a interferência na transmissão da luz. (De Fawcett DW: Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philapdelphia: WB Saudners, 1986; cortesia de H. Mizoguchi.)

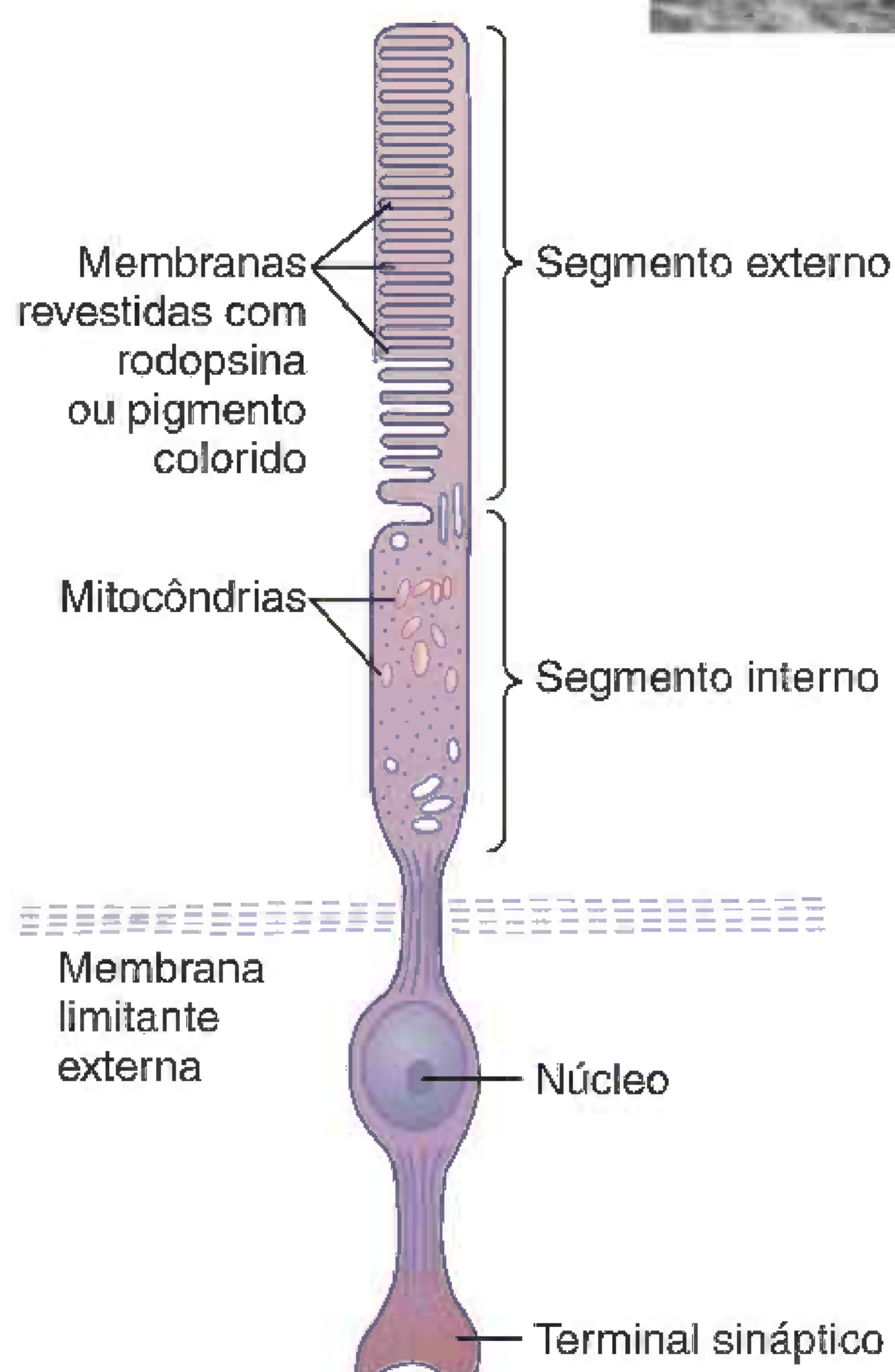



**Figura 50-3** Desenho esquemático das partes funcionais dos bastonetes e cones.

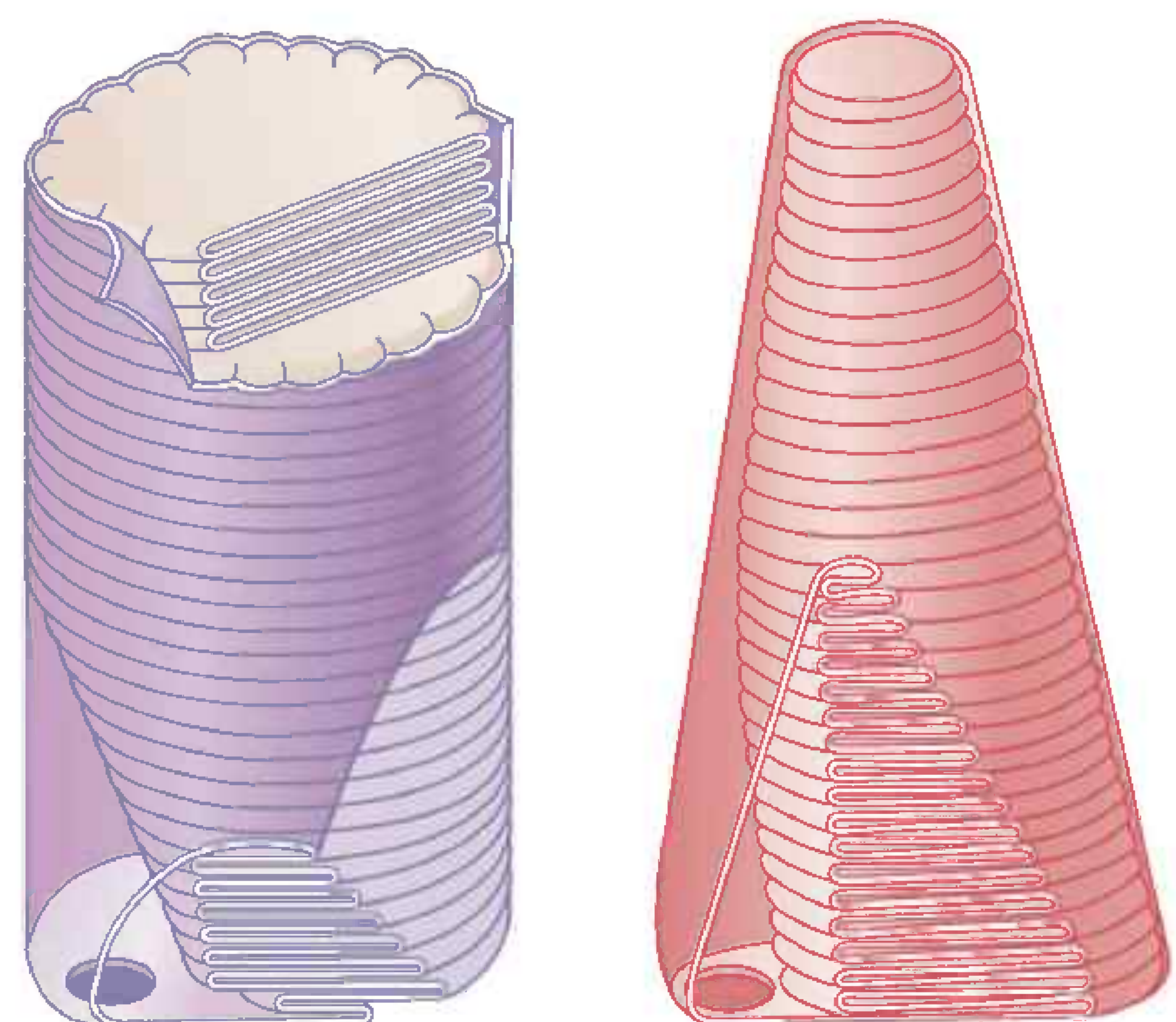


**Figura 50-4** Estruturas membranosas dos segmentos externos de um bastonete (*à esquerda*) e um cone (*à direita*). (Cortesia do Dr. Richard Young.)

O *corpo sináptico* é a parte do bastonete ou cone que se liga às células neuronais subsequentes, as *células horizontais* e *bipolares* que representam os estágios seguintes da cadeia celular responsável pela visão.

**Camada Pigmentar da Retina.** O pigmento negro *melanina*, na camada pigmentar, impede a reflexão da luz por todo o globo ocular; isso é extremamente importante para a visão nítida. Esse pigmento realiza a mesma função no olho que a cor negra dentro do fole de uma câmera. Sem ele, os raios de luz seriam refletidos em todas as direções, dentro do globo ocular e causariam iluminação difusa da retina, e não o contraste normal entre as manchas escura e clara, necessário para a formação de imagens precisas.

A importância da melanina na camada pigmentar é bem ilustrada por sua ausência em *albinos*, pessoas que não têm hereditariamente o pigmento melanina em todas as partes do corpo. Quando um albino entra em sala clara, a luz que invade a retina é refletida em todas as direções, dentro do globo ocular, pelas superfícies sem pigmentação da retina e pela esclera subjacente; assim, a única mancha de luz distinta que normalmente excitaria apenas alguns bastonetes ou cones é refletida em todas as partes e excita muitos receptores. Portanto, a acuidade visual dos albinos, mesmo com a melhor correção óptica, quase nunca é melhor que 20/100 a 20/200, em lugar dos valores normais de 20/20.

A camada pigmentar também armazena grandes quantidades de *vitamina A*. Essa vitamina A se difunde livremente pelas membranas celulares dos segmentos externos dos bastonetes e cones, que estão imersos, eles próprios, no pigmento. Mostraremos ainda que a vitamina A é precursora importante das substâncias fotossensíveis dos bastonetes e cones.

**Suprimento Sanguíneo da Retina — A Artéria Central da Retina e a Coroide.** O suprimento sanguíneo nutriente para as camadas internas da retina é derivado da artéria central da retina que entra no globo ocular pelo centro do nervo óptico e depois se divide para *suprir toda superfície retiniana interna*. Deste modo, as camadas internas da retina têm seu próprio suprimento sanguíneo, independente das outras estruturas do olho.

No entanto, a camada mais externa da retina é aderente à *coroide*, que também é tecido altamente vascularizado situado entre a retina e a esclera. As camadas externas da retina, especialmente os segmentos externos dos bastonetes e cones, dependem principalmente da difusão dos vasos da coroide para sua nutrição, especialmente para seu oxigênio.

**Descolamento da Retina.** A retina neural ocasionalmente *se descola do epitélio pigmentar*. Em algumas circunstâncias, a causa de tal descolamento é lesão do globo ocular que permite que líquido ou sangue se acumule entre a retina neural e o epitélio pigmentar. O descolamento por vezes é causado por contratura das fibrilas de colágeno no humor vítreo, que puxa áreas da retina em direção ao interior do globo.

Em parte, devido à difusão através do espaço de descolamento e, em parte, devido ao suprimento sanguíneo independente da retina neural pela artéria da retina, a retina descolada pode resistir à degeneração por dias e tornar-se novamente funcional se for por cirurgia recolocada em sua relação normal com o epitélio pigmentar. Se não for recolocada prontamente, entretanto, a retina será destruída e ficará incapaz de funcionar, mesmo que haja correção cirúrgica.

## Fotoquímica da Visão

Bastonetes e cones contêm substâncias químicas que se decompõem pela exposição à luz e, no processo, excitam as fibras do nervo óptico. A substância química sensível à luz, nos *bastonetes*, é chamada *rodopsina*; as substâncias químicas fotossensíveis nos *cones*, os chamados *pigmentos dos cones* ou *pigmentos coloridos*, têm composições, apenas, discretamente diferentes das da rodopsina.

Nesta seção, discutimos, principalmente, a fotoquímica da rodopsina mas, os mesmos princípios podem ser aplicados aos pigmentos dos cones.

### Ciclo Visual Rodopsina-Retinal e Excitação dos Bastonetes

**Rodopsina e sua Decomposição pela Energia Luminosa.** O segmento externo do bastonete, que se projeta na camada pigmentar da retina, tem concentração de cerca de 40% do pigmento fotossensível, chamado *rodopsina* ou *púrpura visual*. Essa substância é a combinação da proteína *escotopsina* com o pigmento carotenoide *retinal* (também chamado "retineno"). Além disso, o retinal é tipo particular, chamado 11-*cis* retinal. Essa forma *cis* do retinal é importante, porque somente ela pode se ligar à escotopsina, para sintetizar rodopsina.

Quando a energia luminosa é absorvida pela rodopsina, essa começa a se decompor dentro de fração muito pequena de segundo, como mostra a parte superior da Figura 50-5. A causa disso é a fotoativação de elétrons, na parte retinal da rodopsina, o que leva à mudança instantânea da forma *cis* do retinal para a forma toda-*trans* que ainda tem a mesma estrutura química que a forma

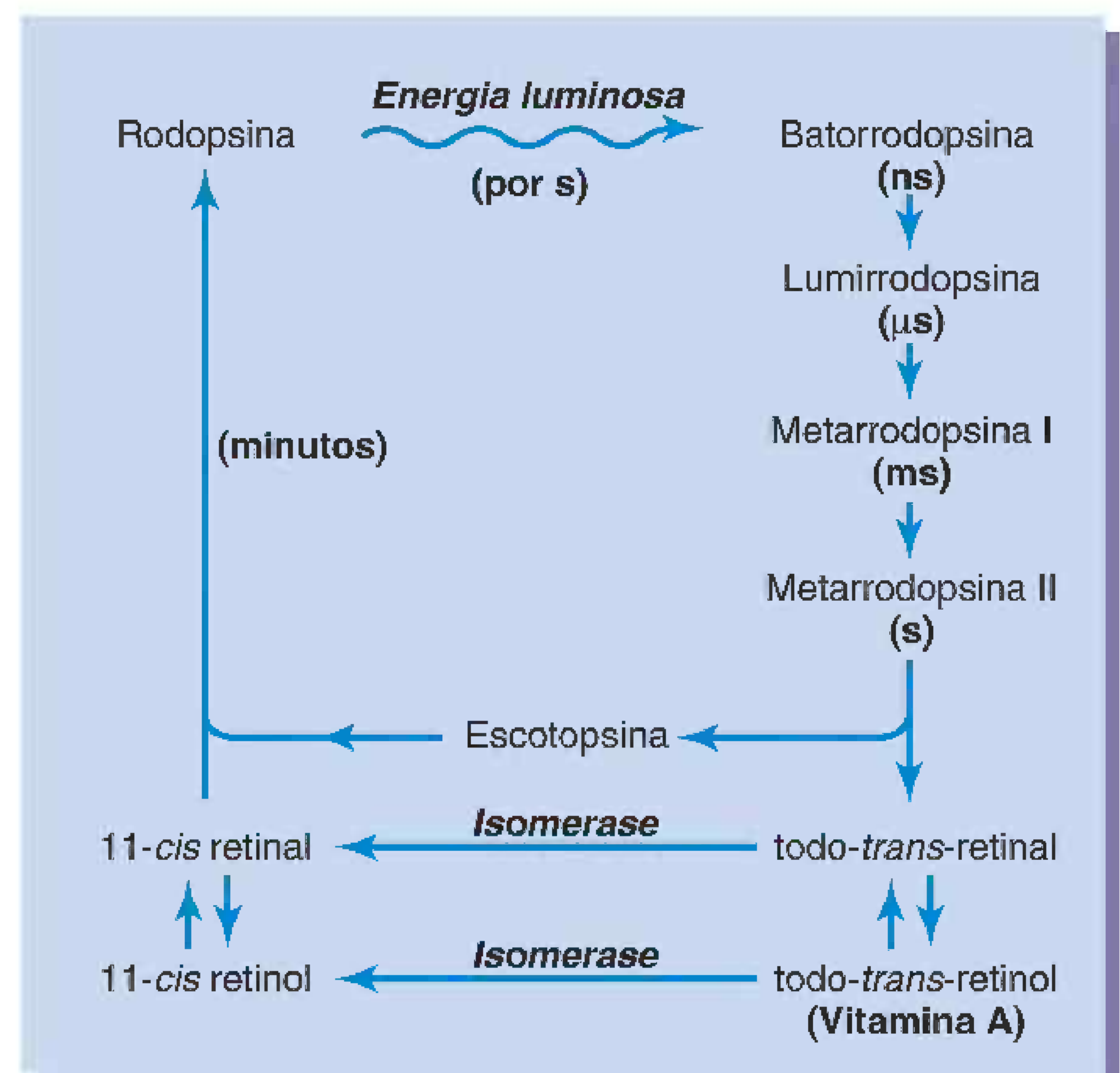



**Figura 50-5** Ciclo visual da rodopsina-retinal no bastonete, mostrando a decomposição da rodopsina durante exposição à luz e subsequente neoformação lenta de rodopsina pelos processos químicos.

*cis*, mas tem estrutura física diferente — uma molécula reta, e não uma molécula angulada. Como a orientação tridimensional dos locais reativos do retinal todo-*trans* já não se ajusta à orientação dos locais reativos da proteína *escotopsina*, o retinal todo-*trans* começa a se afastar da escotopsina. O produto imediato é a *batorrodopsina*, que é combinação parcialmente degradada do retinal todo-*trans* e da escotopsina. A batorrodopsina é extremamente instável e decai em nanossegundos para *lumirrodopsina*. Esta, então, decai em microssegundos para *metarrodopsina I* e, depois, em cerca de 1 milissegundo, para *metarrodopsina II* e, por fim, muito mais lentamente (em segundos), para os produtos de degradação completos *escotopsina* e retinal todo-*trans*.

É a metarrodopsina II, também chamada de *rodopsina ativada*, que provoca alterações elétricas nos bastonetes, e os bastonetes então transmitem a imagem visual para o sistema nervoso central sob a forma de potencial de ação do nervo óptico, como será discutido adiante.

**Nova Formação de Rodopsina.** O primeiro estágio, na neoformação de rodopsina, mostrado na Figura 50-5, é reconverter o retinal todo-*trans* em 11-*cis* retinal. Esse processo requer energia metabólica e é catalisado pela enzima *retinal isomerase*. Uma vez formado o 11-*cis* retinal ele automaticamente se recombina com a escotopsina, para formar novamente a rodopsina que então permanece estável até sua decomposição ser novamente desencadeada por absorção da energia luminosa.

**Papel da Vitamina A para a Formação de Rodopsina.** Observe, na Figura 50-5, que existe segunda via química, pela qual o retinal todo-*trans* pode ser convertido em 11-*cis* retinal. Isso ocorre por conversão do retinal todo-*trans*, primeiramente, em retinol todo-*trans*, que é uma forma de vitamina A. Depois, o retinol todo-*trans* é convertido em 11-*cis* retinol sob a influência da enzima isomerase. Finalmente, o 11-*cis retinol* é convertido em 11-*cis* retinal, que se combina com a escotopsina, para formar a nova rodopsina.

A vitamina A está presente no citoplasma dos bastonetes e na camada pigmentar da retina. Portanto, a vitamina A normalmente está sempre disponível para formar novo retinal quando necessário. Inversamente, quando houver excesso de retinal na retina, será convertido de volta à vitamina A, reduzindo assim a quantidade de pigmento fotossensível na retina. Veremos, ainda, que essa interconversão entre retinal e vitamina A é especialmente, importante na adaptação a longo prazo da retina a diferentes intensidades luminosas.

**Cegueira Noturna.** Ocorre cegueira noturna em qualquer pessoa com deficiência grave de vitamina A. A razão para isso é que, sem vitamina A, as quantidades de retinal e de rodopsina que podem ser formadas ficam intensamente diminuídas. Essa condição é chamada de *cegueira noturna* porque a quantidade de luz disponível à noite é pequena demais para permitir visão adequada em pessoas deficientes em vitamina A.

Para que a cegueira noturna ocorra, a pessoa precisa permanecer em dieta deficiente em vitamina A por meses, porque grandes quantidades de vitamina A normalmente são armazenadas no fígado e podem ficar disponíveis para os olhos. Uma vez desenvolvida a cegueira noturna, às vezes, poderá ser revertida em menos de 1 hora pela injeção intravenosa de vitamina A.

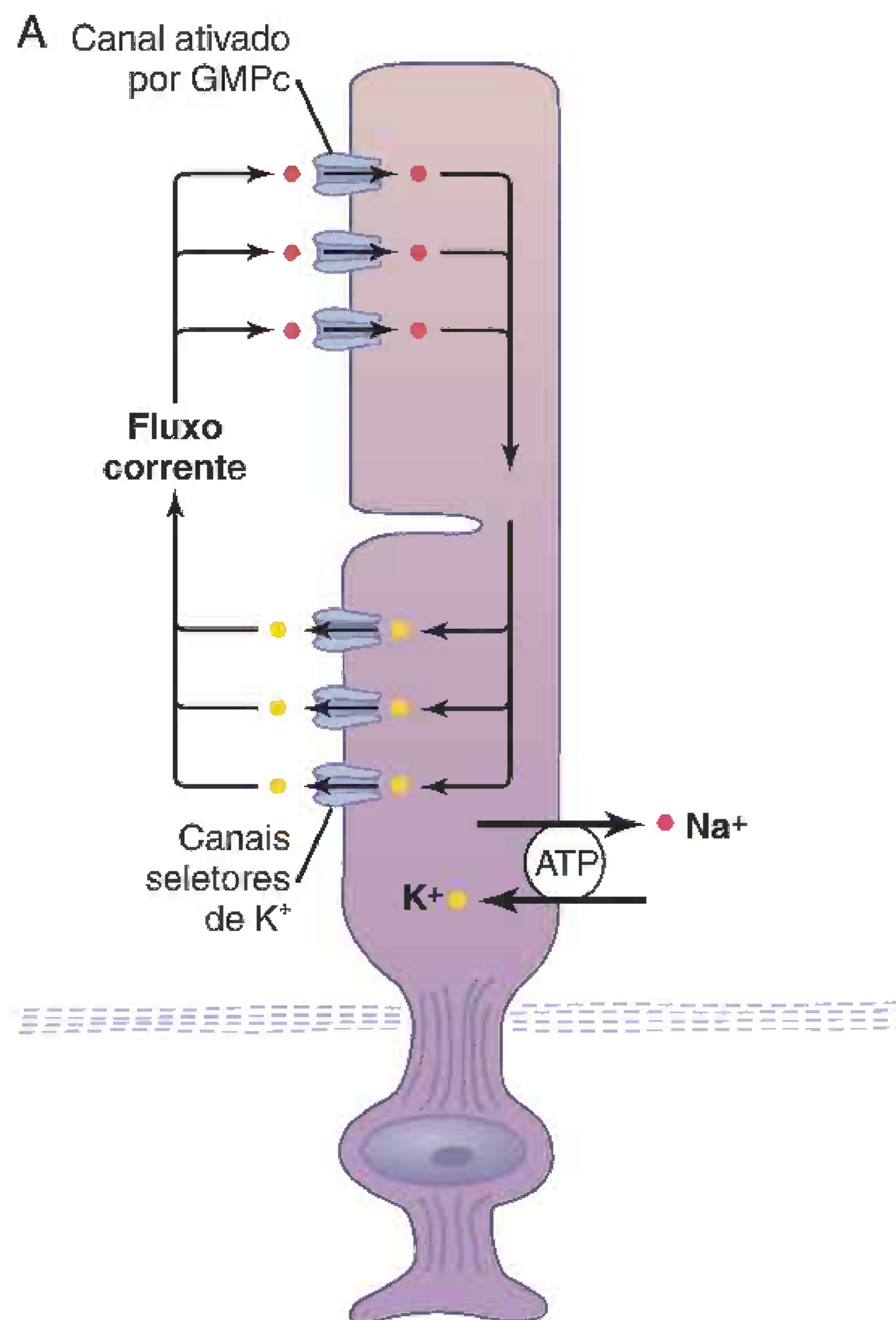
## Excitação do Bastonete Quando a Rodopsina É Ativada pela Luz

**O Potencial Receptor do Bastonete É Hiperpolarizante e Não Despolarizante.** Quando o bastonete é exposto à luz, o potencial receptor resultante é diferente dos potenciais receptores de quase todos os outros receptores sensoriais, isto é, a excitação do bastonete causa *aumento da negatividade* do potencial de membrana intrabastonetes que é estado de *hiperpolarização*, significando que existe mais negatividade do que o normal *na face interna* da membrana do bastonete. Isso é exatamente oposto à diminuição da negatividade (o processo de "despolarização") que ocorre em quase todos os outros receptores sensoriais.

Como a ativação da rodopsina causa hiperpolarização? A resposta é que, quando a rodopsina se decompõe, diminui a condutância da membrana dos bastonetes para os íons sódio no segmento externo do bastonete. Isso causa hiperpolarização de toda a membrana do bastonete de modo relatado a seguir.

A Figura 50-6 mostra o movimento dos íons sódio e potássio no circuito elétrico completo pelos segmentos interno e externo dos bastonetes. O segmento interno bombeia continuamente sódio de dentro para fora do bastonete e íons potássio são bombeados para dentro da célula. Os íons potássio vazam da célula pelos canais de potássio sem comportas que são restritos ao segmento interno do bastonete. Como em outras células, essa bomba sódio-potássio cria potencial negativo no interior da célula. No entanto, o segmento externo do bastonete, onde estão localizados os discos fotorreceptores, é totalmente diferente; aí, a membrana do bastonete na *escuridão* é permeável aos íons sódio que fluem pelos canais dependentes do GMPc. Na escuridão, os níveis de GMPc são altos, o que permite que íons sódio com carga positiva se difundam continuamente para o interior do bastonete e, assim, neutralizam grande parte da negatividade no interior da célula. Deste modo, *sob condições normais de escuridão, quando o bastonete não está excitado, ocorre redução da eletronegatividade* na face interna da membrana do bastonete, medindo cerca de −40 milivolts, e não os habituais −70 a −80 milivolts, encontrados na maioria dos receptores sensoriais.

Depois, quando a rodopsina do segmento externo do bastonete é exposta à luz, ela é ativada e começa a se decompor, os canais de sódio dependentes do GMPc são fechados, e a condutância de membrana do segmento



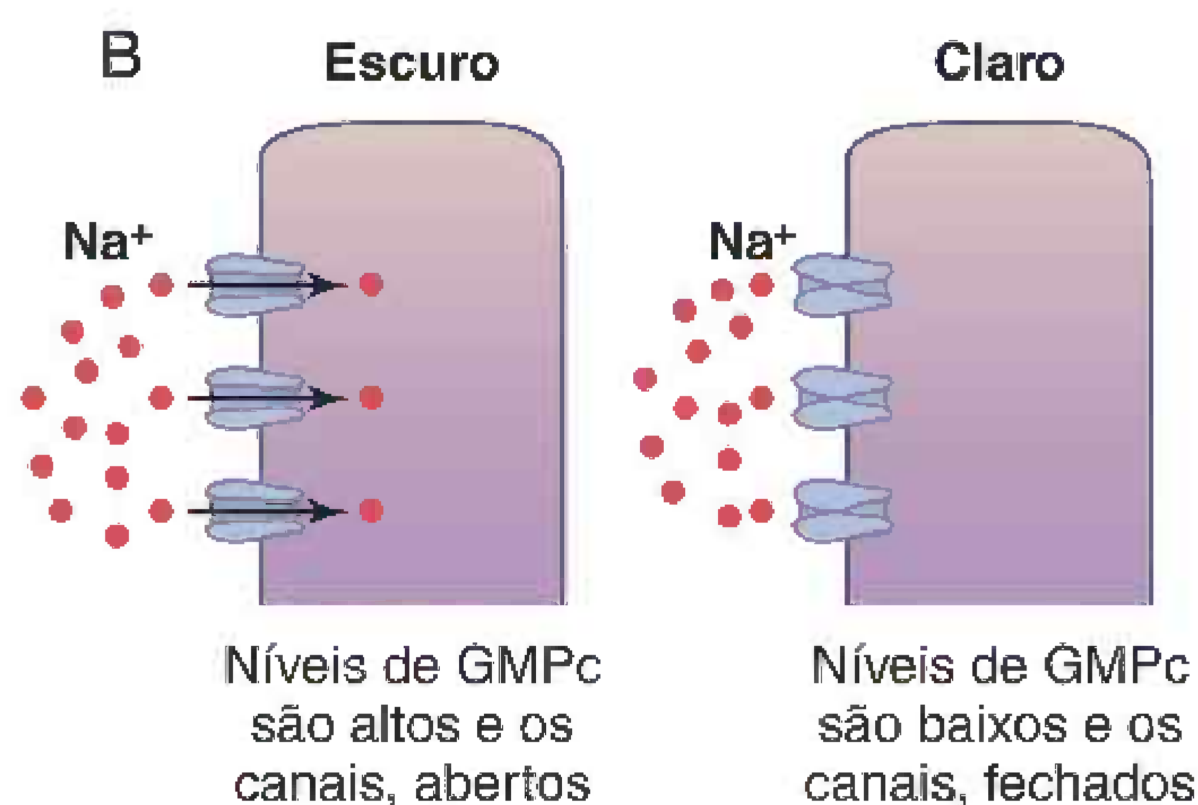




**Figura 50-6** O sódio flui para um fotorreceptor (p. ex., bastonete) através de canal ativado por GMPc. O potássio flui para fora da célula, por canal de potássio sem comportas. A bomba de sódio-potássio mantém níveis de sódio e potássio constantes dentro da célula. No escuro, os níveis de GMPc são altos e os canais de sódio se abrem. No claro, os níveis de GMPc são reduzidos e os canais de sódio se feham, causando a hiperpolarização da célula.

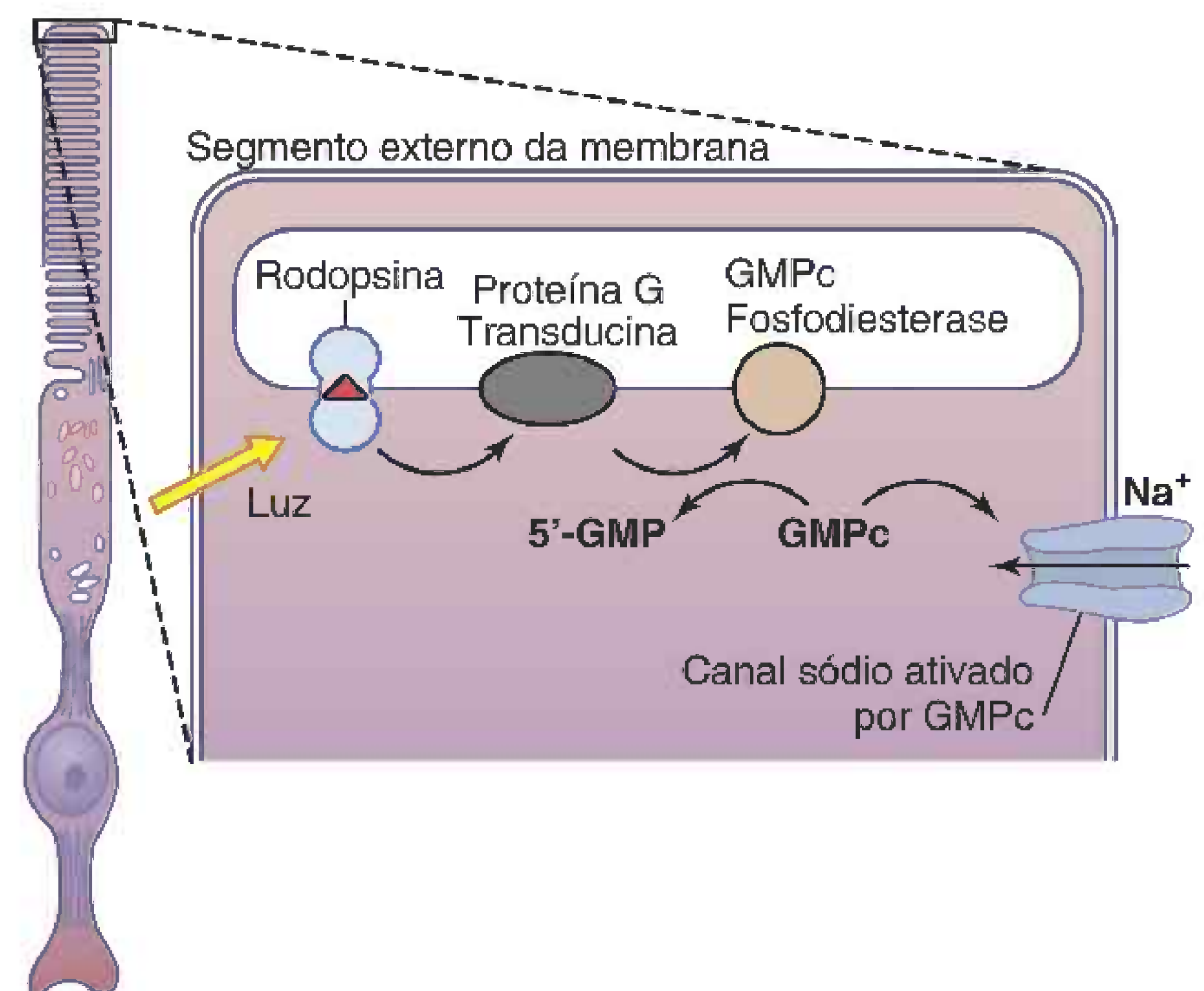



**Figura 50-7** Fototransdução no segmento externo da membrana do fotorreceptor (bastonete ou cone). Quando a luz incide sobre o fotorreceptor (p. ex., célula bastonete), a porção retinal da rodopsina que absorve a luz é ativada. Isso estimula a transducina, proteína G, que então ativa a fosfodiesterase do GMPc. Essa enzima catalisa a degradação de GMPc em 5'-GMP. A redução do GMPc, então, leva ao fechamento dos canais de sódio que, por sua vez, causam hiperpolarização do fotorreceptor.

externo, para o interior do bastonete, é reduzida por processo em três etapas (Fig. 50-7): (1) a luz é absorvida pela rodopsina, causando fotativação dos elétrons, na porção retinal, como já descrito; (2) a rodopsina ativada estimula a proteína G, denominada *transducina*, que ativa a fosfodiesterase do GMPc; essa enzima catalisa a quebra do GMPc em 5'-GMPc; e (3) a redução do GMPc fecha os canais dependentes do GMPc e reduz a corrente de influxo do sódio. Os íons sódio continuam a ser bombeados para fora, através da membrana do segmento interno. Desse modo, mais íons sódio agora saem do bastonete do que entram. Como eles são íons positivos, sua perda pelo bastonete cria aumento da negatividade na face interna da membrana e, quanto maior a quantidade de energia luminosa que atinge o bastonete, maior será a eletronegatividade — isto é, maior será o grau de *hiperpolarização*. Na intensidade máxima de luz, o potencial de membrana se aproxima de –70 a –80 milivolts, o que está próximo do potencial de equilíbrio para os íons potássio através da membrana.

**Duração do Potencial Receptor e Relação Logarítmica do Potencial Receptor com a Intensidade de Luz.** Quando o pulso de luz de curta duração atinge a retina, a hiperpolarização transitória que ocorre nos bastonetes — isto é, o *potencial receptor* — alcança pico em cerca de 0,3 segundo e dura mais que 1 segundo. Nos cones, a alteração ocorre quatro vezes mais rápida que nos bastonetes. Imagem visual que invada os bastonetes da retina por apenas um milionésimo de segundo pode, algumas vezes, causar a sensação de ver a imagem por tempo maior que 1 segundo.

Outra característica do potencial receptor é a dele ser aproximadamente proporcional ao logaritmo da intensidade da luz. Isso é extremamente importante, pois permite que os olhos discriminem intensidades de luz dentro de gama de variação milhares de vezes maior da que seria possível de outra forma.

**Mecanismo pelo qual a Decomposição da Rodopsina *Diminui* a Condutância ao Sódio na Membrana — A "Cascata" de Excitação.** Em condições ideais, um só fóton de luz, a menor unidade quântica possível de energia luminosa, pode causar potencial receptor mensurável em um bastonete, equivalente a cerca de 1 milivolt. Somente 30 fótons de luz causarão metade da saturação do bastonete. Como quantidades tão pequenas de luz podem causar excitação tão grande? A resposta é que os fotorreceptores têm cascata química extremamente sen-

sível que amplifica os efeitos estimulatórios por cerca de um milhão de vezes, da seguinte forma:

1. O *fóton ativa um elétron* na porção de 11-*cis* retinal da rodopsina; isso leva à formação de *metarrodopsina II*, que é a forma ativa da rodopsina, já discutida e mostrada na Figura 50-5.
2. A *rodopsina ativada* funciona como enzima, para ativar muitas moléculas de *transducina*, proteína presente em forma inativa nas membranas dos discos e na membrana celular do bastonete.
3. A *transducina ativada* ativa muito mais moléculas de *fosfodiesterase.*
4. A *fosfodiesterase ativada* é outra enzima; ela hidrolisa imediatamente muitas moléculas de *monofosfato cíclico de guanosina* (GMPc), as destruindo. Antes de ser destruído, o GMPc estava ligado à proteína do canal de sódio da membrana externa do bastonete de modo a mantê-lo "imobilizado" no estado aberto. Mas, na luz, quando a fosfodiesterase hidrolisa o GMPc, isso remove a imobilização e permite que os canais de sódio se fechem. Várias centenas de canais se fecham para cada molécula originária ativada de rodopsina. Como o fluxo de sódio através de cada um desses canais foi extremamente rápido, o fluxo de mais de um milhão de íons sódio é bloqueado pelo fechamento dos canais antes que o canal se abra novamente. Essa diminuição de fluxo dos íons sódio é o que gera o potencial receptor do bastonete, como já discutido.
5. Em cerca de 1 segundo, outra enzima, a *rodopsinocinase* que está sempre presente no bastonete, inativa a rodopsina ativada (a metarrodopsina II), e a cascata inteira reverte ao estado normal com canais de sódio abertos.

Deste modo, os bastonetes desenvolveram cascata química importante que amplifica o efeito de um só fóton de luz, causando o movimento de milhões de íons sódio. Isso explica a extrema sensibilidade dos bastonetes, sob condições de baixa luminosidade.

Os cones são cerca de 30 a 300 vezes menos sensíveis que os bastonetes, mas mesmo assim permitem a visão colorida em qualquer intensidade de luz, acima da penumbra extrema.

## Fotoquímica da Visão em Cores pelos Cones

Destacou-se, no início desta discussão, que as substâncias fotoquímicas nos cones têm quase exatamente a mesma composição química que a da rodopsina nos bastonetes. A única diferença é que as porções proteicas, ou opsinas — chamadas de *fotopsinas* nos cones — são ligeiramente diferentes da escotopsina dos bastonetes. A parte *retinal* de todos os pigmentos visuais é exatamente a mesma nos cones e nos bastonetes. Os pigmentos sensíveis à cor dos cones, portanto, são combinações dos retinais com fotopsinas.

Na discussão sobre visão em cores, adiante neste capítulo, ficará evidente que somente um dos três tipos de pigmentos coloridos está presente em cada um dos diferentes cones, tornando assim os cones seletivamente sensíveis a diferentes cores: azul, verde ou vermelho. Esses pigmentos coloridos são chamados de, respectivamente, *pigmento sensível ao azul, pigmento sensível ao verde* e *pigmento sensível ao vermelho.* As características de absorção dos pigmentos nos três tipos de cones mostram absorvências do pico do comprimento de ondas luminosas de 445, 535 e 570 nanômetros, respectivamente. Esses são também os comprimentos de onda para a sensibilidade máxima à luz para cada tipo de cone, o que começa a explicar como a retina diferencia as cores. As curvas aproximadas de absorção, para estes três pigmentos, são mostradas na Figura 50-8. Também é mostrada a curva de absorção para a rodopsina dos bastonetes, com pico em 505 nanômetros.

## Regulação Automática da Sensibilidade da Retina — Adaptação à Luz e ao Escuro

**Adaptação à Luz e ao Escuro.** Se a pessoa está sob luz intensa por muitas horas, grande parte das substâncias fotoquímicas nos bastonetes e cones terá sido reduzida a retinal e opsinas. Além disso, grande parte do retinal dos bastonetes e dos cones terá sido convertida em vitamina A. Devido a esses dois efeitos, as concentrações das substâncias químicas fotossensíveis que permanecem nos bastonetes e nos cones são reduzidas consideravelmente, e a sensibilidade do olho à luz se reduz de modo correspondente. Esse é o fenômeno chamado *adaptação à luz.*

Inversamente, se a pessoa permanece no escuro por longo período, o retinal e as opsinas nos bastonetes e nos

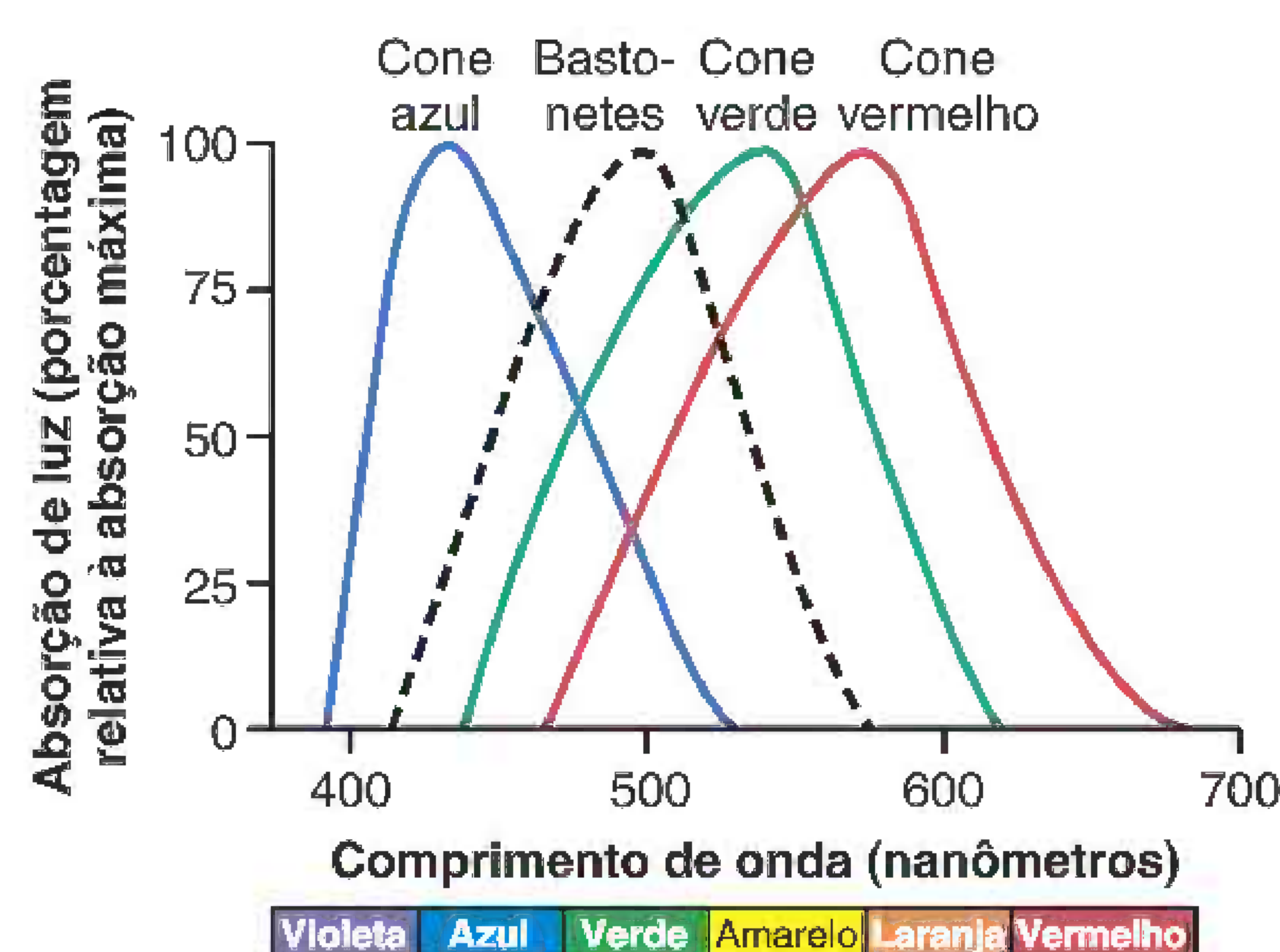



**Figura 50-8** Absorção da luz pelo pigmento dos bastonetes e pelos pigmentos dos três cones receptivos a cores da retina humana. (Desenhada de curvas registradas por Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr: Visual pigments of single primate cones. Science 143:1181, 1964, e por Brown PK, Wald G: Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. Science 144:45, 1964. © 1964 by de American Association for the Advancement of Science.)

cones são convertidos de volta a pigmentos sensíveis à luz. Além disso, a vitamina A é convertida de volta em retinal para aumentar os pigmentos sensíveis à luz, sendo o limite final determinado pela quantidade de opsinas nos bastonetes e nos cones, para se combinarem com o retinal. Esse é o fenômeno chamado *adaptação ao escuro*.

A Figura 50-9 mostra a evolução da adaptação ao escuro, quando a pessoa é exposta à escuridão total depois de ter sido exposta à luz forte por várias horas. Observe que a sensibilidade da retina é muito baixa, na primeira entrada na escuridão, mas em 1 minuto a sensibilidade já aumentou por 10 vezes — isto é, a retina pode responder à luz com um décimo da intensidade previamente necessária. Ao final de 20 minutos, a sensibilidade aumenta para cerca de 6.000 vezes e, ao final de 40 minutos, por cerca de 25.000 vezes.

A curva resultante da Figura 50-9 é chamada *curva de adaptação ao escuro*. Observe contudo a inflexão na curva. A primeira parte da curva é causada por adaptação dos cones, porque todos os eventos químicos da visão, inclusive a adaptação, ocorrem cerca de quatro vezes mais rapidamente nos cones do que nos bastonetes. No entanto, os cones não chegam nem perto,do mesmo grau de alteração de sensibilidade na escuridão que os bastonetes. Portanto, a despeito da adaptação rápida, os cones param de se adaptar após apenas alguns minutos, enquanto os bastonetes com adaptação mais lenta continuam a se adaptar por muitos minutos e até horas, aumentando imensamente sua sensibilidade. Ademais, a sensibilidade ainda maior dos bastonetes é causada por convergência do sinal neuronal de 100 ou mais bastonetes sobre célula ganglionar única na retina; esses bastonetes se somam até aumentar sua sensibilidade, conforme será discutido adiante neste capítulo.

**Outros Mecanismos de Adaptação à Luz e ao Escuro.** Além da adaptação causada por alterações das concentrações de rodopsina ou de substâncias fotoquímicas para cores, o olho tem dois outros mecanismos para adaptação à luz e ao escuro. O primeiro deles é a *alteração do diâmetro pupilar*, que é discutida no Capítulo 49. Isso pode causar adaptação de aproximadamente 30 vezes em fração de segundo devido às alterações da quantidade de luz que passa pela abertura pupilar.

O outro mecanismo é a *adaptação neural*, que envolve os neurônios nas etapas sucessivas da cadeia visual na própria retina e no cérebro. Isso significa que, quando a intensidade de luz aumenta pela primeira vez, os sinais transmitidos pelas células bipolares, células horizontais, células amácrinas e células ganglionares são todos intensos. No entanto, a maioria desses sinais diminui rapidamente em diferentes estágios de transmissão no circuito neural. Embora o grau de adaptação seja de apenas algumas vezes a mais, e não as muitas milhares de vezes que ocorrem durante a adaptação do sistema fotoquímico ocorre adaptação neural em fração de segundo, diferentemente dos muitos minutos a horas necessários para a adaptação completa pelas substâncias fotoquímicas.

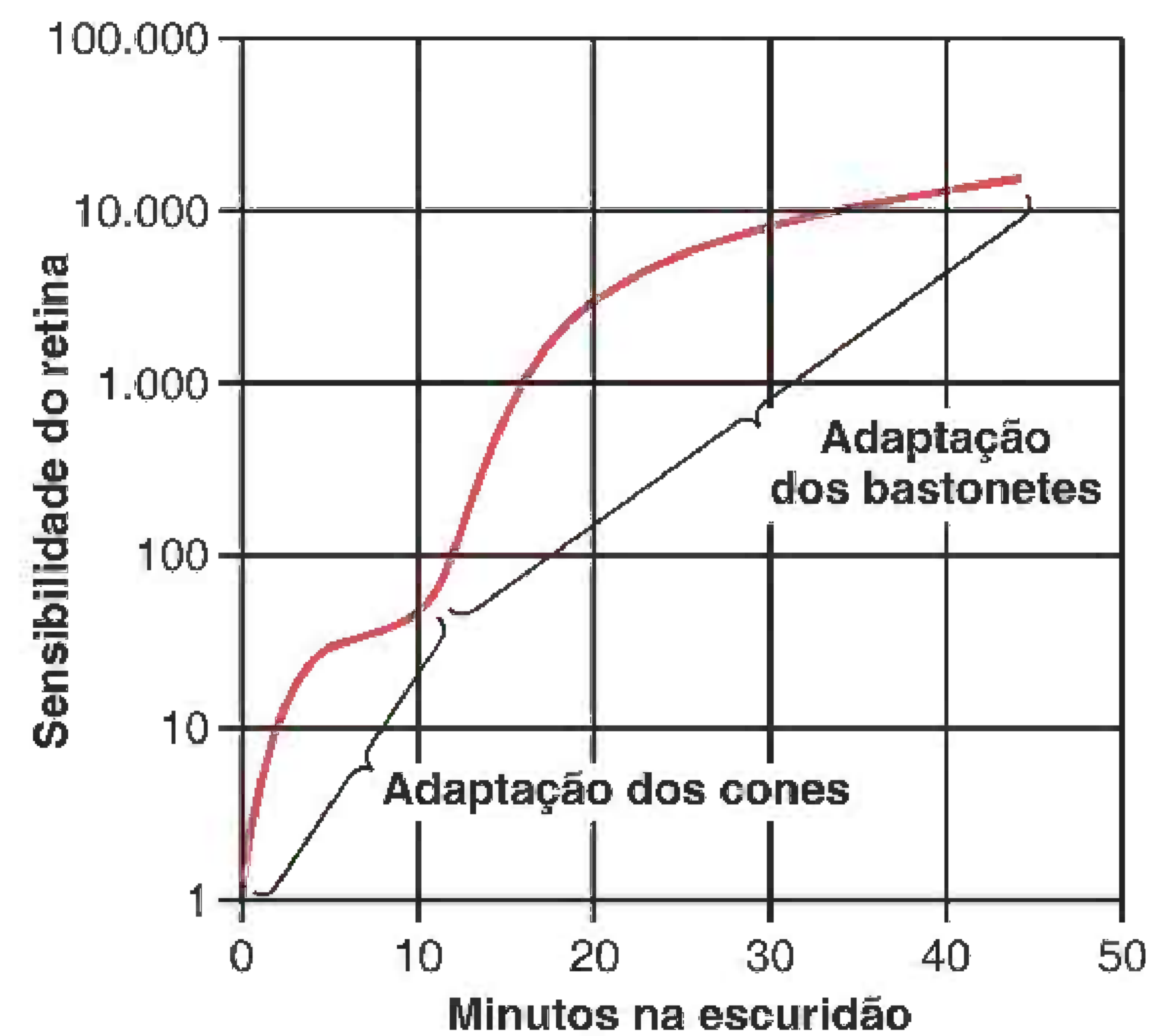



**Figura 50-9** Adaptação ao escuro, demonstrando a relação da adaptação dos cones à adaptação dos bastonetes.

**Valor da Adaptação à Luz e ao Escuro na Visão.** Entre os limites de adaptação máxima ao escuro e adaptação máxima à luz, o olho pode variar sua sensibilidade à luz por até de 500.000 a 1 milhão de vezes, ajustando a sensibilidade automaticamente às alterações da iluminação.

Como o registro de imagens pela retina exige detecção de manchas escuras e claras na imagem, é essencial que a sensibilidade da retina sempre seja ajustada, de modo que os receptores respondam às áreas mais claras mas não às mais escuras. Exemplo de mau ajustamento da adaptação da retina ocorre quando a pessoa sai do cinema e entra em ambiente com luz solar. Então, até as manchas escuras das imagens parecem excessivamente claras e, como consequência disso, toda a imagem visual fica muito esmaecida, com pequeno contraste entre suas diferentes partes. Isso é visão insatisfatória e continua assim até que a retina se tenha adaptado o suficiente para que as áreas mais escuras da imagem já não estimulem excessivamente os receptores.

De modo inverso, quando a pessoa entra pela primeira vez em ambiente escuro, a sensibilidade da retina é, em geral, tão discreta que até as manchas claras da imagem não conseguem excitar a retina. Após a adaptação ao escuro, as manchas claras começam a ser registradas. Como exemplo dos extremos de adaptação à luz e ao escuro, a intensidade da luz solar é cerca de 10 bilhões de vezes à da luz das estrelas, e o olho pode funcionar, tanto na luz do sol forte, após a adaptação à luz, quanto pode responder à luz das estrelas, após a adaptação ao escuro.

## Visão Colorida

Nas seções precedentes, aprendemos que diferentes cones são sensíveis a diferentes cores da luz. Essa seção é a discussão dos mecanismos pelos quais a retina detecta as diferentes graduações de cores no espectro visual.

## Mecanismo Tricromático de Detecção de Cores

Todas as teorias da visão em cores se baseiam na observação bem conhecida de que o olho humano consegue detectar quase todas as graduações de cores, quando apenas luzes monocromáticas vermelhas, verdes e azuis são apropriadamente misturadas em diferentes combinações.

**Sensibilidades Espectrais dos Três Tipos de Cones.** Com base nos testes de visão de cores, as sensibilidades espectrais dos três tipos de cones, no ser humano, demonstraram ser essencialmente as mesmas que as curvas de absorção da luz para os três tipos de pigmentos encontrados nos cones. Essas curvas são mostradas na Figura 50-8 e, de modo pouco diferente, na Figura 50-10. Elas podem explicar a maioria dos fenômenos da visão em cores.

**Interpretação da Cor no Sistema Nervoso.** Com referência à Figura 50-10, pode-se ver que a luz monocromática laranja com comprimento de onda de 580 nanômetros estimula os cones vermelhos até valor de cerca de 99 (99% da estimulação máxima em comprimento de onda ótimo); estimula os cones verdes até valor de cerca de 42 mas, os cones azuis não são absolutamente estimulados. Deste modo, as proporções de estimulação dos três tipos de cones, neste caso, são 99:42:0. O sistema nervoso interpreta esse conjunto de proporções como a sensação de laranja. Inversamente, a luz monocromática azul com comprimento de onda de 450 nanômetros estimula os cones vermelhos até valor de estímulo de 0, os cones verdes até valor de estímulo de 0, e os cones azuis até valor de 97. Esse conjunto de proporções — 0:0:97 — é interpretado pelo sistema nervoso como azul. Da mesma forma, as proporções 83:83:0 são interpretadas como amarelo, e 31:67:36 como verde.

**Percepção da Luz Branca.** A estimulação aproximadamente igual de cones vermelhos, verdes e azuis dá a sensação de ver branco. Ainda assim, não existe comprimento de onda único correspondente ao branco; em lugar disso, o branco é a combinação de todos os comprimentos de onda do espectro. Além disso, a percepção de branco pode ser obtida por estimulação da retina por combinação apropriada de apenas três cores escolhidas que estimulem quase de maneira igual os tipos respectivos de cones.

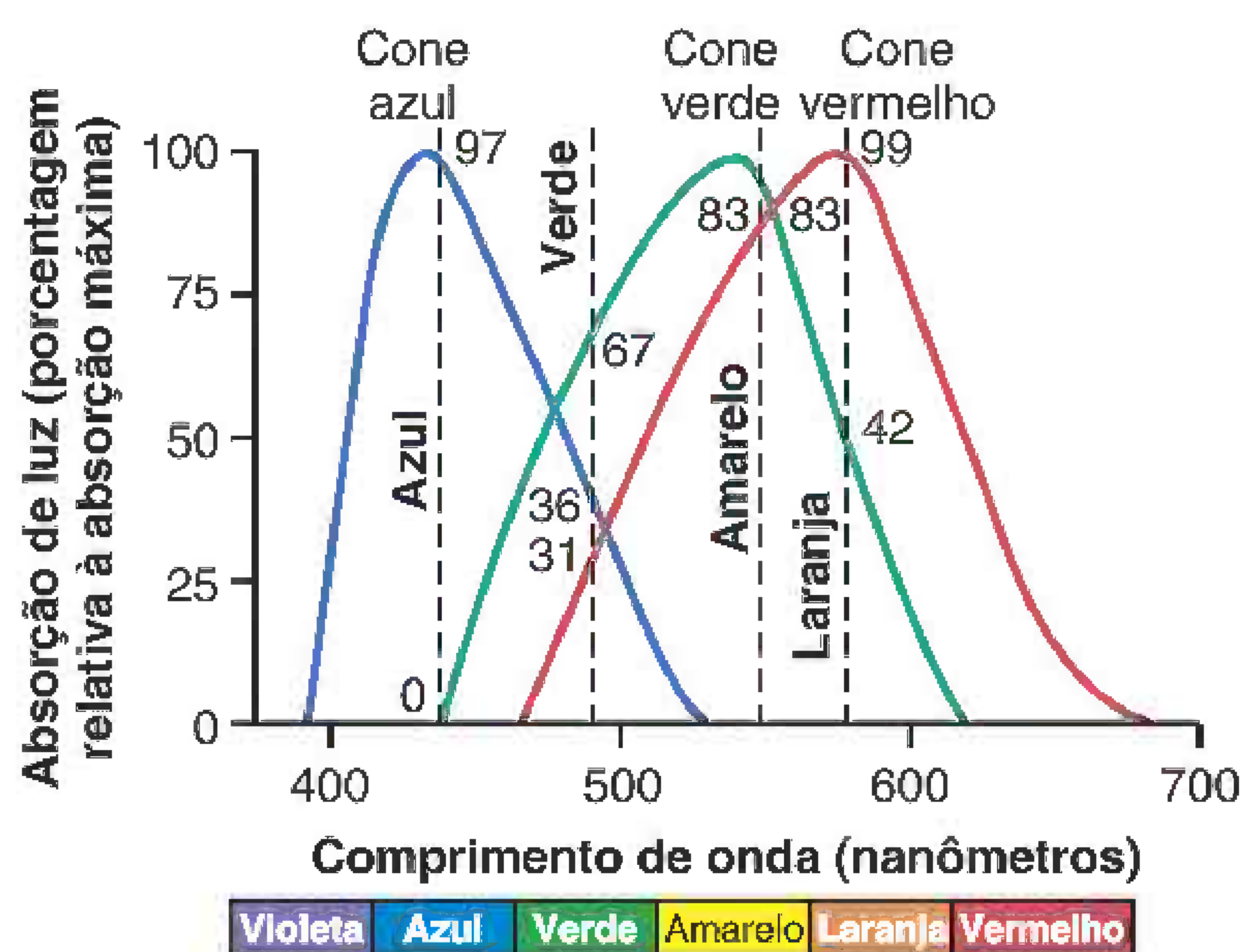



**Figura 50-10** Demonstração do grau de estimulação dos diferentes cones sensíveis a cores por luzes monocromáticas de quatro cores: azul, verde, amarela e laranja.

### Cegueira para Cores

**Cegueira para Vermelho-Verde.** Quando um único grupo de cones receptivos à cor está faltando no olho, a pessoa é incapaz de distinguir algumas cores de outras. Por exemplo, pode-se ver, na Figura 50-10, que as cores verde, amarelo, laranja e vermelho, que são as cores entre os comprimentos de onda de 525 e 675 nanômetros, são normalmente distinguidas entre si pelos cones vermelhos e verdes. Se qualquer um desses dois cones estiver faltando, a pessoa não poderá usar esse mecanismo para distinguir estas quatro cores; a pessoa é especialmente incapaz de distinguir o vermelho do verde e, portanto, diz-se que tem *cegueira para vermelho-verde.*

A condição que leva a pessoa a ter perda de cones vermelhos é chamada de *protanopia*; o espectro visual global dessa pessoa está encurtado de forma notável na extremidade dos comprimentos de onda longos como resultado da falta dos cones vermelhos. A condição que leva a pessoa a não possuir cones verdes é chamada de *deuteranopia*; essa pessoa tem uma largura espectrovisual perfeitamente normal porque os cones vermelhos estão disponíveis para detectar comprimentos de onda longos da cor vermelha.

Cegueira para vermelho-verde é distúrbio genético que ocorre quase exclusivamente no sexo masculino. Isso significa que os genes do cromossomo X feminino codificam os respectivos cones. Ainda assim, a cegueira para cores quase nunca ocorre no sexo feminino, porque pelo menos um dos dois cromossomos X quase sempre tem o gene normal para cada tipo de cone. Como o gênero masculino só tem um cromossomo X, o gene que falte pode levar à cegueira para cores.

Como o cromossomo X, no sexo masculino, sempre é herdado da mãe, nunca do pai, a cegueira para cores é passada de mãe para filho, e se diz que a mãe é *portadora de cegueira para cores*; isso é verdadeiro em cerca de 8% de todas as mulheres.

**Fraqueza para o Azul.** Só raramente faltam os cones azuis, embora algumas vezes eles sejam sub-representados, o que é estado geneticamente herdado que dá origem ao fenômeno chamado *fraqueza para o azul.*

**Quadros para Teste de Cores.** Método rápido para determinar cegueira para cores se baseia no uso de quadros de manchas, como as mostradas na Figura 50-11. Esses quadros são dispostos com confusão de manchas de várias cores diferentes. No quadro superior, a pessoa com visão normal para cores lê "74", enquanto a pessoa cega para cores vermelho-verde lê "21". No quadro inferior, a pessoa com visão normal para cores lê "42", enquanto a pessoa cega para o vermelho lê "2", e a pessoa cega para o verde lê "4".

Se esses quadros forem estudados enquanto ao mesmo tempo são observadas as curvas de sensibilidade espectral dos diferentes cones, retratados na Figura 50-10, será possível compreender facilmente como as pessoas cegas para cores podem colocar ênfase excessiva em manchas de certas cores.

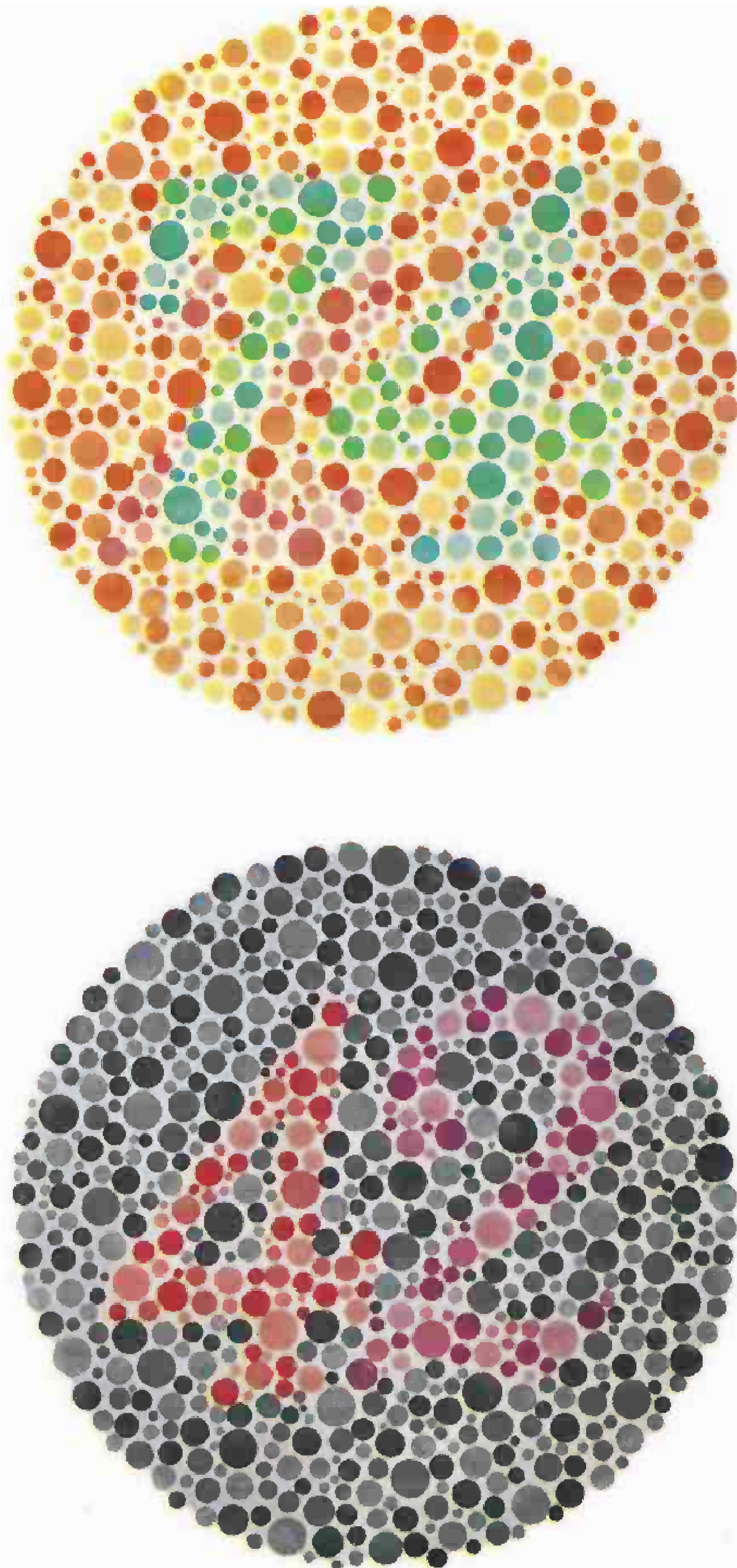


Figura 50-11 Dois quadros de Ishihara. *Superior*: Neste quadro, a pessoa normal lê "74", mas a pessoa cega para cores vermelho-verde lê "21". *Inferior*: Neste quadro, a pessoa cega para vermelho (protanopia) lê "2", mas a pessoa cega para verde (deteranopia) lê "4". A pessoa normal lê "42". (Reproduzida de Ishihara's Tests for Colour Blindness. Tokyo: Kanehara & Co. mas, os testes para cegueira de cores não podem ser conduzidos com esse material. Para testes precisos, devem ser usadas as placas originais.)

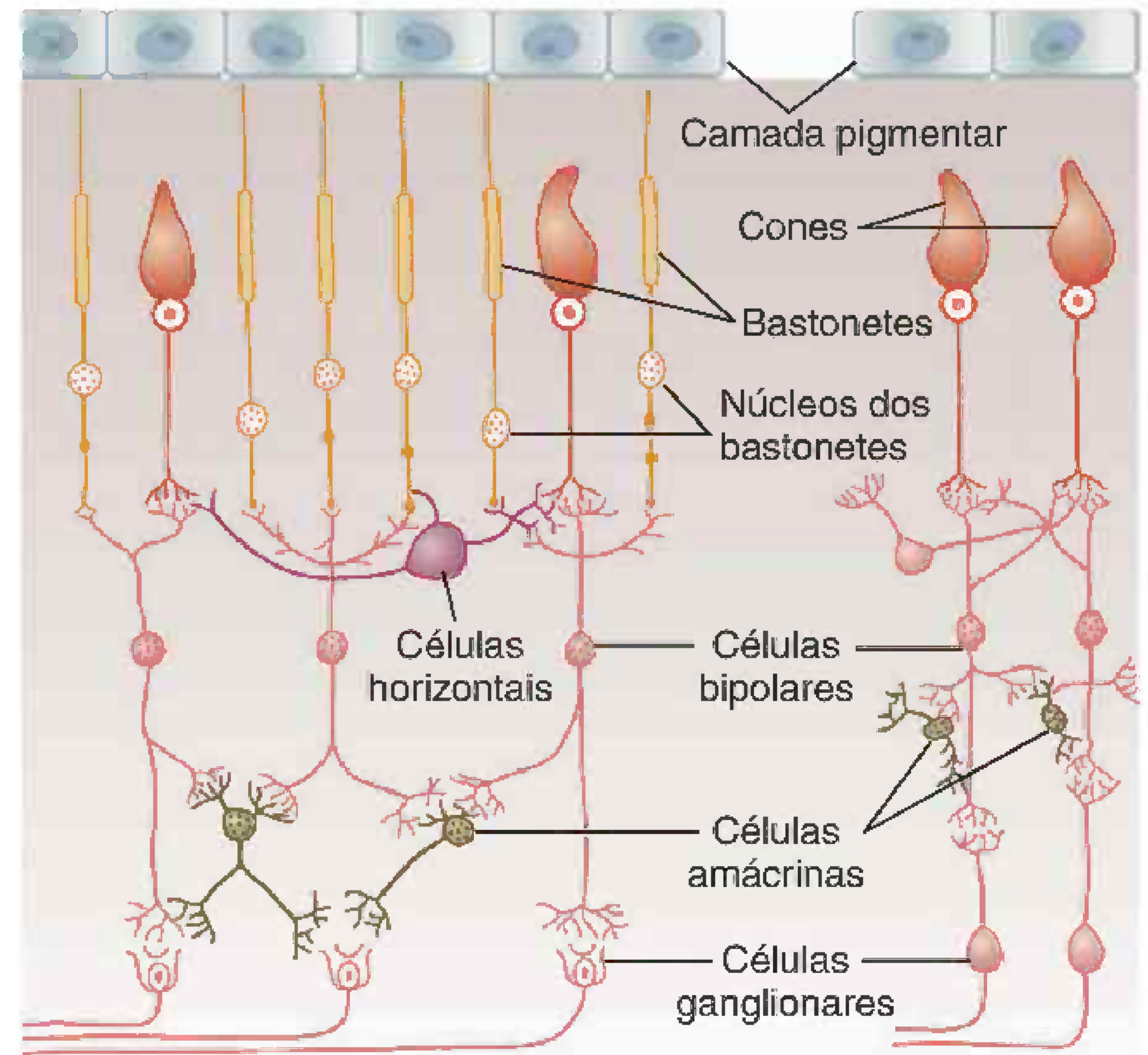



**Figura 50-12** Organização neural da retina: área periférica à esquerda, área da fóvea à direita.

## Função Neural da Retina

### Circuito Neural da Retina

A Figura 50-12 apresenta o básico das conexões neurais da retina, mostrando, à esquerda, o circuito na retina periférica e, à direita, o circuito na retina da fóvea. Os diferentes tipos celulares neuronais são os seguintes:

1. Os próprios fotorreceptores — os *bastonetes* e os *cones* — que transmitem sinais para a camada plexiforme externa, onde fazem sinapse com células bipolares e células horizontais.
2. As *células horizontais* que transmitem sinais horizontalmente na camada plexiforme externa de bastonetes e cones para células bipolares.
3. As *células bipolares* que transmitem sinais verticalmente dos bastonetes, cones e células horizontais para a camada plexiforme interna, onde fazem sinapse com as células ganglionares e células amácrinas.
4. As *células amácrinas* que transmitem sinais em duas direções, diretamente de células bipolares para as células ganglionares ou horizontalmente, dentro da camada plexiforme interna, dos axônios das células bipolares para os dendritos das células ganglionares ou para outras células amácrinas.
5. As *células ganglionares* que transmitem sinais eferentes da retina pelo nervo óptico para o cérebro.

Um sexto tipo de célula neuronal na retina não muito proeminente e não mostrado na figura é a célula *interplexiforme*. Essa célula transmite sinais na direção retrógrada, da camada plexiforme interna para a camada plexiforme externa. Esses sinais são inibitórios e acredita-se que controlem a propagação lateral de sinais visuais pelas células horizontais na camada plexiforme externa. Seu papel pode ser o de ajudar a controlar o grau de contraste na imagem visual.

**A Via Visual dos Cones às Células Ganglionares Funciona Diferentemente da Via dos Bastonetes.** Como é verdade, para muitos dos nossos outros sistemas sensoriais, a retina tem tipo antigo de visão, com base na

visão dos bastonetes, e tipo mais recente de visão, com base na visão dos cones. Os neurônios e fibras neurais que conduzem os sinais visuais, para a visão dos cones, são consideravelmente maiores do que os que conduzem os sinais visuais para a visão dos bastonetes, e os sinais são conduzidos para o cérebro duas a cinco vezes mais rapidamente. Igualmente, os circuitos para os dois sistemas são discretamente diferentes, como se verá a seguir.

À direita, na Figura 50-12, está a via visual da *porção da fóvea da retina*, representando o sistema mais recente e mais rápido dos cones. Mostra três neurônios na via direta: (1) cones, (2) células bipolares e (3) células ganglionares. Ademais, as células horizontais transmitem sinais inibitórios lateralmente, na camada plexiforme externa, e as células amácrinas transmitem sinais lateralmente, na camada plexiforme interna.

À esquerda, na Figura 50-12, estão as conexões neurais para a retina periférica, onde estão presentes bastonetes e cones. São mostradas três células bipolares; a do meio, entre elas, se liga somente a bastonetes, representando o tipo de sistema visual presente em muitos animais inferiores. A eferência da célula bipolar passa apenas para as células amácrinas, que transmitem os sinais para as células ganglionares. Deste modo, para visão pura dos bastonetes, existem quatro neurônios na via visual direta: (1) bastonetes, (2) células bipolares, (3) células amácrinas e (4) células ganglionares. De igual modo, as células horizontais e amácrinas permitem a conectividade lateral.

As outras duas células bipolares mostradas no circuito da retina periférica da Figura 50-12 se conectam com bastonetes e cones; as eferências dessas células bipolares passam tanto diretamente para as células ganglionares, como pelas células amácrinas.

**Neurotransmissores Liberados pelos Neurônios Retinianos.** Nem todas as substâncias químicas neurotransmissoras usadas para transmissão sináptica na retina são inteiramente conhecidas. No entanto, bastonetes e cones liberam *glutamato* em suas sinapses com as células bipolares.

Estudos histológicos e farmacológicos têm provado que existem muitos tipos de células amácrinas secretando pelo menos oito tipos de substâncias transmissoras, incluindo *ácido gama-aminobutírico, glicina, dopamina, acetilcolina* e *indolamina*, todos funcionam normalmente como transmissores inibitórios. Os neurotransmissores das células bipolares, horizontais e interplexiformes não são totalmente conhecidos, mas pelo menos algumas das células horizontais liberam transmissores inibitórios.

**A Transmissão da Maioria dos Sinais Ocorre nos Neurônios da Retina por Condução Eletrotônica e Não por Potenciais de Ação.** Os únicos neurônios da retina que sempre transmitem sinais visuais por meio de potenciais de ação são as células ganglionares, enviando seus sinais para o sistema nervoso central pelo nervo óptico. Ocasionalmente, potenciais de ação também têm sido registrados em células amácrinas, embora a importância desses potenciais de ação seja questionável. De outra forma, todos os neurônios da retina conduzem seus sinais visuais por *condução eletrotônica* que pode ser explicada da maneira seguinte.

A condução eletrotônica significa fluxo direto de corrente elétrica, e não potenciais de ação, no citoplasma neuronal e nos axônios nervosos do ponto de excitação por todo o trajeto até as sinapses de eferência. Até mesmo nos bastonetes e nos cones, a condução em seus segmentos externos, onde são gerados os sinais visuais, até os terminais sinápticos é por condução eletrotônica. Isso significa que, quando ocorre a hiperpolarização, em resposta à luz no segmento externo de um bastonete ou cone, quase o mesmo grau de hiperpolarização é conduzido por fluxo de corrente elétrica no citoplasma por todo o percurso até o terminal sináptico, não sendo necessário potencial de ação. Depois, quando o transmissor de um bastonete ou cone estimula célula bipolar ou célula horizontal, mais uma vez, o sinal é transmitido da entrada para a saída por fluxo direto de corrente elétrica, não por potenciais de ação.

A importância da condução eletrotônica é que permite *condução graduada* da força do sinal. Deste modo, para os bastonetes e cones, a magnitude da hiperpolarização é diretamente relacionada à intensidade da iluminação; o sinal não é tudo ou nada, como seria o caso para cada potencial de ação.

## Inibição Lateral para Aumentar o Contraste Visual — Função das Células Horizontais

As células horizontais, mostradas na Figura 50-12, se ligam lateralmente entre os terminais sinápticos dos bastonetes e cones, bem como se conectam aos dendritos das células bipolares. As saídas das células horizontais *são sempre inibitórias*. Portanto, essa conexão lateral permite o mesmo fenômeno de inibição lateral, importante em todos os outros sistemas sensoriais — isto é, ajudar a assegurar a transmissão de padrões visuais com contraste visual apropriado. Esse fenômeno é demonstrado na Figura 50-13, que mostra mancha diminuta de luz focalizada na retina. A via visual desde a área mais central onde a luz atinge é excitada, enquanto a área ao lado é inibida. Em outras palavras, em lugar do sinal excitatório, que se propaga amplamente na retina, devido à propagação pelas árvores dendríticas e pelos axônios nas camadas plexiformes, a transmissão através das células horizontais interrompem isto pelo fenômeno da inibição lateral nas áreas circunjacentes. Isso é essencial para permitir alta precisão visual para transmitir bordas de contraste na imagem visual.

Algumas das células amácrinas provavelmente fornecem inibição lateral adicional também na camada plexiforme interna da retina e, portanto, aumentam o realce do contraste visual.

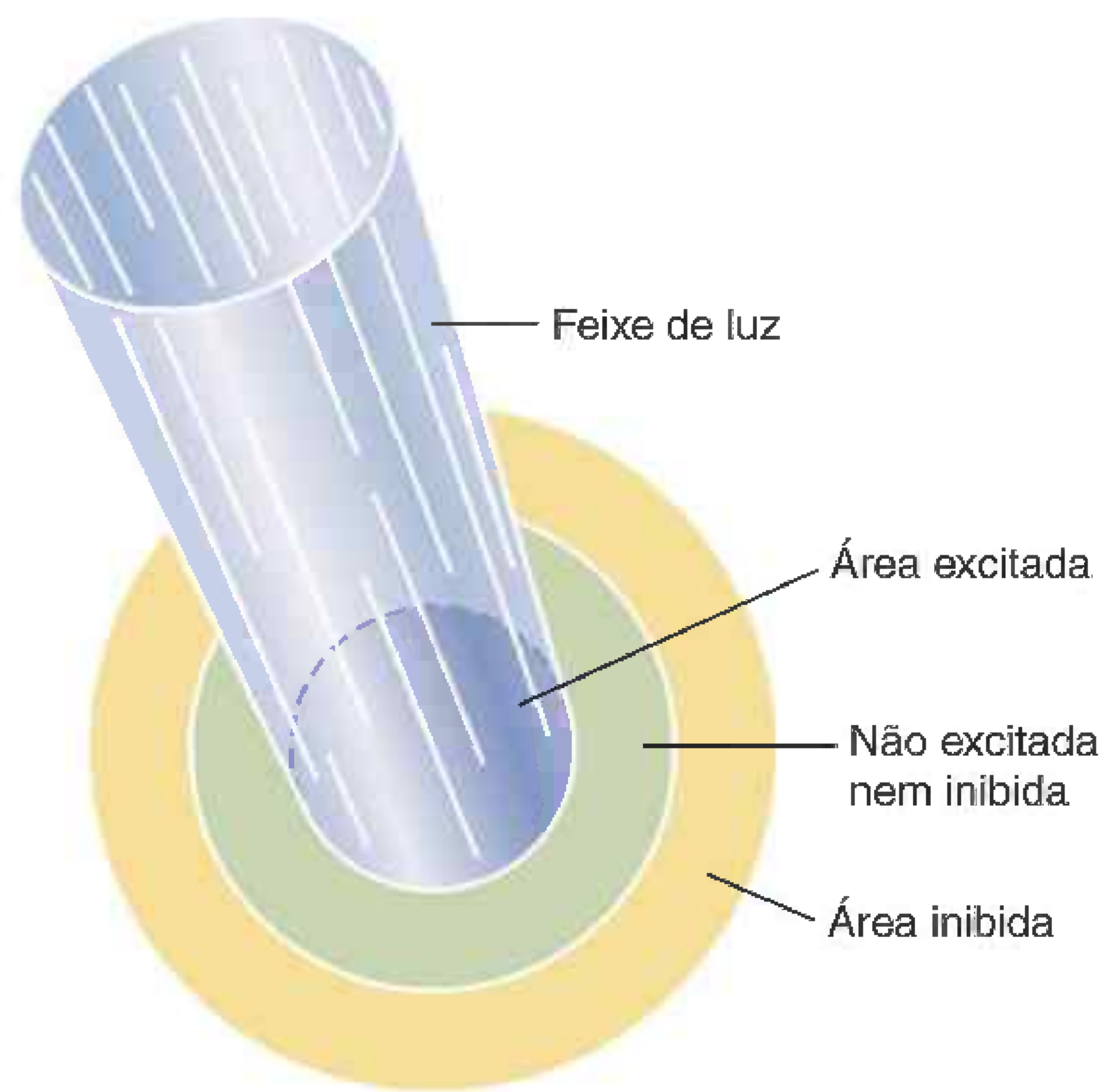



**Figura 50-13** Excitação e inibição de área da retina, causadas por pequeno feixe de luz, demonstrando o princípio da inibição lateral.

## Excitação de Algumas Células Bipolares e Inibição de Outras — As Células Bipolares Despolarizantes e Hiperpolarizantes

Dois tipos de células bipolares são responsáveis por sinais opostos excitatórios e inibitórios na via visual: (1) a *célula bipolar despolarizante* e (2) a *célula bipolar hiperpolarizante*, isto é, algumas células bipolares se despolarizam quando os bastonetes e cones são excitados, e outras se hiperpolarizam.

Existem duas explicações possíveis para essa diferença. Uma delas é que as duas células bipolares são tipos inteiramente diferentes — uma respondendo pela despolarização como resultado do neurotransmissor glutamato, liberado pelos bastonetes e cones, e a outra respondendo pela hiperpolarização. A outra possibilidade é que uma das células bipolares receba excitação direta dos bastonetes e cones, enquanto a outra recebe seu sinal indiretamente por meio de célula horizontal. Como a célula horizontal é célula inibitória, isso reverteria a polaridade da resposta elétrica.

Independentemente do mecanismo, para os dois tipos de respostas bipolares, a importância desse fenômeno é que permite que metade das células bipolares transmita sinais positivos e a outra metade transmita sinais negativos. Mais adiante, veremos que sinais positivos e negativos podem ser usados na transmissão de informações visuais para o cérebro.

Outro aspecto importante dessa relação recíproca entre células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes é que isso permite segundo mecanismo para a inibição lateral, além do mecanismo de células horizontais. Como as células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes se encontram justapostas umas às outras, isso proporciona mecanismo para separar bordas de contraste na imagem visual, mesmo quando a borda se situa exatamente entre dois fotorreceptores adjacentes. Por sua vez, o mecanismo das células horizontais para inibição lateral opera sobre distância muito grande.

## Células Amácrinas e suas Funções

Foram identificados cerca de 30 tipos de células amácrinas por meios morfológicos ou histoquímicos. As funções de cerca de meia dúzia de tipos de células amácrinas foram caracterizadas, e todas elas são diferentes. Um tipo de célula amácrina faz parte da via direta para visão dos bastonetes — isto é, de bastonete para células bipolares para células amácrinas para células ganglionares.

Outro tipo de célula amácrina responde fortemente no início de sinal visual contínuo, mas a resposta desaparece rapidamente.

Outras células amácrinas respondem fortemente no desligamento de sinais visuais mas, novamente a resposta desaparece rapidamente.

Ainda outras células amácrinas respondem quando uma luz é acesa ou apagada, sinalizando simplesmente mudança de iluminação, independentemente da direção.

Ainda outro tipo de célula amácrina responde ao movimento de mancha através da retina, em direção específica; portanto, diz-se que essas células amácrinas são *sensíveis à direção*.

Em certo sentido, então, muitas ou a maioria das células amácrinas são interneurônios que ajudam a analisar os sinais visuais antes que eles deixem a retina.

## Células Ganglionares e Fibras do Nervo Óptico

Cada retina contém cerca de 100 milhões de bastonetes e 3 milhões de cones; ainda assim, o número de células ganglionares é de apenas cerca de 1,6 milhão. Deste modo, a média de 60 bastonetes e dois cones convergem sobre cada célula ganglionar e fibra do nervo óptico, que conecta a célula ganglionar ao cérebro.

No entanto, existem grandes diferenças entre a retina periférica e a retina central. À medida que se aproxima da fóvea, menos bastonetes e cones convergem em cada fibra óptica, e os bastonetes e cones também ficam mais delgados. Esses efeitos aumentam progressivamente a acuidade visual na retina central. No centro, na *fóvea central*, só existem cones mais delgados — cerca de 35.000 deles — e não existem bastonetes. Igualmente, o número de fibras do nervo óptico, que saem dessa parte da retina, é quase exatamente igual ao número de cones, como mostrado à direita na Figura 50-12. Isso explica o alto grau de acuidade visual na retina central, em comparação com acuidade muito menor perifericamente.

Outra diferença, entre as partes periférica e central da retina é a sensibilidade muito maior da retina periférica à luz fraca. Isso resulta, em parte, do fato de que os bastonetes são 30 a 300 vezes mais sensíveis à luz do que os cones, mas isso é ampliado pelo fato de até 200 bastonetes convergirem sobre fibra única do nervo óptico, nas partes mais periféricas da retina, de modo que os sinais dos bastonetes se somam para dar estimulação ainda

mais intensa das células ganglionares periféricas e suas fibras do nervo óptico.

### Três Tipos de Células Ganglionares da Retina e Seus Respectivos Campos

Existem três tipos distintos de células ganglionares, designadas células W, X e Y. Cada uma delas exerce função diferente.

**Transmissão da Visão de Bastonetes pelas Células W.** As células W, constituindo cerca de 40% de todas as células ganglionares, são pequenas, tendo diâmetro inferior a 10 micrômetros, e transmitem sinais, por suas fibras do nervo óptico, com baixa velocidade de apenas 8 m/s. Essas células ganglionares recebem a maior parte de sua excitação dos bastonetes, transmitida por meio de pequenas células bipolares e células amácrinas. Elas têm amplos campos, na retina periférica, porque os dendritos das células ganglionares se dispersam amplamente na camada plexiforme interna, recebendo sinais de grandes áreas.

Com base na histologia, bem como em experimentos fisiológicos, as células W parecem ser especialmente sensíveis para detectar movimento direcional no campo da visão e provavelmente são importantes para grande parte de nossa visão menos acurada dos bastonetes, sob condições de escuridão.

**Transmissão da Imagem Visual e da Cor pelas Células X.** As mais numerosas das células ganglionares são as células X, representando 55% do total. Têm diâmetro médio, entre 10 e 15 micrômetros, e transmitem sinais, em suas fibras do nervo óptico, por cerca de 14 m/s.

As células X têm pequenos campos porque seus dendritos não se dispersam muito na retina. Por causa disso, seus sinais representam localizações distintas na retina. Portanto, é principalmente pelas células X que os detalhes finos da imagem visual são transmitidos. Igualmente, como toda célula X recebe aferência de, pelo menos, um cone, a transmissão das células X provavelmente é responsável por toda a visão colorida.

**Função das Células Y para Transmitir Mudanças Instantâneas na Imagem Visual.** As células Y são as maiores de todas, com até 35 micrômetros de diâmetro, e transmitem seus sinais, ao cérebro, a 50 m/s ou mais rápido. São as menos numerosas de todas as células ganglionares, representando apenas 5% do total. Além disso, têm amplos campos dendríticos, de modo que os sinais são captados, por essas células, de áreas disseminadas na retina.

As células ganglionares Y respondem, como muitas das células amácrinas, a alterações rápidas na imagem visual — movimento rápido ou alteração rápida da intensidade luminosa — enviando descargas de sinais por apenas pequenas frações de segundo. Essas células ganglionares presumivelmente notificam o sistema nervoso central, de modo quase instantâneo, quando ocorre novo evento visual em qualquer parte do campo visual, mas sem especificar com grande precisão a localização do evento, a não ser dando indícios apropriados que fazem os olhos se moverem na direção à estimulação visual.

### Excitação das Células Ganglionares

**Potenciais de Ação Espontâneos e Contínuos nas Células Ganglionares.** São os axônios das células ganglionares que formam as longas fibras do nervo óptico que se dirigem para o cérebro. Devido à distância envolvida, o método eletrotônico de condição, empregado nos bastonetes, cones e células bipolares, na retina já não é apropriado; portanto, as células ganglionares transmitem seus sinais por meio de potenciais de ação repetitivos. Além disso, mesmo quando não estimuladas, elas ainda transmitem impulsos contínuos, com frequências que variam entre 5 e 40 por segundo. Os sinais resultantes da estimulação visual, por sua vez, são sobrepostos a essas descargas de fundo das células ganglionares.

**Transmissão de Mudanças na Intensidade Luminosa — A Resposta Liga-Desliga.** Como foi notado acima, muitas células ganglionares são excitadas especificamente por *alterações* da intensidade luminosa. Isso é demonstrado pelos registros de impulsos nervosos na Figura 50-14. O painel superior mostra impulsos rápidos por fração de segundo, quando a luz é primeiramente ligada, mas diminui com rapidez em fração de segundo seguinte. O traçado inferior é de célula ganglionar situada ao lado do ponto lateralmente de luz; essa célula é acentuadamente inibida quando a luz é acesa, devido à inibição lateral. Depois, quando a luz é apagada, ocorrem os efeitos opostos. Deste modo, esses registros são chamados de respostas "liga-desliga" (*on-off*) e "desliga-liga" (*off-on*), respectivamente. As direções opostas dessas respostas à luz são causadas, respectivamente, pelas células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes, e a natureza transitória das respostas provavelmente é, pelo menos em parte, gerada pelas células amácrinas, muitas das quais têm elas próprias respostas transitórias semelhantes.

Essa capacidade dos olhos detectarem *mudanças* na intensidade da luz é muito desenvolvida, tanto na retina periférica, quanto na retina central. Por exemplo, minúsculo mosquito voando no campo de visão é instantaneamente detectado. Inversamente, o mesmo mosquito pousado, silenciosamente, continua abaixo do limiar de detecção visual.




**Figura 50-14** Respostas de célula ganglionar à luz em (*1*) área excitada por ponto de luz e (*2*) área adjacente ao ponto excitada; a célula ganglionar, nessa área, é inibida pelo mecanismo da ***inibição lateral***. (Modificada de Granit R: Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Mean, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Receptions. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955.)

## Transmissão de Sinais que Caracterizam Contrastes na Cena Visual — O Papel da Inibição Lateral

Muitas células ganglionares respondem principalmente às bordas de contraste na cena visual. Como esse parece ser o meio principal pelo qual o padrão da cena é transmitido ao cérebro, vamos explicar como esse processo ocorre.

Quando a luz é aplicada de modo uniforme a toda retina — isto é, quando todos os fotorreceptores são estimulados de igual modo pela luz incidente —, a célula ganglionar do tipo de contraste não é estimulado nem inibido. A razão para isso é que os sinais transmitidos *diretamente* dos fotorreceptores pelas células bipolares despolarizantes são excitatórios, enquanto os sinais transmitidos *lateralmente* por células bipolares hiperpolarizantes, bem como pelas células horizontais, são em grande parte inibitórios. Desse modo, o sinal excitatório direto por via é neutralizado provavelmente por sinais inibitórios pelas vias laterais. O circuito para isso é mostrado na Figura 50-15, que mostra, no topo, três fotorreceptores. O receptor central excita a célula bipolar despolarizante. Os dois receptores a cada lado são conectados à mesma célula bipolar por células horizontais inibitórias que neutralizam o sinal excitatório direto, se todos os três receptores forem estimulados simultaneamente pela luz.

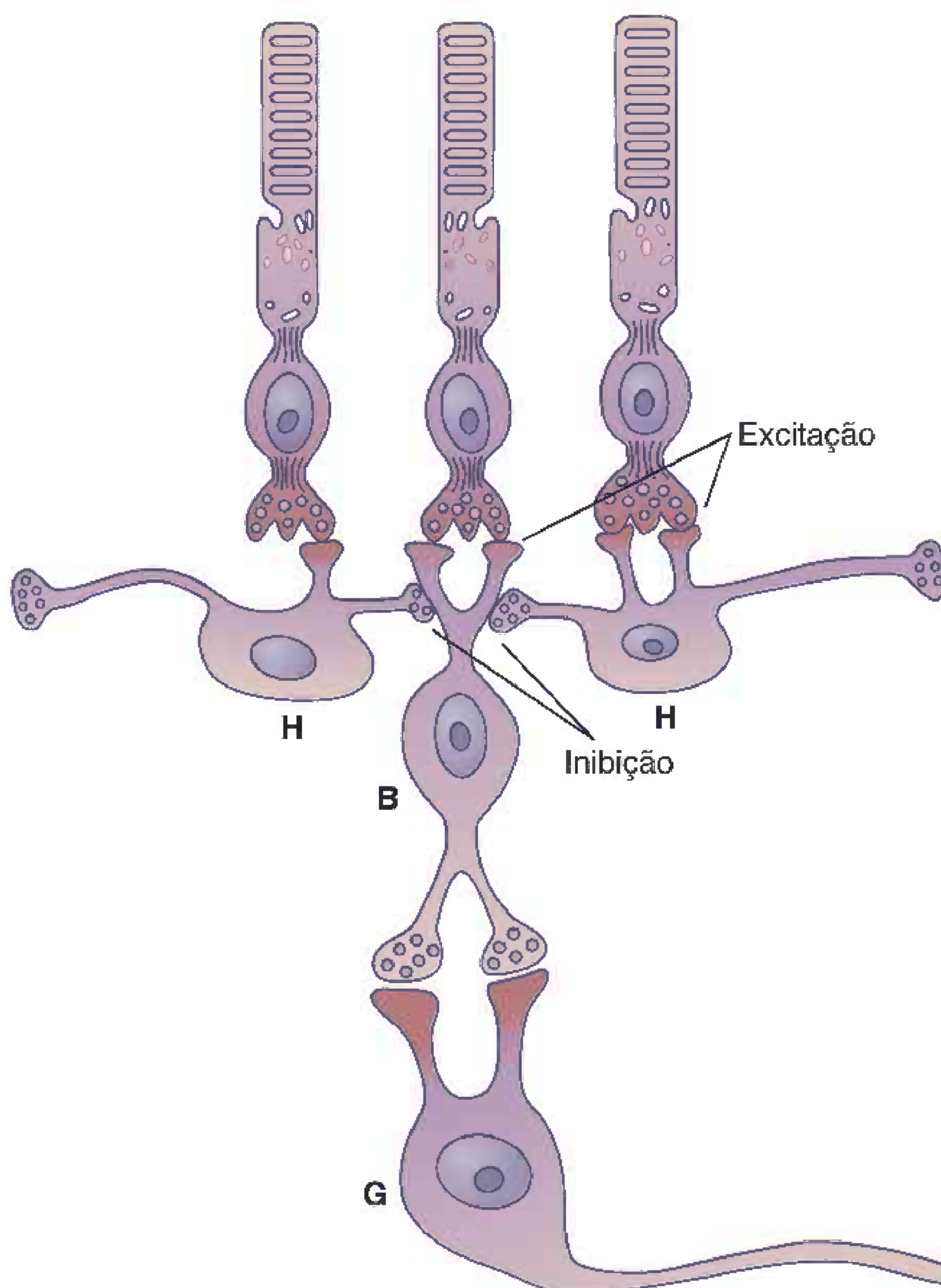



**Figura 50-15** Disposição típica dos bastonetes, células horizontais (H), célula bipolar (B) e célula ganglionar (G) na retina, mostrando excitação nas sinapses entre os bastonetes e a célula bipolar e células horizontais, mas inibição das células horizontais para a célula bipolar.

Agora, vamos examinar o que acontece quando ocorre borda de contraste na cena visual. Com referência novamente à Figura 50-15, suponhamos que o fotorreceptor central seja estimulado por ponto de luz intensa, enquanto um dos dois receptores laterais fique no escuro. O ponto brilhante de luz excita a via direta, pela célula bipolar. O fato de que um dos fotorreceptores laterais esteja no escuro faz com que uma das células horizontais permaneça sem estímulo. Portanto, essa célula não inibe a célula bipolar, e isto permite excitação extra da célula bipolar. Deste modo, onde ocorrem contrastes visuais, os sinais pelas vias direta e lateral acentuam um ao outro.

Resumindo, o mecanismo de inibição lateral funciona no olho do mesmo modo que funciona na maioria de outros sistemas sensoriais — proporciona detecção de contraste e realce.

## Transmissão de Sinais Coloridos pelas Células Ganglionares

Uma só célula ganglionar pode ser estimulada por vários cones ou apenas por alguns. Quando todos os tipos de cones — o vermelho, o azul e o verde — estimulam a mesma célula ganglionar, o sinal transmitido pela célula ganglionar é o mesmo para qualquer cor do espectro. Portanto, o sinal advindo da célula ganglionar não tem papel na detecção de cores diferentes. Em lugar disso, é sinal "branco".

Inversamente, algumas das células ganglionares são excitadas por apenas um tipo de cor de cone, mas inibidas por outro tipo. Por exemplo, isso ocorre frequentemente para os cones vermelhos e verdes, com os vermelhos causando excitação e os verdes causando inibição ou vice-versa.

O mesmo tipo de efeito recíproco ocorre entre os cones azuis, por um lado, e uma combinação de cones vermelhos e verdes (ambos são excitados pelo amarelo), por outro lado, dando relação excitação-inibição recíproca entre as cores azul e amarela.

O mecanismo desse efeito oposto de cores é o seguinte: um tipo de cone colorido excita a célula ganglionar pela via excitatória direta por célula bipolar despolarizante, enquanto o outro tipo de cor inibe a célula ganglionar pela via inibitória indireta por célula bipolar hiperpolarizante.

A importância desses mecanismos de contraste de cor é que eles representam o meio pelo qual a própria retina começa a diferenciar as cores. Desse modo, cada tipo de célula ganglionar de contraste de cor é excitada por cor, mas inibida pela cor "oponente". Portanto, a análise da cor começa na retina e não é inteiramente função do cérebro.

## Referências

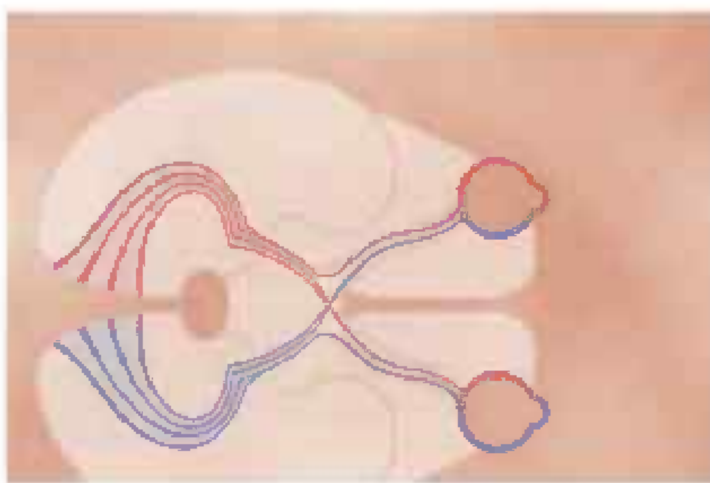
Artemyev NO: Light-dependent compartmentalization of transducin in rod photoreceptors, *Mol Neurobiol* 37:44, 2008.

Bloomfield SA, Völgyi B: The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina, *Nat Rev Neurosci* 10:495, 2009.

Bowmaker JK: Evolution of vertebrate visual pigments, *Vision Res* 48:2022, 2008.

Carroll J: Focus on molecules: the cone opsins, *Exp Eye Res* 86:865, 2008.
D'Amico DJ: Clinical practice. Primary retinal detachment, *N Engl J Med* 359:2346, 2008.
Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors. *Physiol Rev* 81:117, 2001.
Garriga P, Manyosa J: The eye photoreceptor protein rhodopsin: structural implications for retinal disease. *FEBS Lett* 528:17, 2002.
Gegenfurtner KR: Cortical mechanisms of colour vision. *Nat Rev Neurosci* 4:563, 2003.
Gegenfurtner KR, Kiper DC: Color vision. *Annu Rev Neurosci* 26:181, 2003.
Hankins MW, Peirson SN, Foster RG: Melanopsin: an exciting photopigment, *Trends Neurosci* 31:27, 2008.
Hardie RC: Phototransduction: shedding light on translocation. *Curr Biol* 13:R775, 2003.
Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al: Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to Best disease and other retinopathies, *Physiol Rev* 88:639, 2008.
Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed, New York, 2000, McGraw-Hill.
Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N: Cellular organization of the vertebrate retina. *Prog Brain Res* 131:3, 2001.
Luo DG, Xue T, Yau KW: How vision begins: an odyssey, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:9855, 2008.
Masland RH: The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci* 4:877, 2001.
Okawa H, Sampath AP: Optimization of single-photon response transmission at the rod-to-rod bipolar synapse, *Physiology (Bethesda)* 22:279, 2007.
Schwartz EA: Transport-mediated synapses in the retina. *Physiol Rev* 82:875, 2002.
Solomon SG, Lennie P: The machinery of colour vision, *Nat Rev Neurosci* 8:276, 2007.
Taylor WR, Vaney DI: New directions in retinal research. *Trends Neurosci* 26:379, 2003.
Wensel TG: Signal transducing membrane complexes of photoreceptor outer segments, *Vision Res* 48:2052, 2008.
Westheimer G: The ON-OFF dichotomy in visual processing: from receptors to perception, *Prog Retin Eye Res* 26:636, 2007.

# O Olho: III. Neurofisiologia Central da Visão



## Vias Visuais

A Figura 51-1 mostra as principais vias visuais das duas retinas para o *córtex visual*. Os sinais visuais saem das retinas pelos *nervos ópticos*. No *quiasma óptico*, as fibras do nervo óptico das metades nasais das retinas cruzam para o lado oposto, onde se unem a fibras das retinas temporais opostas, para formar os *tratos ópticos*. As fibras de cada trato óptico, por sua vez, fazem sinapse no *núcleo geniculado dorsolateral* do tálamo e, daí, as *fibras geniculocalcarinas* se projetam, por meio da *radiação óptica* (também chamada de *trato geniculocalcarino*) para o *córtex visual primário* na área da fissura calcarina do lobo occipital medial.

As fibras visuais também se projetam para várias áreas mais antigas do cérebro: (1) da região do quiasma óptico para os *núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo*, com a função de controlar os ritmos circadianos que sincronizam as várias funções fisiológicas do organismo, com a noite e o dia; (2) para os *núcleos pré-tectais* no mesencéfalo para desencadear movimentos reflexos dos olhos para focalizar objetos de importância e para ativar o reflexo fotomotor; (3) para o *colículo superior*, para controlar movimentos direcionais rápidos dos dois olhos; e (4) para o *núcleo geniculado ventrolateral* do tálamo e regiões adjacentes, presumivelmente para ajudar a controlar algumas das funções comportamentais do corpo.

Desse modo, as vias visuais podem ser divididas, de forma grosseira, no *sistema antigo*, para o mesencéfalo e áreas prosencefálicas basais, e no *sistema novo*, para a transmissão direta dos sinais visuais, para o córtex visual, localizado nos lobos occipitais. Em seres humanos, o novo sistema é responsável pela percepção praticamente de todos os aspectos da forma visual, cores, e outras visões conscientes. Como contraste, em muitos animais primitivos, até mesmo a forma visual é detectada pelo sistema mais antigo, usando o colículo superior da mesma maneira como o córtex visual é usado nos mamíferos.

### Função do Núcleo Geniculado Dorsolateral do Tálamo

As fibras do nervo óptico do novo sistema visual terminam no *núcleo geniculado dorsolateral*, localizado na extremidade dorsal do tálamo, também chamado *corpo geniculado lateral*, como mostrado na Figura 51-1. O núcleo geniculado dorsolateral exerce duas funções principais: primeira, retransmite informações visuais do trato óptico para o *córtex visual*, por meio da *radiação óptica* (também chamada *trato geniculocalcarino*). Essa função de retransmissão é tão precisa que ocorre transmissão ponto a ponto, com alto grau de fidelidade espacial em todo o trajeto da retina ao córtex visual.

Metade das fibras em cada trato óptico, depois de passar pelo quiasma óptico, é derivada de um olho e metade do outro olho, representando pontos correspondentes nas duas retinas. No entanto, os sinais dos dois olhos são mantidos separados no núcleo geniculado dorsolateral. Esse núcleo é composto por seis camadas nucleares. As

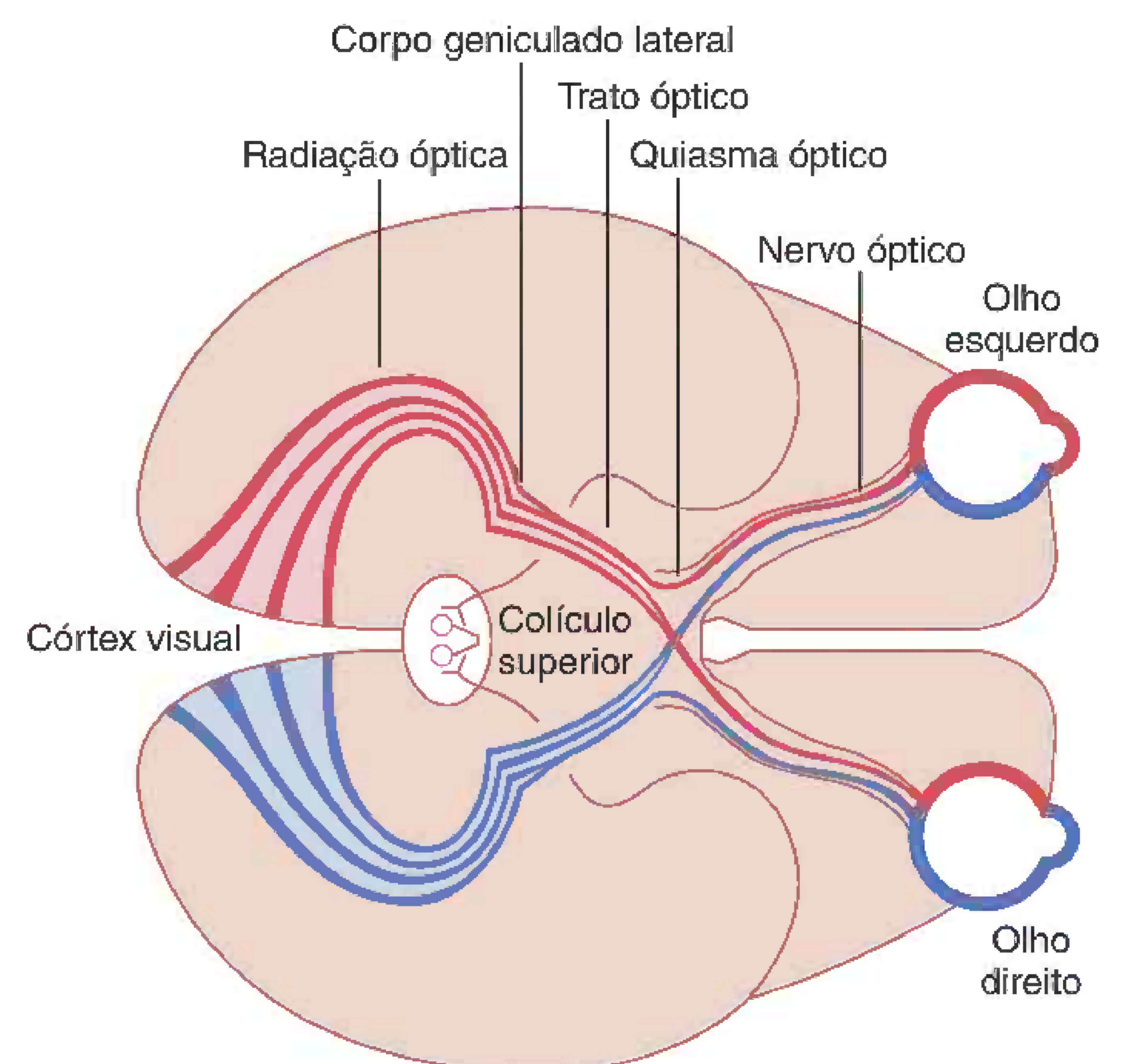



**Figura 51-1** Principais vias visuais dos olhos para o córtex visual. (Modificada de Polyak SL: The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941.)

camadas II, III e V (de ventral a dorsal) recebem sinais da metade lateral da retina ipsilateral, enquanto as camadas I, IV e VI recebem sinais da metade medial da retina do olho contralateral. As áreas correspondentes das retinas dos dois olhos se conectam a neurônios que estão sobrepostos uns aos outros, nas camadas pares, e a transmissão paralela similar é preservada em todo o trajeto até o córtex visual.

A segunda principal função do núcleo geniculado dorsolateral é a de regular por meio de "comportas" a transmissão dos sinais para o córtex visual — isto é, controlar quanto do sinal é permitido passar para o córtex. O núcleo recebe sinais de controle das comportas (*gates*) de duas fontes principais: (1) *fibras corticofugais* de projeção direta, do córtex visual primário para o núcleo geniculado lateral e (2) *áreas reticulares do mesencéfalo*. Ambas são inibitórias e, quando estimuladas, podem desligar a transmissão por partes selecionadas do núcleo geniculado dorsolateral. Esses dois circuitos de controle de comportas ajudam a destacar a informação visual, que é permitida passar.

Por fim, o núcleo geniculado dorsolateral se divide de outro modo: (1) camadas I e II são chamadas *camadas magnocelulares* por conterem neurônios grandes. Esses neurônios recebem aferências quase inteiramente das grandes *células ganglionares Y da retina*. Esse sistema magnocelular forma a via *de condução rápida* para o córtex visual. No entanto, esse sistema é cego para cores, transmitindo somente informações em preto e branco. Igualmente, sua transmissão ponto a ponto é insuficiente por não existirem muitas células ganglionares Y, e seus dendritos se dispersam de modo amplo na retina. (2) As camadas III a VI são chamadas *fibras parvocelulares*, por conterem grande número de neurônios de dimensões pequenas a médias. Esses neurônios recebem aferências quase inteiramente das *células ganglionares do tipo X da retina*, que transmitem cor e carreiam informações espaciais precisas ponto a ponto, mas somente com velocidade moderada de condução, e não em alta velocidade.

## Organização e Função do Córtex Visual

As Figuras 51-2 e 51-3 mostram o *córtex visual* localizado em sua maior parte na face medial dos lobos occipitais. Como as representações corticais dos outros sistemas sensoriais, o córtex visual se divide no *córtex visual primário* e em *áreas visuais secundárias*.

**Córtex Visual Primário.** O córtex visual primário (Fig. 51-2) se situa na *área da fissura calcarina*, estendendo-se para diante no *polo occipital*, na parte *medial* de cada córtex occipital. Essa área é a região terminal dos sinais visuais diretos. Sinais da área macular da retina terminam próximo do polo occipital, como mostrado na Figura 51-2, enquanto os sinais da retina mais periférica terminam nos semicírculos concêntricos anteriores ao polo, mas, ainda, ao longo da fissura calcarina, no lobo occipital medial. A parte superior da retina é representada no lábio superior, e a parte inferior, no lábio inferior.

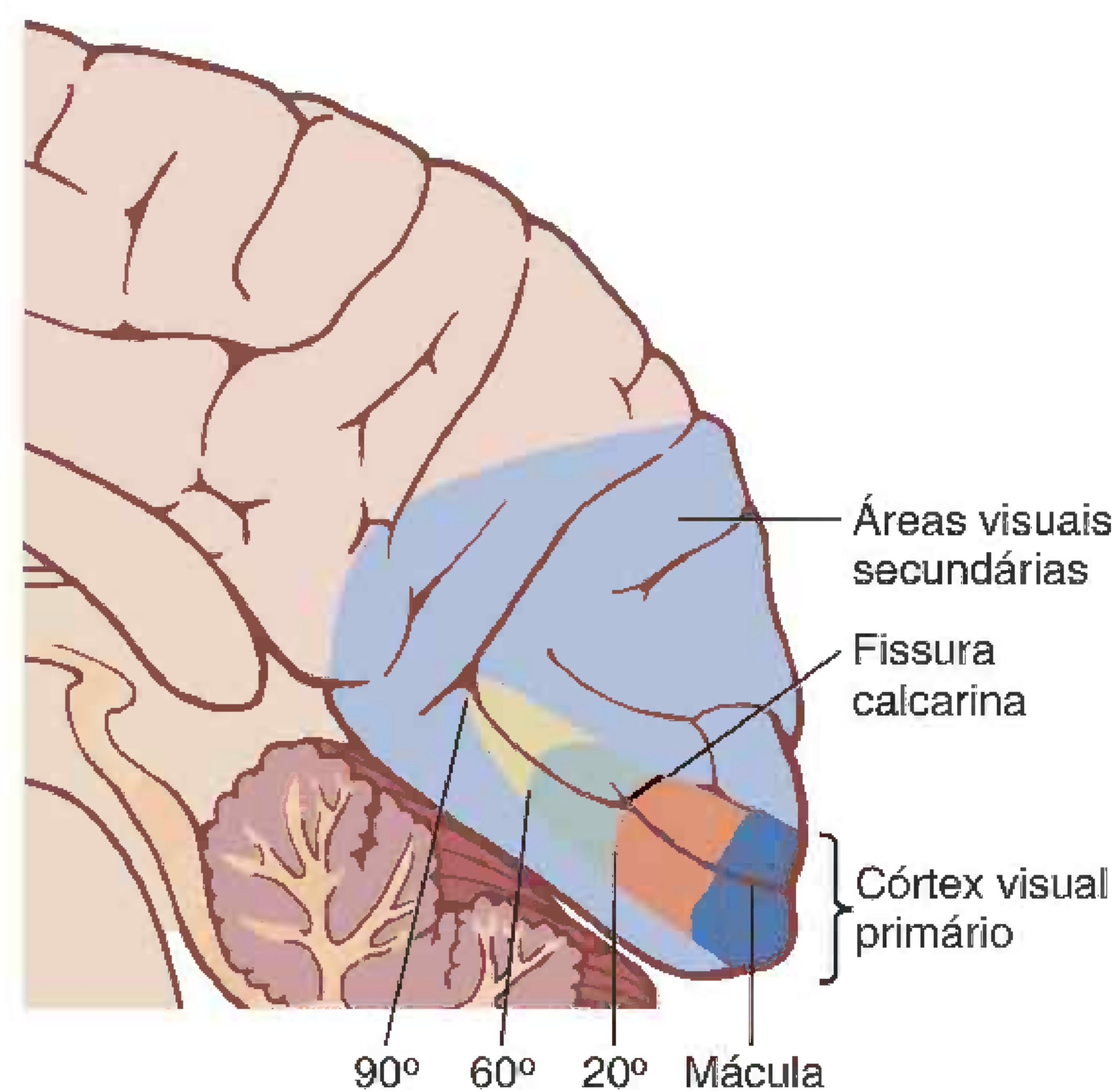



**Figura 51-2** Córtex visual, na *área da fissura calcarina* do córtex occipital *medial*.

Observe na figura a grande área que representa a mácula. É para essa região que a fóvea da retina transmite seus sinais. A fóvea é responsável pelo grau mais alto de acuidade visual. Com base na área da retina, a fóvea tem várias centenas de vezes mais representação no córtex visual primário que a maioria das partes periféricas da retina.

O córtex visual primário é também chamado *área visual I*. Ainda outro nome é *córtex estriado* porque essa área tem aspecto macroscópico estriado.

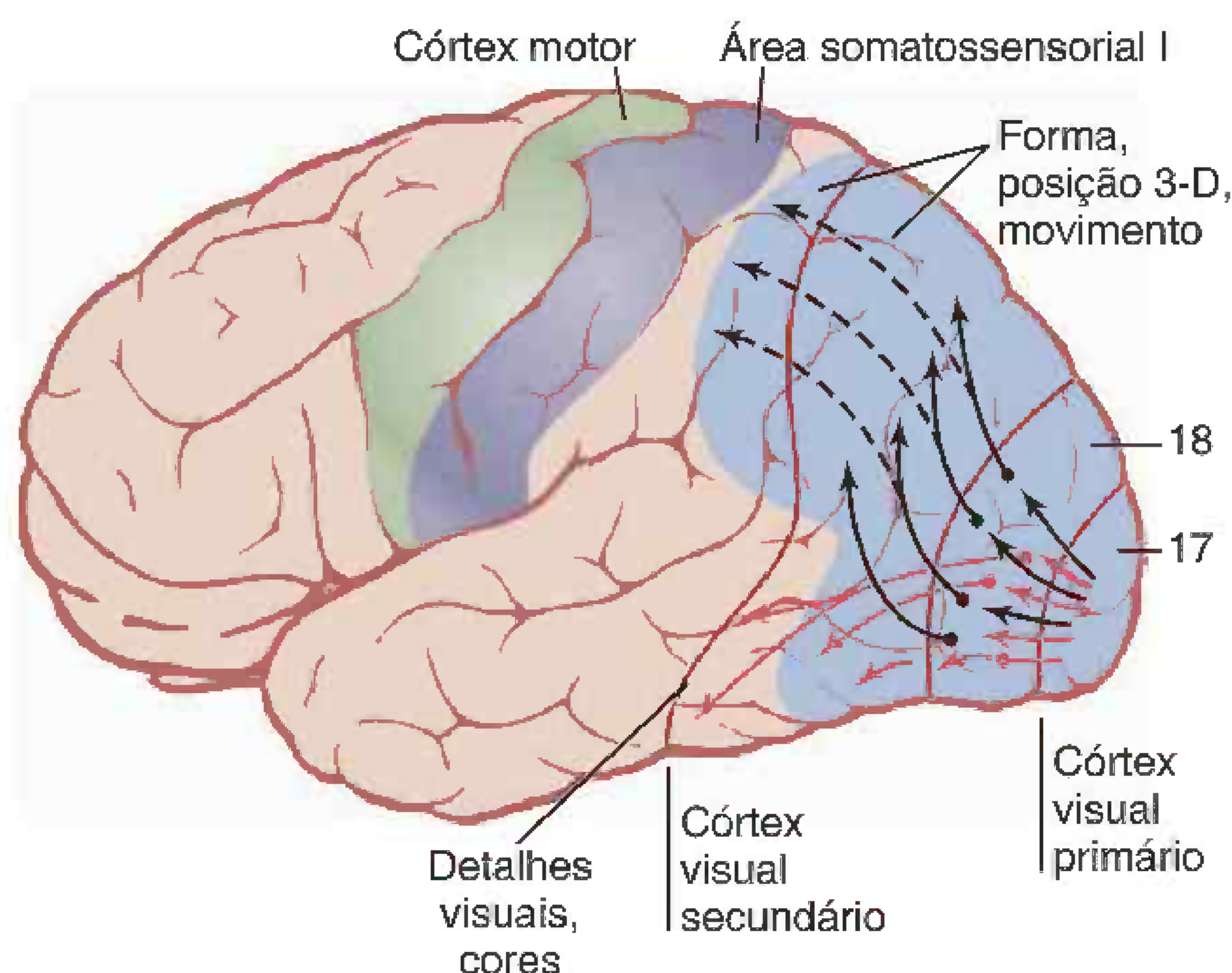



**Figura 51-3** Transmissão de sinais visuais do córtex visual primário, para as áreas visuais secundárias, nas superfícies laterais dos córtices occipital e parietal. Observe que os sinais representando forma, posição tridimensional e movimento são transmitidos principalmente para as partes superiores do lobo occipital e as partes posteriores do lobo parietal. Como contraste, os sinais para detalhes visuais e para cores são transmitidos, em sua maioria, para a parte anteroventral do lobo occipital e para a parte ventral do lobo temporal posterior.

**Áreas Visuais Secundárias do Córtex.** As áreas visuais secundárias, também chamadas *áreas de associação visual*, se situam lateral, anterior, superior e inferiormente ao córtex visual primário. A maioria dessas áreas também se curva para fora, sobre as superfícies laterais dos córtices parietal e occipital, como mostrado na Figura 51-3. Sinais secundários são transmitidos para essas áreas, para análise dos significados visuais. Por exemplo, em todos os lados do córtex visual primário está a *área 18 de Brodmann* (Fig. 51-3), para onde são projetados quase todos os sinais do córtex visual primário. Portanto, a área 18 de Brodmann é chamada de *área visual II*, ou simplesmente V-2. As outras áreas visuais secundárias mais distantes têm designações específicas — V-3, V-4 e assim por diante — até mais de uma dúzia de áreas. A importância de todas essas áreas é que vários aspectos da imagem visual são progressivamente dissecados e analisados.

## O Córtex Visual Primário Tem Seis Camadas Principais

Como quase todas as outras partes do córtex cerebral, o córtex visual primário tem seis camadas distintas, como mostra a Figura 51-4. Igualmente, como é válido para os outros sistemas sensoriais, as fibras geniculocalcarinas terminam em sua maioria na camada IV. Mas essa camada também é organizada em subdivisões. Os sinais rapidamente conduzidos das células ganglionares Y da retina terminam na camada IVcα, e daí são retransmitidos, verticalmente, tanto em direção à superfície cortical quanto em direção a níveis mais profundos.

Os sinais visuais das fibras ópticas de tamanho médio, derivadas das células ganglionares X na retina, também terminam na camada IV, mas em pontos diferentes dos sinais Y. Eles terminam nas camadas IVa e IVcβ, as partes mais superficial e mais profunda da camada IV, mostradas à direita na Figura 51-4. Daí, esses sinais são transmitidos verticalmente em direção à superfície do córtex e para camadas mais profundas. São estas vias ganglionares X que transmitem o tipo preciso ponto a ponto da visão, bem como a visão em cores.

**Colunas Neuronais Verticais no Córtex Visual.** O córtex visual é organizado estruturalmente em vários milhões de colunas verticais de células neuronais, tendo cada coluna diâmetro de 30 a 50 micrômetros. A mesma organização colunar vertical é encontrada em todo o córtex cerebral sensorial (e também nas regiões corticais motora e analítica). Cada coluna representa uma unidade funcional. Pode-se calcular, aproximadamente, que cada uma das colunas verticais visuais tenha talvez 1.000 ou mais neurônios.

Depois que os sinais ópticos terminam na camada IV, eles são processados a seguir quando se propagam ao longo de cada unidade de coluna vertical. Acredita-se que esse processamento decifre, em separado, partes da informação visual nas estações sucessivas ao longo da via. Os sinais que saem para as camadas I, II e III finalmente transmitem sinais por distâncias curtas, lateralmente no córtex. Inversamente, os sinais que entram nas camadas V e VI excitam neurônios que transmitem sinais por distâncias muito maiores.

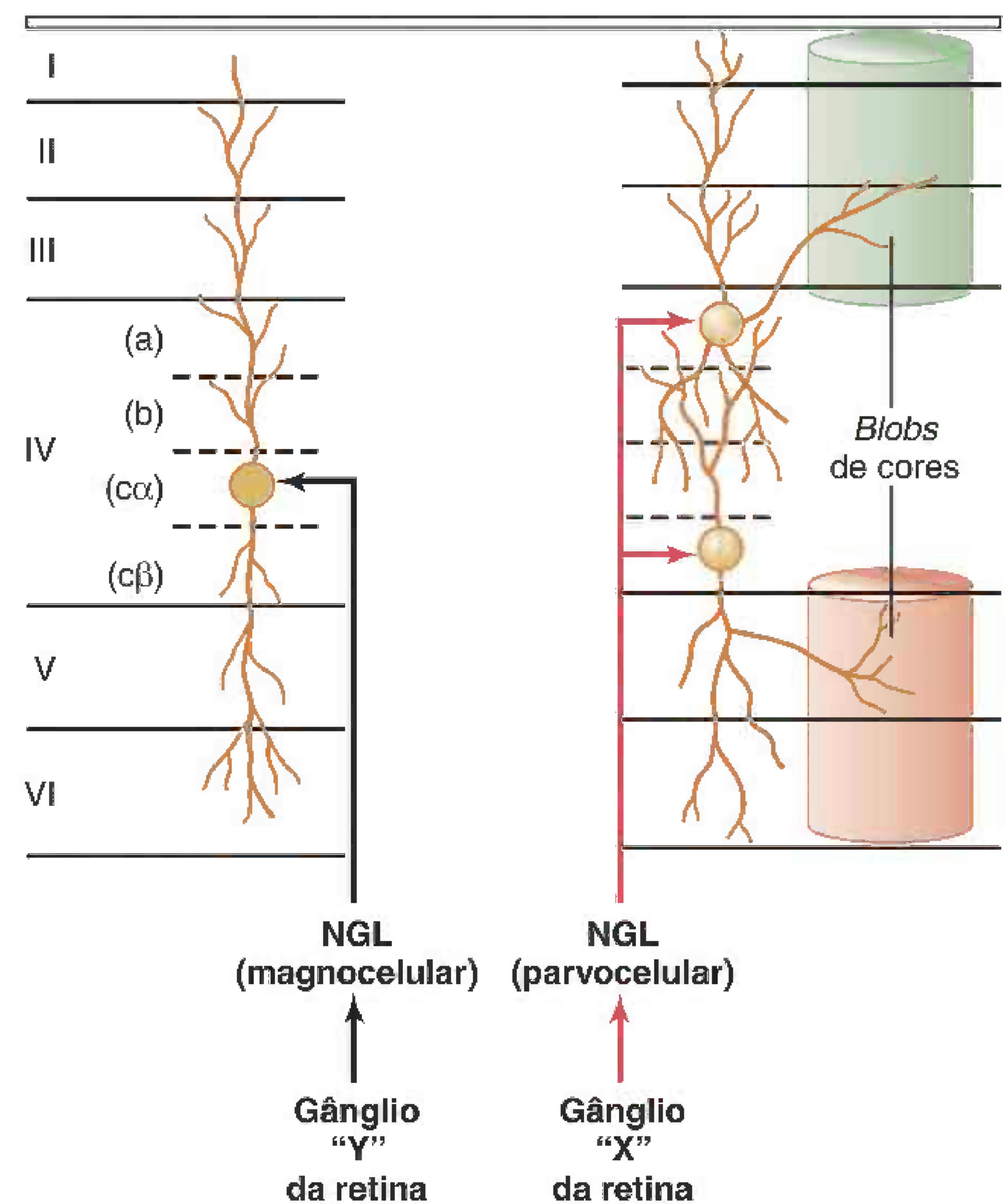



**Figura 51-4** Seis camadas do córtex visual primário. As conexões, mostradas no lado esquerdo da figura se originam das camadas magnocelulares do núcleo geniculado lateral (NGL) e transmitem sinais visuais de variação rápida em branco e preto. As vias na direita se originam nas camadas parvocelulares (camadas III a VI) do NGL; transmitem sinais que retratam detalhes espaciais precisos, bem como cores. Observe especialmente as áreas do córtex visual chamadas "*blobs* de cores", necessárias para detecção de cores.

**"*Blobs* (Colunas) de Cores" no Córtex Visual.** Entremeadas entre as colunas visuais primárias, bem como entre as colunas de algumas das áreas visuais secundárias, estão áreas especiais semelhantes a colunas chamadas blobs *de cores*. Elas recebem sinais laterais das colunas visuais adjacentes e são ativadas especificamente por sinais coloridos. Portanto, esses *blobs* são presumivelmente as áreas primárias para decifrar cores.

**Interação dos Sinais Visuais dos Dois Olhos Separados.** Lembre-se de que os sinais visuais dos dois olhos separados são retransmitidos pelas camadas neuronais distintas no núcleo geniculado lateral. Estes sinais ainda continuam separados uns dos outros quando chegam à camada IV do córtex visual primário. De fato, a camada IV é entrelaçada por faixas de colunas neuronais, tendo cada faixa 0,5 milímetro de largura; os sinais de um olho se projetando para colunas alternadas (uma sim, uma

não), alternando-se com sinais vindos do outro olho. Essa área cortical decifra se as respectivas áreas das duas imagens visuais nos dois olhos separados estão "sobrepostas" entre si — isto é, se os pontos correspondentes das duas retinas estão ajustados entre si. Por sua vez, a informação decifrada é usada para ajustar a mirada direcional dos dois olhos separados, de tal forma que suas imagens se fundam (sejam adequadamente "sobrepostas"). A informação observada sobre o grau de sobreposição das imagens dos dois olhos também permite a pessoa distinguir a distância dos objetos pelo mecanismo da *estereopsia*.

### Duas Vias Principais para Análise de Informação Visual — (1) A Via Rápida para "Posição" e "Movimento"; (2) A Via Colorida Precisa

A Figura 51-3 mostra que, depois de sair do córtex visual primário, a informação visual é analisada por duas vias principais nas áreas visuais secundárias.

1. **Análise da Posição em Terceira Dimensão, Forma Grosseira e Movimento dos Objetos.** Uma das vias analíticas, demonstrada na Figura 51-3 pelas setas negras, analisa as posições dos objetos visuais, na terceira dimensão do espaço, em torno do corpo. Essa via também analisa a forma física grosseira da cena visual, bem como o movimento na cena. Em outras palavras, essa via diz onde todos os objetos estão durante cada instante e se há movimento. Após sair do córtex visual primário, os sinais fluem, em geral, para a *área mediotemporal posterior* e para a ampla região do *córtex occipitoparietal*. Na borda anterior do córtex parietal, os sinais se sobrepõem com sinais das áreas de associação somática posteriores, que analisam aspectos tridimensionais dos sinais somatossensoriais. Os sinais transmitidos por essa via de *posição-forma-movimento* são originados principalmente das grandes fibras ópticas das células ganglionares Y da retina, transmitindo sinais rápidos, mas retratando somente preto e branco, sem cores.
2. **Análise dos Detalhes Visuais e da Cor.** As setas vermelhas da Figura 51-3, passando do córtex visual primário para as áreas visuais secundárias das *regiões inferior, ventral* e *medial* dos *córtices occipital* e *temporal*, mostram a via principal para análise dos detalhes visuais. Partes distintas dessa via dissecam também especificamente as cores. Portanto, essa via é referente a características visuais tais como reconhecimento de letras, leitura, determinação da textura de superfícies, determinação de cores detalhadas dos objetos e deciframento, por meio de todas essas informações, de qual é o objeto e o seu significado.

## Padrões Neuronais de Estimulação durante Análise da Imagem Visual

**Análise de Contrastes na Imagem Visual.** Se a pessoa olhar para parede branca, somente alguns neurônios no córtex visual primário serão estimulados, independentemente da iluminação da parede ser forte ou fraca. Portanto, o que o córtex visual primário detecta? Para responder a isso, coloquemos agora, na parede, grande cruz sólida, como mostrado à esquerda na Figura 51-5. À direita, mostra-se o padrão espacial da maioria dos neurônios excitados no córtex visual. *Observe que as áreas de máxima excitação ocorrem ao longo das bordas nítidas do padrão visual.* Desse modo, o sinal visual no córtex visual primário se refere, principalmente, aos *contrastes* na cena visual, e não a áreas não contrastantes. Vimos, no Capítulo 50, que isso é também verdade para a maioria das células ganglionares, porque receptores retinianos adjacentes, igualmente estimulados, se inibem mutuamente. Mas em qualquer borda na cena visual, onde haja mudança de escuridão para luz ou de luz para escuridão, não ocorre essa inibição mútua, e a intensidade de estimulação da maioria dos neurônios é proporcional ao *gradiente de contraste* — isto é, quanto maior a nitidez do contraste e maior a diferença de intensidade entre as áreas claras e escuras, maior o grau de estimulação.

**O Córtex Visual também Detecta Orientação de Linhas e Bordas — Células "Simples".** O córtex visual detecta, não apenas a existência de linhas e bordas nas diferentes áreas da imagem da retina, mas também a direção da orientação de cada linha ou borda — isto é, se é vertical ou horizontal ou se se situa em certo grau de inclinação. Acredita-se que isso resulte das organizações lineares de células que se inibem mutuamente e que excitam neurônios de segunda ordem quando ocorre a inibição ao longo de linha de células onde exista borda de contraste. Desse modo, para cada orientação da linha, são estimuladas células neuronais específicas. Linha orientada em direção diferente excita conjunto diferente de células. Essas células neuronais são chamadas *células simples*. Elas são encontradas principalmente na camada IV do córtex visual primário.

**Detecção de Orientação Linear Quando uma Linha É Deslocada Lateral ou Verticalmente no Campo Visual — Células "Complexas".** À medida que o processamento do sinal visual progride ainda mais, afastando-se da camada IV, alguns neurônios respondem a linhas que são orientadas na mesma direção, mas não

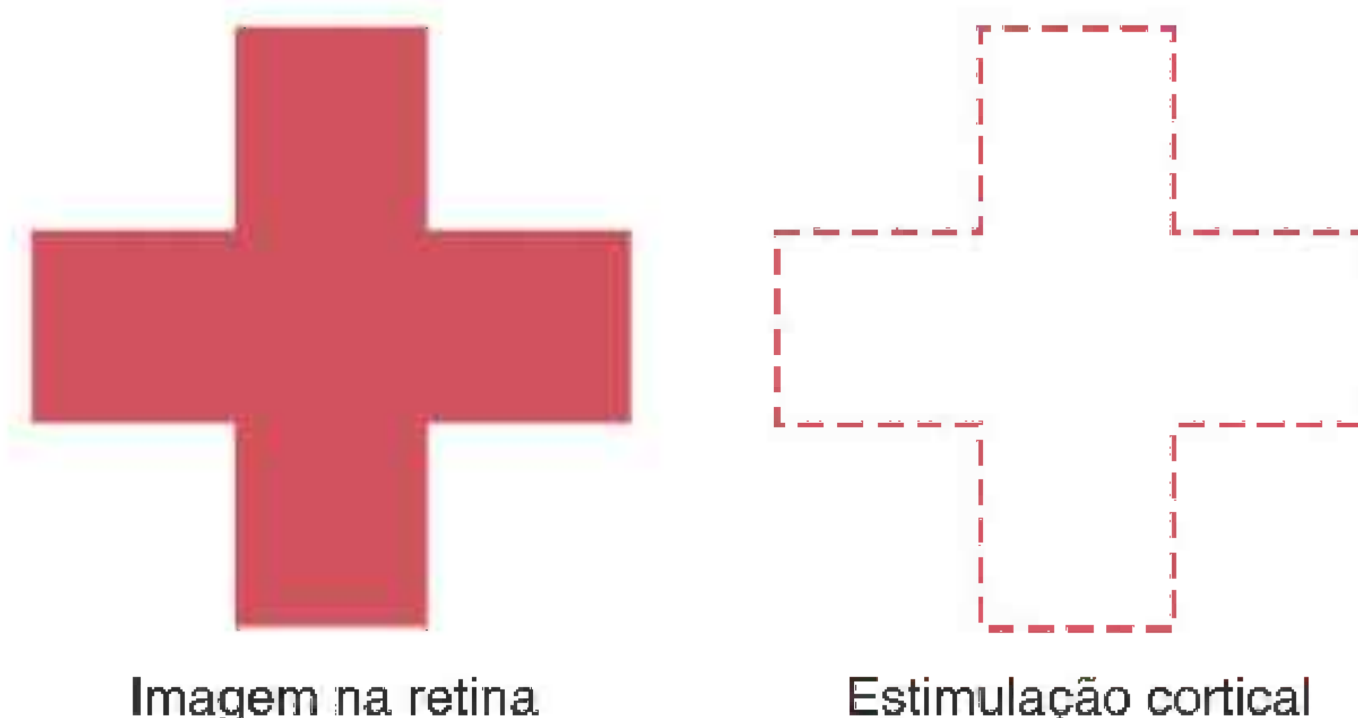



**Figura 51-5** Padrão de excitação que ocorre no córtex visual, em resposta à imagem na retina, de cruz escura.

são específicas para posição. Isso significa que, mesmo que uma linha seja deslocada a distâncias moderadas lateral ou verticalmente no campo, os mesmos poucos neurônios ainda serão estimulados se a linha tiver a mesma direção. Estas células são chamadas *células complexas*.

**Detecção de Linhas de Comprimentos, Ângulos ou Outras Formas Específicas.** Alguns neurônios, situados nas camadas mais externas das colunas visuais do córtex primário, bem como os neurônios em algumas áreas visuais secundárias, só são estimulados por linhas ou bordas de comprimentos específicos, por formas anguladas específicas ou por imagens com outras características. Isso significa que esses neurônios detectam ordens ainda mais superiores de informação da cena visual. Desse modo, à medida que se avança na via analítica do córtex visual, são decifradas cada vez mais características de cada cena visual.

## Detecção de Cores

A cor é detectada do mesmo modo que as linhas: por meio do contraste de cores. Por exemplo, área vermelha costuma ser contrastada à área verde, área azul, à área vermelha, ou área verde à área amarela. Todas essas cores também podem ser contrastadas à área branca, dentro da cena visual. De fato, acredita-se que esse contraste contra o branco seja responsável principalmente pelo fenômeno chamado "constância de cores"; isto é, quando a cor da luz muda, a cor do "branco" muda com a luz, e a computação apropriada no cérebro permite que, por exemplo, o vermelho seja interpretado como vermelho, embora a luz tenha mudado de cor ao entrar nos olhos.

O mecanismo de análise de contraste de cores depende do fato de que as cores contrastantes, chamadas "cores oponentes", excitam células neuronais específicas. Presume-se que os detalhes iniciais do contraste de cores sejam detectados por células simples, enquanto contrastes mais complexos sejam detectados por células complexas e hipercomplexas.

## Efeito da Remoção do Córtex Visual Primário

A remoção do córtex visual primário no ser humano causa perda da visão consciente, isto é, cegueira. No entanto, estudos psicológicos demonstram que tais "cegos" ainda podem, por vezes, reagir subconscientemente às alterações da intensidade luminosa, ao movimento na cena visual ou, raramente, até a alguns aspectos grosseiros da visão. Essas reações incluem virar os olhos, virar a cabeça e evitação. Acredita-se que essa visão seja mediada por vias neuronais que, em sua maioria, passam dos tratos ópticos para os colículos superiores e outras partes do sistema visual mais antigo.

## Campos Visuais; Perimetria

O *campo visual* é a área visual vista por um olho em dado instante. A área, vista no lado nasal, é chamada *campo visual nasal*, e a área vista na parte lateral é chamada *campo visual temporal*.

Para diagnosticar cegueira, em partes específicas da retina, mapeia-se o quadro do campo visual para cada olho pelo processo chamado *perimetria*. Isso é feito pedindo-se ao indivíduo que olhe com um dos olhos fechados e o outro mirando o ponto central, diretamente em frente ao olho. Depois, pequeno ponto de luz ou um pequeno objeto é movido para trás e para a frente, em todas as áreas do campo visual, e o indivíduo indica quando a mancha de luz ou objeto pode ser visto e quando não pode. Desse modo, o campo visual para o olho esquerdo é colocado em gráfico semelhante ao mostrado na Figura 51-6. Em todos os gráficos de perimetria, encontra-se a *mancha cega* causada por falta de bastonetes e cones na retina sobre o *disco óptico*, cerca de 15 graus lateralmente ao ponto central da visão, como mostra a figura.

**Anormalidades nos Campos Visuais.** Ocasionalmente, são encontradas manchas cegas em partes do campo visual que não sejam a área do disco óptico. Tais manchas cegas são chamadas *escotomas*; frequentemente, são causadas por lesão do nervo óptico, decorrente de glaucoma (excessiva pressão do líquido no globo ocular), por reações alérgicas na retina ou por patologias tóxicas, como intoxicação por chumbo ou uso excessivo de tabaco.

Outra patologia que pode ser diagnosticada por perimetria é a *retinite pigmentosa*. Nessa doença, partes da retina degeneram, e o pigmento melanina excessivo se deposita nas áreas degeneradas. A retinite pigmentosa geralmente causa primeiro cegueira no campo periférico da visão e depois, gradualmente, invade as áreas centrais.

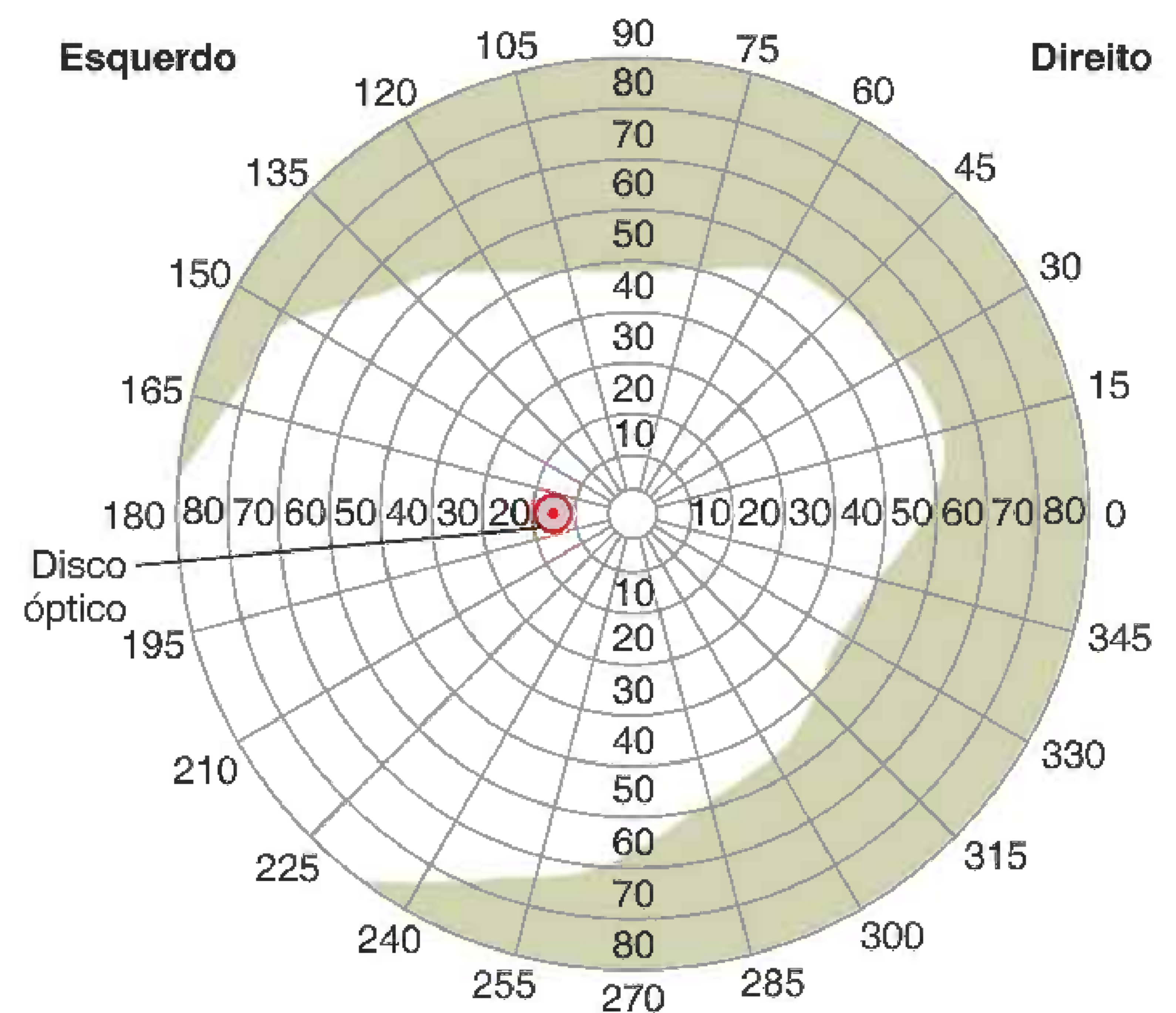



**Figura 51-6** Quadro de perimetria, mostrando o campo visual para o olho esquerdo.

**Efeitos de Lesões na Via Óptica sobre os Campos Visuais.** A destruição de todo um *nervo óptico* causa cegueira do olho afetado.

A destruição do *quiasma óptico* impede o cruzamento dos impulsos da metade nasal de cada retina para o trato óptico oposto. Portanto, a metade nasal de cada

retina é cega, o que significa que cada pessoa é cega no campo visual temporal para cada olho *porque a imagem do campo visual é invertida na retina* pelo sistema óptico do olho; essa patologia é chamada *hemianopsia bitemporal*. Tais lesões, frequentemente, resultam de tumores da hipófise que pressionam para cima, partindo da sela túrcica sobre a parte inferior do quiasma óptico.

A interrupção do *trato óptico* desnerva a metade correspondente de cada retina no mesmo lado que a lesão; como resultado, nenhum dos olhos pode ver objetos no lado oposto da cabeça. Essa patologia é conhecida como *hemianopsia homônima*.

## Movimentos Oculares e seu Controle

Para fazer uso completo das capacidades visuais dos olhos, quase igualmente importante quanto a interpretação dos sinais visuais dos olhos é o sistema de controle visual para o direcionamento dos olhos para o objeto a ser visto.

**Controle Muscular dos Movimentos Oculares.** Os movimentos oculares são controlados por três pares de músculos, mostrados na Figura 51-7: (1) os *retos medial* e *lateral*, (2) os *retos superior* e *inferior* e (3) os *oblíquos superior* e *inferior*. Os retos medial e lateral se contraem para movimentar os olhos de lado a lado. Os retos superior e inferior se contraem para movimentar os olhos para cima ou para baixo. Os músculos oblíquos funcionam principalmente para girar os globos oculares e manter os campos visuais na posição vertical.

**Vias Neurais para Controle dos Movimentos Oculares.** A Figura 51-7 também mostra os núcleos do tronco cerebral para o terceiro, o quarto e o sexto par de nervos cranianos e suas conexões com os nervos periféricos para os músculos oculares. São mostradas também interconexões entre os núcleos do tronco cerebral, por meio do trato nervoso, chamado *fascículo longitudinal medial*. Cada um dos três conjuntos de músculos, para cada olho, é inervado *reciprocamente*, de modo que um músculo do par relaxa enquanto o outro se contrai.

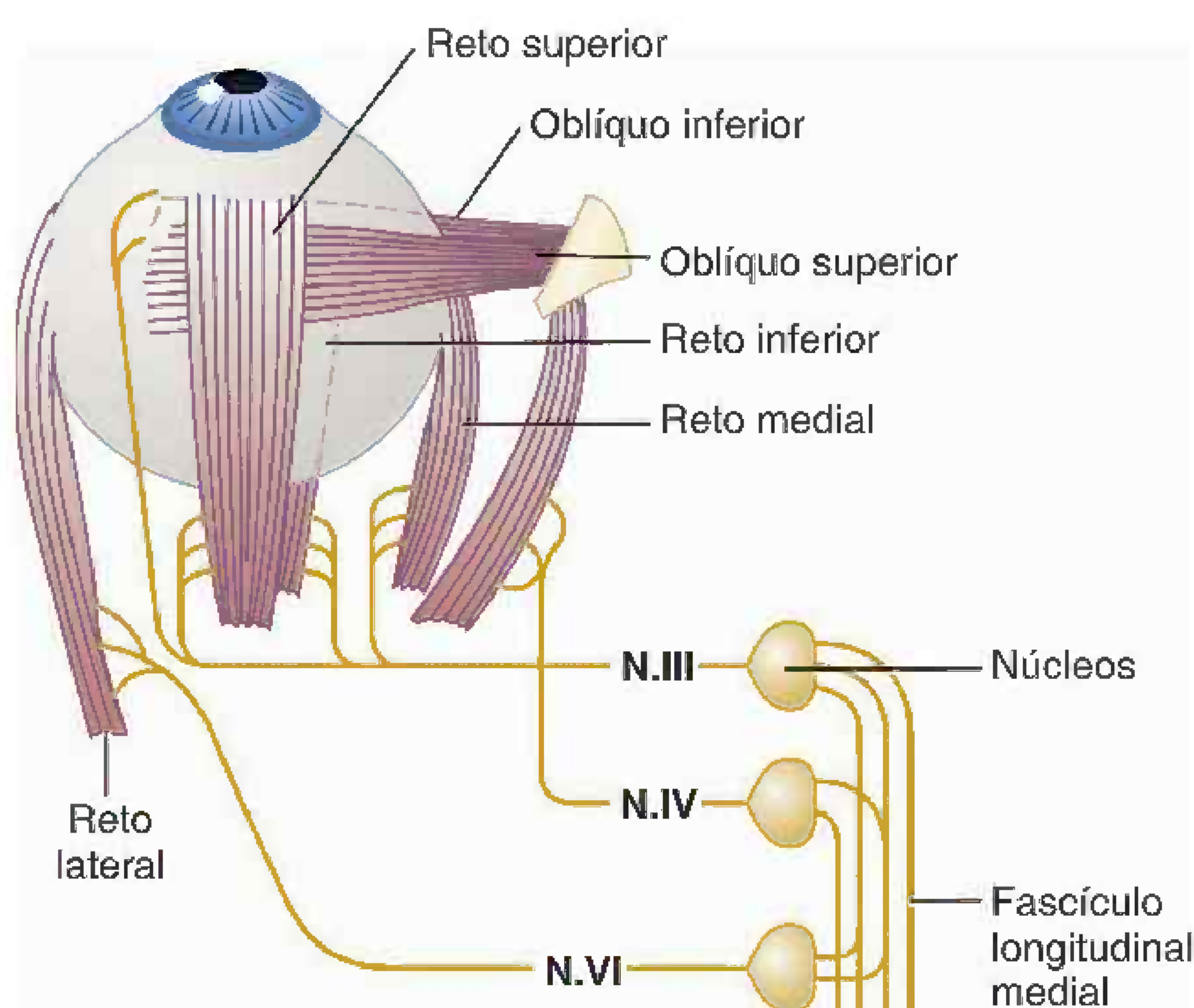



**Figura 51-7** Músculos extraoculares do olho e sua inervação.

A Figura 51-8 demonstra controle cortical do aparelho oculomotor, mostrando propagação dos sinais das áreas visuais no córtex occipital, pelos tratos occipitotectal e occipitocolicular, para as áreas pré-tectal e o colículo superior, no tronco cerebral. Das áreas pré-tectal e o colículo superior, os sinais de controle oculomotor passam para os núcleos do tronco cerebral dos nervos oculomotores. Sinais fortes também são transmitidos dos centros de controle do equilíbrio do corpo, no tronco cerebral, para o sistema oculomotor (dos núcleos vestibulares por meio do fascículo longitudinal medial).

### Movimentos de Fixação dos Olhos

Talvez os movimentos mais importantes dos olhos sejam aqueles que fazem com que os olhos se "fixem" em parte distinta do campo visual. Os movimentos de fixação são controlados por dois mecanismos neuronais. O primeiro permite que a pessoa movimente os olhos, voluntariamente, para encontrar o objeto em que ela quer fixar a visão; esse é o chamado *mecanismo de fixação voluntária*. O segundo é mecanismo involuntário que mantém os olhos firmemente no objeto, uma vez que tenha sido encontrado; é o chamado *mecanismo de fixação involuntária*.

Os movimentos de fixação voluntária são controlados pelo campo cortical localizado, bilateralmente, nas regiões corticais pré-motoras dos lobos frontais, como mostrado na Figura 51-8. Disfunção bilateral ou destruição dessas áreas torna difícil para a pessoa "destravar" os olhos de um ponto de fixação e movê-los para outro ponto. Geralmente, é necessário piscar os olhos ou colocar uma das mãos sobre os olhos por curto período, o que então permite que os olhos sejam movidos.

Inversamente, o mecanismo de fixação que faz com que os olhos "travem" no objeto de atenção, uma vez encontrado, é controlado por *áreas visuais secundárias no córtex occipital*, localizadas principalmente na parte anterior ao córtex visual primário. Quando essa área de fixação é destruída bilateralmente no animal, ele tem dificuldade em manter seus olhos direcionados para dado ponto de fixação ou pode ficar totalmente incapaz de fazê-lo.

Resumindo, os campos oculares corticais occipitais "involuntários" posteriores automaticamente "travam" os olhos em dado ponto do campo visual e, assim, impedem o movimento da imagem pelas retinas. Para destravar essa fixação visual, precisam ser transmitidos sinais voluntários dos campos oculares "voluntários" corticais, localizados nos córtices frontais.

**Mecanismo de Fixação de Trava Involuntária — O Papel dos Colículos Superiores.** O tipo de trava involuntária da fixação, discutida no tópico anterior, decorre de

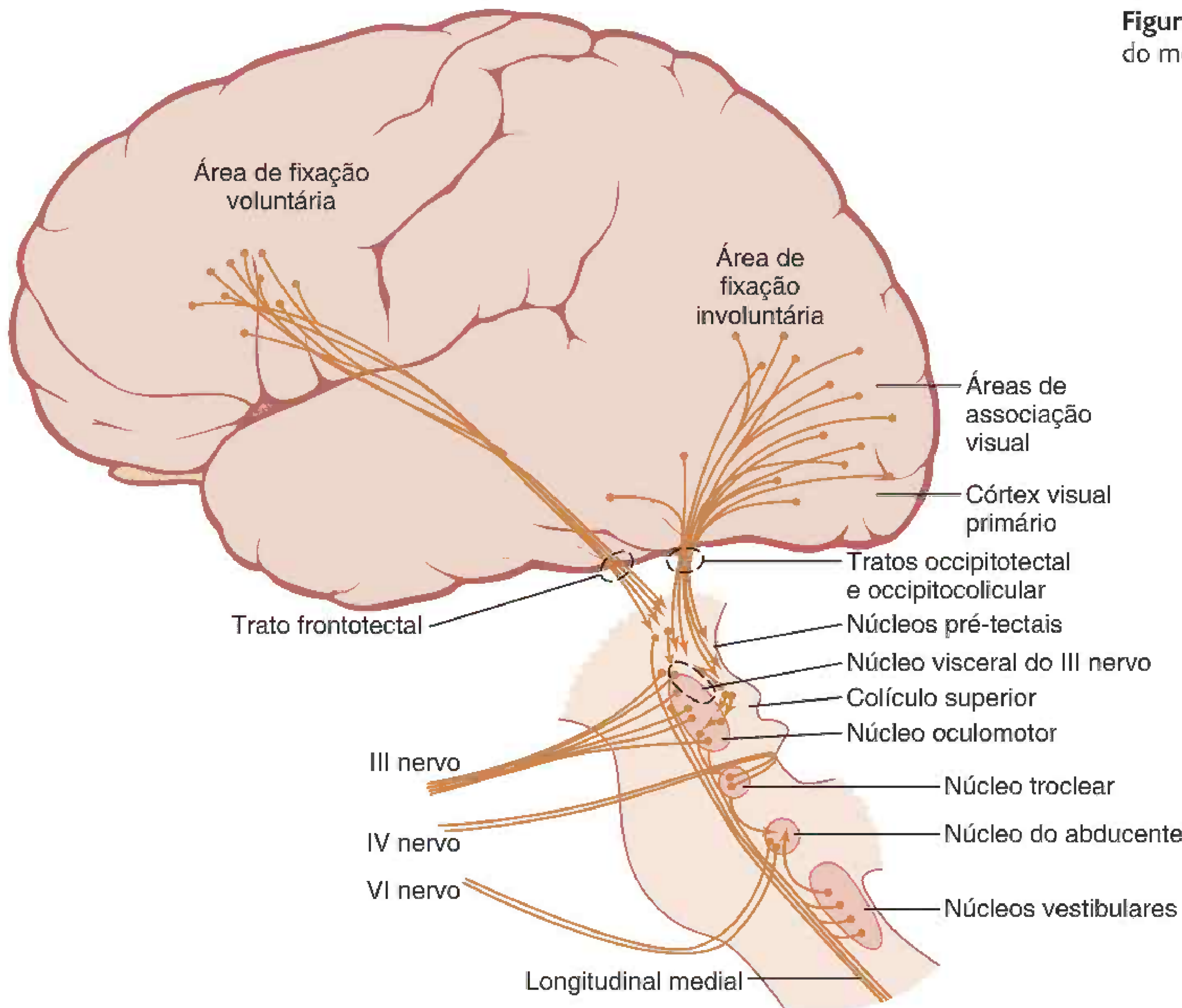



**Figura 51-8** Vias neurais para controle do movimento conjugado dos olhos.

mecanismo de *feedback* negativo que impede que o objeto da atenção saia da parte da fóvea da retina. Os olhos normalmente têm três tipos de movimentos contínuos, mas imperceptíveis: (1) *tremor contínuo*, com velocidade de 30 a 80 ciclos por segundo, causado por contrações sucessivas das unidades motoras nos músculos oculares, (2) *deslocamento lento* dos globos oculares, em uma direção ou outra e (3) *movimentos rápidos* súbitos que são controlados pelo mecanismo de fixação involuntária.

Quando o ponto de luz se fixa na região da fóvea da retina, os movimentos trêmulos fazem com que a mancha se mova para trás e para a frente com velocidade alta pelos cones, e os movimentos de deslocamento fazem com que o ponto se mova lentamente pelos cones. Toda vez que o ponto de luz se desvia até a margem da fóvea, ocorre reação reflexa súbita, produzindo movimento rápido que desloca o ponto para longe dessa margem e de volta ao centro da fóvea. Desse modo, resposta automática movimenta a imagem de volta ao ponto central da visão.

Esses movimentos de deslocamento lento e os mais rápidos são demonstrados na Figura 51-9, que mostra, por meio das linhas tracejadas, o deslocamento lento, pela fóvea, e, pelas linhas sólidas, os movimentos rápidos que impedem a imagem de sair da região da fóvea. Essa capacidade de fixação involuntária é perdida principalmente quando são destruídos os colículos superiores.

**Movimento Sacádico dos Olhos — Um Mecanismo para Fixação de Pontos Sucessivos.** Quando a cena visual está se movimentando continuamente diante dos olhos, como quando a pessoa está em carro em movimento, os olhos se fixam em um destaque após o outro no campo visual, saltando de um para o próximo na frequência de dois a três saltos por segundo. Os saltos são chamados *sacadas* e os movimentos são chamados *movimentos optocinéticos*. As sacadas ocorrem tão rapidamente que não mais que 10% do tempo total são gastos em movimentar os olhos, com 90% do tempo sendo empregados nos pontos de fixação. Igualmente, o cérebro suprime a imagem visual, durante as sacadas, de modo que a pessoa não tem consciência dos movimentos de ponto a ponto.

**Movimentos Sacádicos durante a Leitura.** Durante o processo de leitura, a pessoa em geral faz vários movimentos sacádicos dos olhos para cada linha. Nesse caso, a cena visual não está se movimentando diante dos olhos, mas os olhos são treinados para se movimentarem por meio de várias sacadas sucessivas, ao longo da cena visual, para extrair as informações importantes. Ocorrem movimentos sacádicos semelhantes quando a pessoa observa uma pintura, e no caso os movimentos sacádicos ocorrem nas direções para cima, para os lados, para baixo e anguladas uma após a outra, de um destaque da pintura para outro, e assim por diante.

**Fixação em Objetos Móveis — "Movimento de Perseguição Visual".** Os olhos também podem permanecer fixos em objeto em movimento, o que é chamado

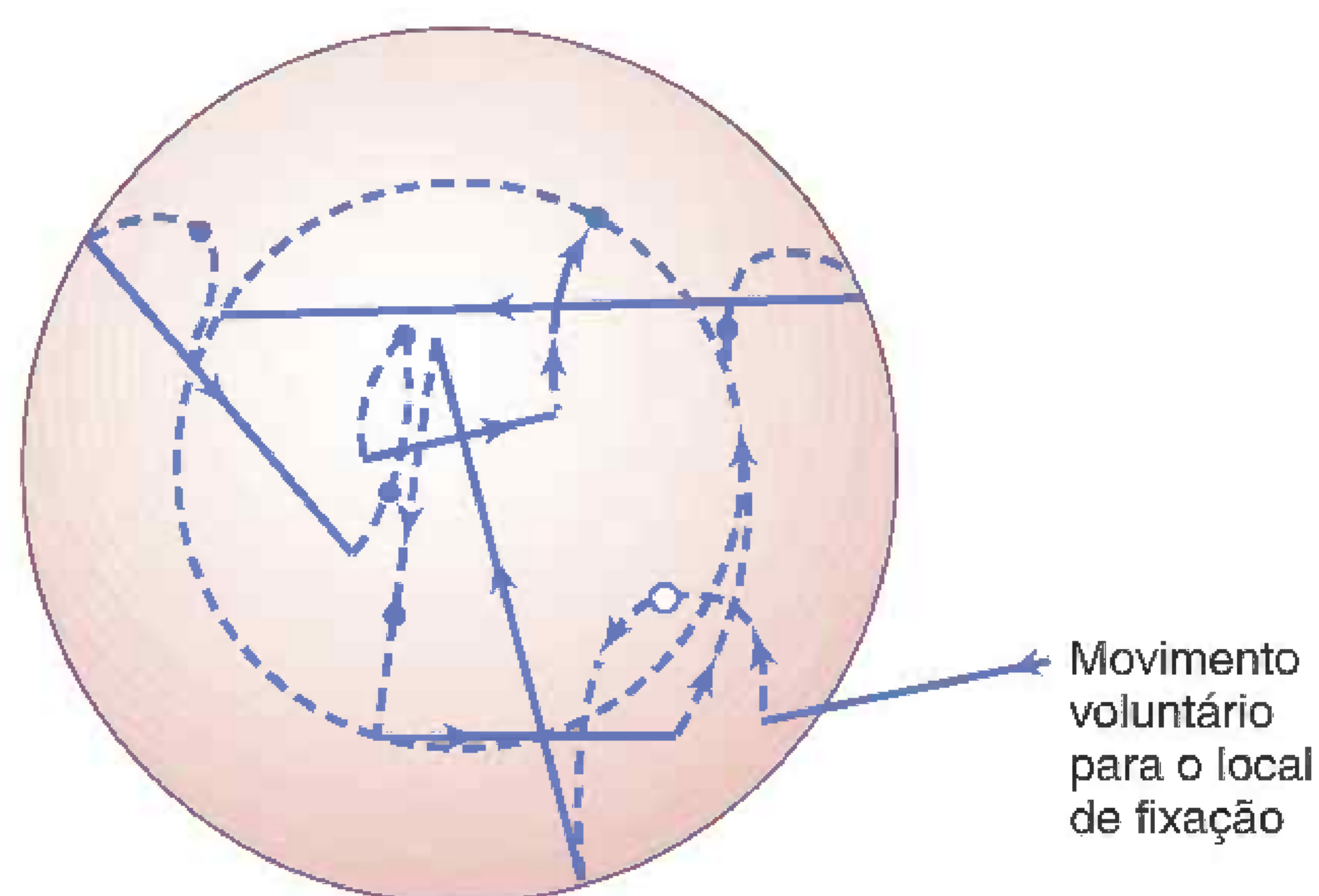



**Figura 51-9** Movimentos de ponto luminoso na fóvea, mostrando súbitos movimentos "rápidos" do olho, que trazem o ponto de volta ao centro da fóvea, sempre que ele se desloca para a margem da fóvea. (As *linhas tracejadas* representam movimentos aleatórios lentos, e as *linhas contínuas* representam movimentos rápidos súbitos.) (Modificada de Whitteridge D: Central control of the eye movements. In Field J, Magoun HW, Hall VE (eds): Handbook of Physiology, vol 2, sec. 1. Washington, DC: American Physiological Society, 1960.)

*movimento de perseguição visual*. Mecanismo cortical muito desenvolvido, de modo automático, detecta o trajeto do movimento do objeto e, depois, rapidamente desenvolve trajeto semelhante do movimento para os olhos. Por exemplo, se um objeto está se movendo para cima e para baixo, em forma de onda, na frequência de várias vezes por segundo, os olhos, a princípio, podem ser incapazes de se fixarem nele. No entanto, depois de mais ou menos um segundo, os olhos começam a saltar por meio de sacadas aproximadamente no mesmo padrão de onda que o objeto. Então, depois de mais alguns segundos, os olhos desenvolvem progressivamente movimentos mais suaves e, por fim, seguem o movimento em onda quase exatamente. Isso representa alto grau de capacidade computacional subconsciente automática, pelo sistema de perseguição, para controle dos movimentos oculares.

## Os Colículos Superiores São, em Grande Parte, Responsáveis pelos Movimentos Oculares e da Cabeça em Direção a Estímulo Visual Perturbador

Mesmo depois que o córtex visual tenha sido destruído, uma perturbação visual súbita, em área lateral do campo visual, costuma causar giro imediato dos olhos nessa direção. Isso não ocorre se os colículos superiores também tiverem sido destruídos. Para sustentar essa função, os vários pontos da retina são representados topograficamente nos colículos superiores, do mesmo modo que no córtex visual primário, embora com menor precisão. Mesmo assim, a principal direção de lampejo de luz no campo periférico da retina é mapeada pelos colículos, sendo transmitidos sinais secundários para os núcleos oculomotores para que os olhos possam se deslocar. Para ajudar esse movimento direcional dos olhos, os colículos superiores também têm mapas topológicos das sensações somáticas do corpo e de sinais acústicos auditivos.

As fibras do nervo óptico, dos olhos aos colículos, responsáveis por esses movimentos rápidos de orientação visual, são ramos das fibras Y de condução rápida, com ramificação para o córtex visual e outra para os colículos superiores. (Os colículos superiores e outras regiões do tronco cerebral também são fortemente supridos com sinais visuais transmitidos pelas fibras tipo W do nervo óptico. Estas representam a via visual mais antiga, mas sua função ainda não está clara.)

Além de fazer com que os olhos se voltem para a área de perturbação visual, os sinais são retransmitidos dos colículos superiores pelo *fascículo longitudinal medial* para outros níveis do tronco cerebral, para fazer com que a cabeça como um todo vire, e até o corpo todo se volte na direção do estímulo visual. Outros tipos de perturbações não visuais, como os sons fortes ou até colisões do lado do corpo, causam giros semelhantes dos olhos, cabeça e corpo, mas somente se os colículos superiores estiverem intactos. Portanto, os colículos superiores desempenham papel global na orientação dos olhos, da cabeça e do corpo, em relação aos distúrbios externos, quer sejam eles visuais, auditivos ou somáticos.

## "Fusão" das Imagens Visuais dos Dois Olhos

Para tornar as percepções visuais mais significativas, as imagens visuais nos dois olhos normalmente se *fundem* entre si nos "pontos correspondentes" das duas retinas. O córtex visual desempenha papel importante na fusão. Foi destacado acima, neste capítulo, que os pontos correspondentes das duas retinas transmitem sinais visuais para diferentes camadas neuronais do corpo geniculado lateral, e esses sinais, por sua vez, são retransmitidos para neurônios paralelos no córtex visual. Ocorrem interações entre esses neurônios corticais, para causar *excitação de interferência* em neurônios específicos quando as duas imagens visuais não estão "em sobreposição" — isto é, não estão precisamente "fundidas". Essa excitação presumivelmente é o sinal que é transmitido para o aparelho oculomotor para causar convergência ou divergência ou rotação dos olhos, para que a fusão possa ser restabelecida. Uma vez que pontos correspondentes das duas retinas estejam adequadamente alinhados, desaparece a excitação dos neurônios específicos "de interferência" no córtex visual.

## Mecanismo Neural de Estereopsia para Julgar Distâncias dos Objetos Visuais

No Capítulo 49, foi destacado que, como os dois olhos estão separados por mais de 5 centímetros, as imagens nas duas retinas não são exatamente as mesmas. Isso significa que o olho direito vê mais do lado direito do objeto, e o olho esquerdo, mais do lado esquerdo, e quanto mais próximos do objeto, maior a disparidade. Portanto, mesmo quando os dois olhos se fundem entre si, será impossível para todos os pontos correspondentes nas duas imagens visuais estarem exatamente sobrepostos ao mesmo tempo. Além disso, quanto mais perto o objeto está dos

olhos, menor o grau de sobreposição. Esse grau de falta de sobreposição gera o mecanismo neural para a *estereopsia*, mecanismo importante para julgar as distâncias dos objetos visuais até 200 pés (60 metros).

O mecanismo celular neuronal para a estereopsia se baseia no fato de que algumas das vias de fibras das retinas, para o córtex visual, se desviam por 1 a 2 graus a cada lado da via central. Portanto, as imagens mediadas por algumas vias ópticas, dos dois olhos, estão exatamente em sobreposição para objetos a 2 metros de distância; enquanto outro grupo de vias está em sobreposição para objetos a 25 metros de distância. Desse modo, a distância é determinada, dependendo de qual conjunto ou conjuntos de vias são excitados pela sobreposição ou não das imagens. Esse fenômeno é chamado *percepção de profundidade*, que é outro nome para estereopsia.




**Figura 51-10** Tipos básicos de estrabismo.

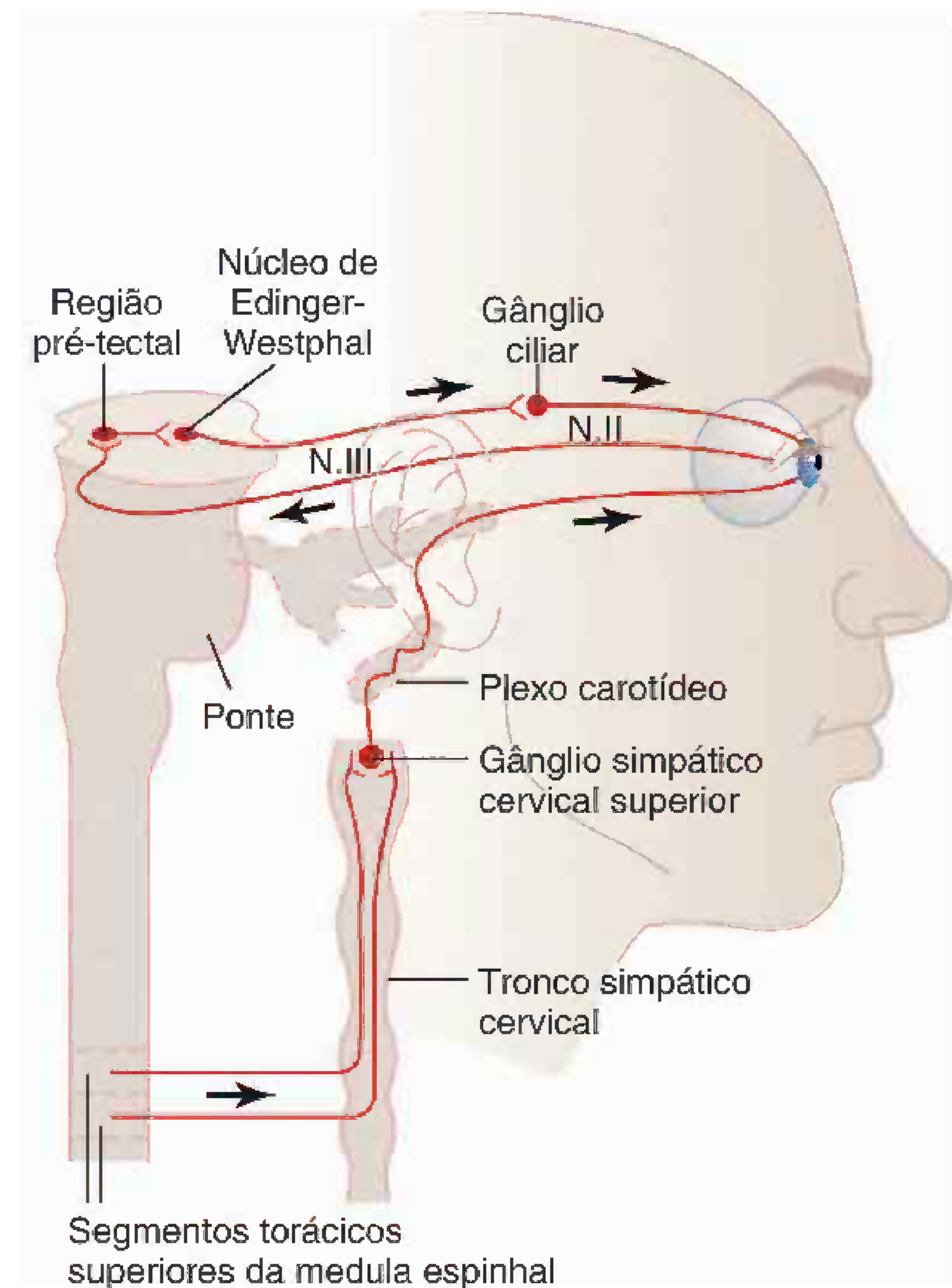



**Figura 51-11** Inervação autônoma do olho, mostrando também o arco reflexo do reflexo à luz. (Modificada de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System: Its Development and Function, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

### Estrabismo — Falta de Fusão dos Olhos

O estrabismo, também chamado *vesguice*, significa falta de fusão adequada do eixo visual dos olhos em uma ou mais das coordenadas visuais: horizontal, vertical ou rotacional. Os tipos básicos de estrabismo são mostrados na Figura 51-10: (1) *estrabismo horizontal*, (2) *estrabismo torcional* e (3) *estrabismo vertical*. Costumam ocorrer combinações de dois ou até de todos os três diferentes tipos de estrabismo.

O estrabismo costuma ser causado por "ajuste" anormal do mecanismo de fusão do sistema visual. Isso significa que, nos primeiros esforços da criança de pouca idade para fixar os dois olhos no mesmo objeto, um dos olhos se fixa satisfatoriamente, enquanto ou outro deixa de fazê-lo, ou ambos se fixam satisfatoriamente, mas jamais simultaneamente. Logo, os padrões de movimentos conjugados dos olhos tornam-se anormalmente "ajustados" nas próprias vias de controle neuronal, assim as imagens dos olhos jamais se fundem.

**Supressão da Imagem Visual do Olho Reprimido.** Em alguns pacientes com estrabismo, os olhos se alternam em fixar o objeto de atenção. Em outros pacientes, apenas um olho é usado o tempo todo, e o outro olho fica reprimido e jamais é usado para visão precisa. A acuidade visual do olho reprimido só se desenvolve precariamente, permanecendo algumas vezes 20/400 ou menos. Se o olho dominante, então, ficar cego, a visão no olho reprimido poderá ser desenvolvida somente até certa extensão, nos adultos, porém, muito mais em crianças pequenas. Isto demonstra que a acuidade visual é muito dependente do desenvolvimento apropriado das conexões sinápticas do sistema nervoso central dos olhos. De fato, até anatomicamente, o número de conexões neuronais diminui nas áreas do córtex visual que, nas condições normais, receberiam sinais do olho reprimido.

## Controle Autônomo da Acomodação e da Abertura Pupilar

**Nervos Autônomos dos Olhos.** O olho é inervado por fibras nervosas parassimpáticas e simpáticas, como mostra a Figura 51-11. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas se originam no *núcleo de Edinger-Westphal* (a parte do núcleo visceral do terceiro par de nervo craniano) e, depois, passam pelo *terceiro nervo* até o *gânglio ciliar*, situado imediatamente atrás do olho. Aí, as fibras pré-ganglionares fazem sinapse com neurônios parassimpáticos pós-ganglionares que, por sua vez, enviam fibras pelos *nervos ciliares* para o globo ocular. Esses nervos excitam (1) o músculo ciliar que controla o foco do cristalino e (2) o esfíncter da íris, que causa constrição da pupila.

A inervação simpática do olho se origina nas *células do corno intermediolateral* do primeiro segmento torácico da medula espinhal. Daí, as fibras simpáticas entram na cadeia simpática e sobem para o *gânglio cervical superior*, onde fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares. As fibras simpáticas pós-ganglionares então se propagam ao longo das superfícies da artéria carótida e artérias sucessivamente menores até que cheguem ao olho. Ali, as fibras simpáticas inervam as fibras radiais da íris (que aumentam o diâmetro pupilar), bem como vários músculos extraoculares do olho, discutidos adiante, em relação à síndrome de Horner.

## Controle da Acomodação (Focalização dos Olhos)

O mecanismo de acomodação — isto é, o mecanismo que focaliza o sistema do cristalino do olho — é essencial para o alto grau de acuidade visual. A acomodação resulta da contração ou relaxamento do músculo ciliar do olho. A contração causa aumento do poder refrativo do cristalino, como explicado no Capítulo 49, e o relaxamento causa diminuição desse poder. Como a pessoa ajusta a acomodação para manter os olhos focalizados o tempo todo?

A acomodação do cristalino é regulada por mecanismo de *feedback* negativo que automaticamente ajusta o poder refrativo do cristalino para obter o maior grau de acuidade visual. Quando os olhos focalizaram algum objeto distante e precisam, subitamente, focalizar objeto próximo, o cristalino normalmente se acomoda para melhor acuidade da visão, em menos de 1 segundo. Embora o mecanismo do controle preciso, que causa essa focalização rápida e precisa do olho, ainda não esteja claro, algumas das características conhecidas estão a seguir.

Primeiro, quando os olhos subitamente mudam a distância do ponto de fixação, o cristalino muda seu poder de convergência na direção apropriada para atingir novo estado de foco em fração de segundo. Segundo, diferentes tipos de indícios ajudam a mudar a força do cristalino na direção apropriada:

1. A *aberração cromática* parece ser importante. Isto significa que os raios de luz vermelha focalizam posteriormente aos raios de luz azul, porque o cristalino curva os raios azuis mais que os raios vermelhos. Os olhos parecem ser capazes de detectar quais desses dois tipos de raios estão no melhor foco, e esse indício retransmite informações para o mecanismo de acomodação, modificando o poder de convergência do cristalino.
2. Quando os olhos se fixam em objeto próximo, eles precisam convergir. Os mecanismos neurais para *convergência causam sinal simultâneo para regular a força do cristalino.*
3. *Como a fóvea se situa em depressão escavada pouco mais profunda que o restante da retina, a nitidez de foco na profundidade da fóvea é diferente da nitidez de foco nas margens.* Isso também dá indícios sobre o modo pelo qual a força do cristalino precisa ser mudada.
4. *O grau de acomodação do cristalino oscila discretamente* todo o tempo na frequência de até duas vezes por segundo. A imagem visual fica mais clara quando a oscilação do cristalino está mudando na direção apropriada e piora quando a força do cristalino está mudando na direção errada. Isso poderia dar indício rápido quanto ao modo pelo qual a força do cristalino precisa mudar para proporcionar foco apropriado.

As áreas corticais cerebrais que controlam a acomodação trabalham em estreita correlação, paralelas às que controlam os movimentos de fixação dos olhos, com análise dos sinais visuais, nas áreas corticais 18 e 19 de Brodmann, e transmissão de sinais motores para o músculo ciliar, pela área pré-tectal no tronco cerebral e depois pelo *núcleo de Edinger-Westphal*, e, por fim, por meio das fibras nervosas parassimpáticas para os olhos.

## Controle do Diâmetro Pupilar

A estimulação dos nervos parassimpáticos também excita o músculo esfíncter da pupila, diminuindo assim a abertura pupilar; isto é chamado *miose*. Inversamente, a estimulação dos nervos simpáticos excita as fibras radiais da íris e causa dilatação da pupila, chamada *midríase*.

**Reflexo Fotomotor.** Quando a luz incide sobre os olhos, as pupilas se contraem, reação chamada *reflexo fotomotor*. A via neuronal, para esse reflexo, é demonstrada pelas duas setas negras superiores na Figura 51-11. Quando a luz invade a retina, alguns dos impulsos resultantes passam dos nervos ópticos para os núcleos pré-tectais. Daí, impulsos secundários passam para o *núcleo de Edinger-Westphal* e, por fim, voltam pelos *nervos parassimpáticos* para a contração do esfíncter da íris. Inversamente, na escuridão, o reflexo é inibido, o que resulta em dilatação da pupila.

A função do reflexo luminoso é a de ajudar o olho a se adaptar, de forma extremamente rápida, às mudanças das condições de luminosidade, como explicado no Capítulo 50. Os limites do diâmetro pupilar são de cerca de 1,5 milímetro, no lado pequeno e de 8 milímetros, no lado grande. Portanto, como o brilho da luz na retina aumenta com o quadrado do diâmetro pupilar, a faixa de adaptação à luz e ao escuro que pode ser ocasionada pelo reflexo pupilar é de cerca de 30 para 1 — isto é, até 30 vezes mais de variação da quantidade de luz que entra no olho.

**Reflexos ou Reações Pupilares nas Doenças do Sistema Nervoso Central.** Algumas doenças do sistema nervoso central danificam a transmissão nervosa dos sinais visuais das retinas para o núcleo de Edinger-Westphal, bloqueando assim, algumas vezes, os reflexos pupilares. Tais bloqueios podem ocorrer como resultado de *sífilis do sistema nervoso central, alcoolismo, encefalite* e assim por diante. O bloqueio, em geral, ocorre na região pré-tectal do tronco cerebral, embora possa resultar da destruição de algumas das fibras delgadas nos nervos ópticos.

As fibras nervosas finais na via que atravessa a área pré-tectal para o núcleo de Edinger-Westphal são, em sua maioria, do tipo inibitório. Quando seu efeito inibitório é perdido, o núcleo se torna cronicamente ativo, fazendo com que as pupilas continuem na maior parte do tempo contraídas, além de falhar em responder à luz.

Ainda assim, as pupilas podem se contrair um pouco mais, se o núcleo de Edinger-Westphal for estimulado por meio de alguma outra via. Por exemplo, quando os olhos se fixam em objeto próximo, os sinais que causam acomodação do cristalino e os que causam convergência dos dois olhos provocam ao mesmo tempo grau leve de constrição pupilar. Isso é chamado *reação pupilar à acomodação*. A pupila que

deixa de responder à luz mas, continua respondendo à acomodação, sendo também de diâmetro reduzido (*pupila de Argyll Robertson*) é sinal importante para o diagnóstico de doenças do sistema nervoso central, como sífilis.

**Síndrome de Horner.** Os nervos simpáticos do olho são ocasionalmente interrompidos. A interrupção ocorre, com frequência na cadeia simpática cervical. Isso causa a patologia clínica chamada *síndrome de Horner* que consiste nos seguintes efeitos: primeiro, devido às interrupções das fibras nervosas simpáticas para o músculo dilatador da pupila, a pupila continua persistentemente contraída apresentando diâmetro menor do que a pupila do olho contralateral. Segundo, a pálpebra superior cai porque normalmente ela é mantida na posição aberta durante as horas da vigília, em parte, por contração de fibras musculares lisas imersas na pálpebra superior e inervadas pelas fibras simpáticas. Assim, a destruição dos nervos simpáticos torna impossível abrir a pálpebra superior de modo muito amplo como normalmente. Terceiro, os vasos sanguíneos no lado correspondente da face e da cabeça ficam persistentemente dilatados. Quarto, a sudorese (que exige sinais dos nervos simpáticos) não pode ocorrer no lado da face e da cabeça afetado pela síndrome de Horner.

## Referências


Bridge H, Cumming BG: Representation of binocular surfaces by cortical neurons, *Curr Opin Neurobiol* 18:425, 2008.

Buttner-Ennever JA, Eberhorn A, Horn AK: Motor and sensory innervation of extraocular eye muscles. *Ann N Y Acad Sci* 1004:40, 2003.

Collewijn H, Kowler E: The significance of microsaccades for vision and oculomotor control, *J Vis* 8:20, 1–21, 2008.

Crawford JD, Martinez-Trujillo JC, Klier EM: Neural control of three-dimensional eye and head movements. *Curr Opin Neurobiol* 13:655, 2003.

Derrington AM, Webb BS: Visual system: how is the retina wired up to the cortex? *Curr Biol* 14:R14, 2004.

Guyton DL: Ocular torsion reveals the mechanisms of cyclovertical strabismus: the Weisenfeld lecture, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:847, 2008.

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 80:953, 2000.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.

Kingdom FA: Perceiving light versus material, *Vision Res* 48:2090, 2008.

Klier EM, Angelaki DE: Spatial updating and the maintenance of visual constancy, *Neuroscience* 156:801, 2008.

Krauzlis RJ: Recasting the smooth pursuit eye movement system. *J Neurophysiol* 91:591, 2004.

Luna B, Velanova K, Geier CF: Development of eye-movement control, *Brain Cogn* 68:293, 2008.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH: The role of fixational eye movements in visual perception. *Nat Rev Neurosci* 5:229, 2004.

Munoz DP, Everling S: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 5:218, 2004.

Nassi JJ, Callaway EM: Parallel processing strategies of the primate visual system, *Nat Rev Neurosci* 10:360, 2009.

Parker AJ: Binocular depth perception and the cerebral cortex, *Nat Rev Neurosci* 8:379, 2007.

Peelen MV, Downing PE: The neural basis of visual body perception, *Nat Rev Neurosci* 8:636, 2007.

Pelli DG: Crowding: a cortical constraint on object recognition, *Curr Opin Neurobiol* 18:445, 2008.

Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM: Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 17:17, 2004.

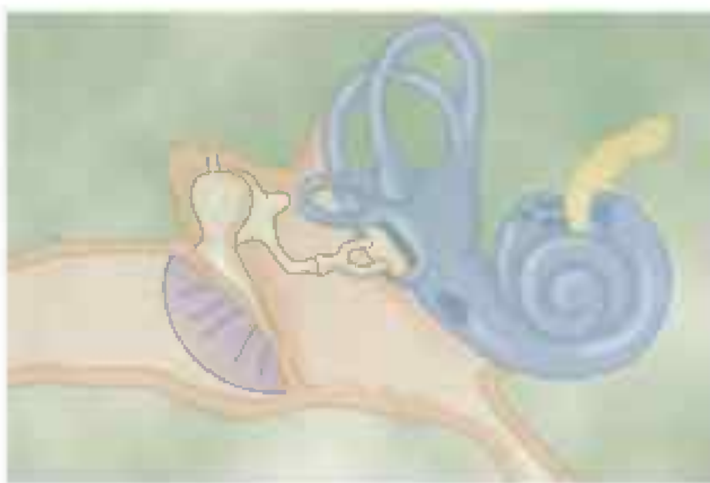
Roe AW, Parker AJ, Born RT, et al: Disparity channels in early vision, *J Neurosci* 27:11820, 2007.

Sharpe JA: Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit: lesion studies, *Brain Cogn* 68:241, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 52

# O Sentido da Audição



Este capítulo descreve os mecanismos pelos quais o ouvido recebe as ondas sonoras, discrimina suas frequências e transmite informações auditivas para o sistema nervoso central, onde seu significado é decifrado.

## Membrana Timpânica e o Sistema Ossicular

### A Condução Sonora da Membrana Timpânica para a Cóclea

A Figura 52-1 mostra a *membrana timpânica* (comumente chamada *tímpano*) e os *ossículos*, que conduzem o som da membrana timpânica do ouvido médio, chegando à *cóclea* (ouvido interno). Fixado à membrana timpânica está o *cabo* do *martelo*. O martelo está ligado à *bigorna* por ligamentos minúsculos; assim, sempre que o martelo se move, a bigorna se move com ele. A extremidade oposta da bigorna se articula com a base do *estribo*, e a *placa* do estribo se situa contra o *labirinto membranoso* da cóclea, na abertura da *janela oval*.

A extremidade do cabo do martelo é fixada ao centro da membrana timpânica, e esse ponto de fixação é constantemente tracionado pelo *músculo tensor do tímpano* que mantém a membrana timpânica tensionada. Isso permite que as vibrações do som, em *qualquer* parte da membrana timpânica, sejam transmitidas aos ossículos, o que não seria verdade se a membrana fosse frouxa.

Os ossículos do ouvido médio ficam suspensos por ligamentos, de tal modo que o martelo e a bigorna combinados atuam como alavanca única, tendo seu fulcro aproximadamente na borda da membrana timpânica.

A articulação da bigorna com o estribo faz que esse empurre, para a frente, a janela oval e o líquido coclear no outro lado da janela a cada vez que a membrana timpânica se move para dentro, e que puxe de volta o líquido, todas as vezes que o martelo se movimenta para fora.

**"Equalização de Impedância" pelo Sistema Ossicular.** A amplitude dos movimentos da placa do estribo a cada vibração sonora tem apenas três quartos da amplitude do cabo do martelo. Portanto, o sistema de alavanca ossicular não aumenta o alcance do movimento do estribo como se acredita comumente. Em lugar disso, o sistema realmente reduz a distância, mas aumenta a *força* de movimento por cerca de 1,3 vez. Ademais, a área da superfície da membrana timpânica é de cerca de 55 milímetros quadrados, enquanto a superfície do estribo é, em média, 3,2 milímetros quadrados. Essa diferença de 17 vezes, multiplicada por 1,3 vez, que é a amplificação proporcionada pelo sistema de alavancas, causa cerca de 22 vezes mais *força total* exercida sobre o líquido da cóclea, em relação à que é exercida pelas ondas sonoras contra a membrana timpânica. Como o líquido tem inércia muito maior do que o ar, é necessário aumentar a quantidade de força, para que a vibração aérea seja transmitida para o líquido. Portanto, a membrana timpânica e o sistema ossicular proporcionam *equalização da impedância*, entre as ondas sonoras no ar e as vibrações sonoras no líquido da cóclea. Na verdade, a equiparação da impedância é de cerca de 50% a 75% da perfeita, para frequências sonoras entre 300 e 3.000 ciclos por segundo, o que permite a utilização da maior parte da energia das ondas sonoras que chegam.

Na ausência do sistema ossicular e da membrana timpânica, as ondas sonoras ainda podem trafegar direta-

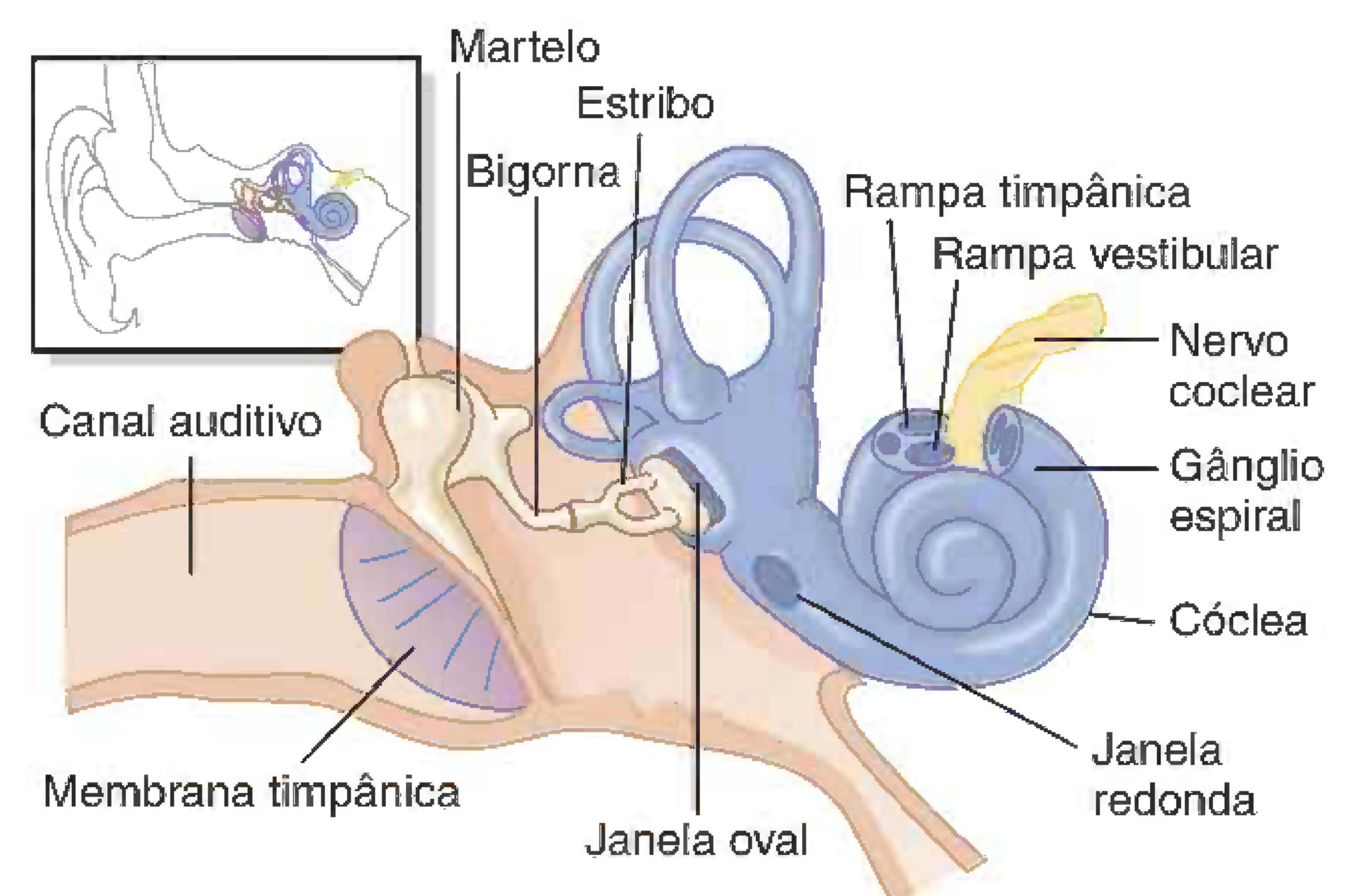



**Figura 52-1** Membrana timpânica, sistema ossicular do ouvido médio e ouvido interno.

mente através do ar do ouvido médio e entrar na cóclea pela janela oval. No entanto, a sensibilidade para a audição fica então 15 a 20 decibéis menor do que para a transmissão ossicular — equivalente à diminuição para nível de voz quase imperceptível.

**Atenuação do Som por Contração dos Músculos Tensor do Tímpano e Estapédio.** Quando sons intensos são transmitidos pelo sistema ossicular e, daí, para o sistema nervoso central, ocorre reflexo com período de latência de apenas 40 a 80 milissegundos, causando contração do *músculo estapédio* e, em menor grau, do *músculo tensor do tímpano*. O músculo tensor do tímpano puxa o cabo do martelo para dentro, enquanto o músculo estapédio puxa o estribo para fora. Essas duas forças se opõem entre si e assim fazem com que todo o sistema ossicular desenvolva aumento da rigidez, reduzindo por muito a condução ossicular do som com baixa frequência, em especial as frequências abaixo de 1.000 ciclos por segundo.

Esse *reflexo de atenuação* pode reduzir a intensidade da transmissão do som de baixas frequências por 30 a 40 decibéis, o que é aproximadamente a mesma diferença entre a voz intensa e o sussurro. Acredita-se que seja dupla a função desse mecanismo:

1. *Proteger* a cóclea de vibrações prejudiciais causadas por som excessivamente intenso.
2. *Mascarar* sons de baixa frequência em ambientes com som intenso. Isso, em geral, remove a grande porção do ruído de fundo e permite que a pessoa se concentre nos sons acima de 1.000 ciclos por segundo, por onde é transmitida a maior parte da informação pertinente à comunicação vocal.

Outra função dos músculos tensor do tímpano e estapédio é diminuir a sensibilidade auditiva da pessoa à sua própria fala. Esse efeito é ativado por sinais nervosos colaterais, transmitidos a estes músculos ao mesmo tempo em que o cérebro ativa o mecanismo da voz.

### Transmissão do Som através do Osso

Como o ouvido interno, a *cóclea* está incrustada na cavidade óssea no osso temporal, chamada *labirinto ósseo*, as vibrações do crânio inteiro podem causar vibrações do líquido na própria cóclea. Portanto, sob condições apropriadas, diapasão ou vibrador eletrônico colocado em qualquer protuberância óssea do crânio mas especialmente no processo mastoide perto da orelha, faz que a pessoa ouça o som. No entanto, a energia disponível até nos sons intensos no ar não é suficiente para causar audição pela condução óssea, a menos que aparelho de amplificação eletromecânica especial do som seja aplicado ao osso.

## Cóclea

### Anatomia Funcional da Cóclea

A cóclea é sistema de tubos espiralados, mostrados na Figura 52-1 e, em corte transversal, nas Figuras 52-2 e

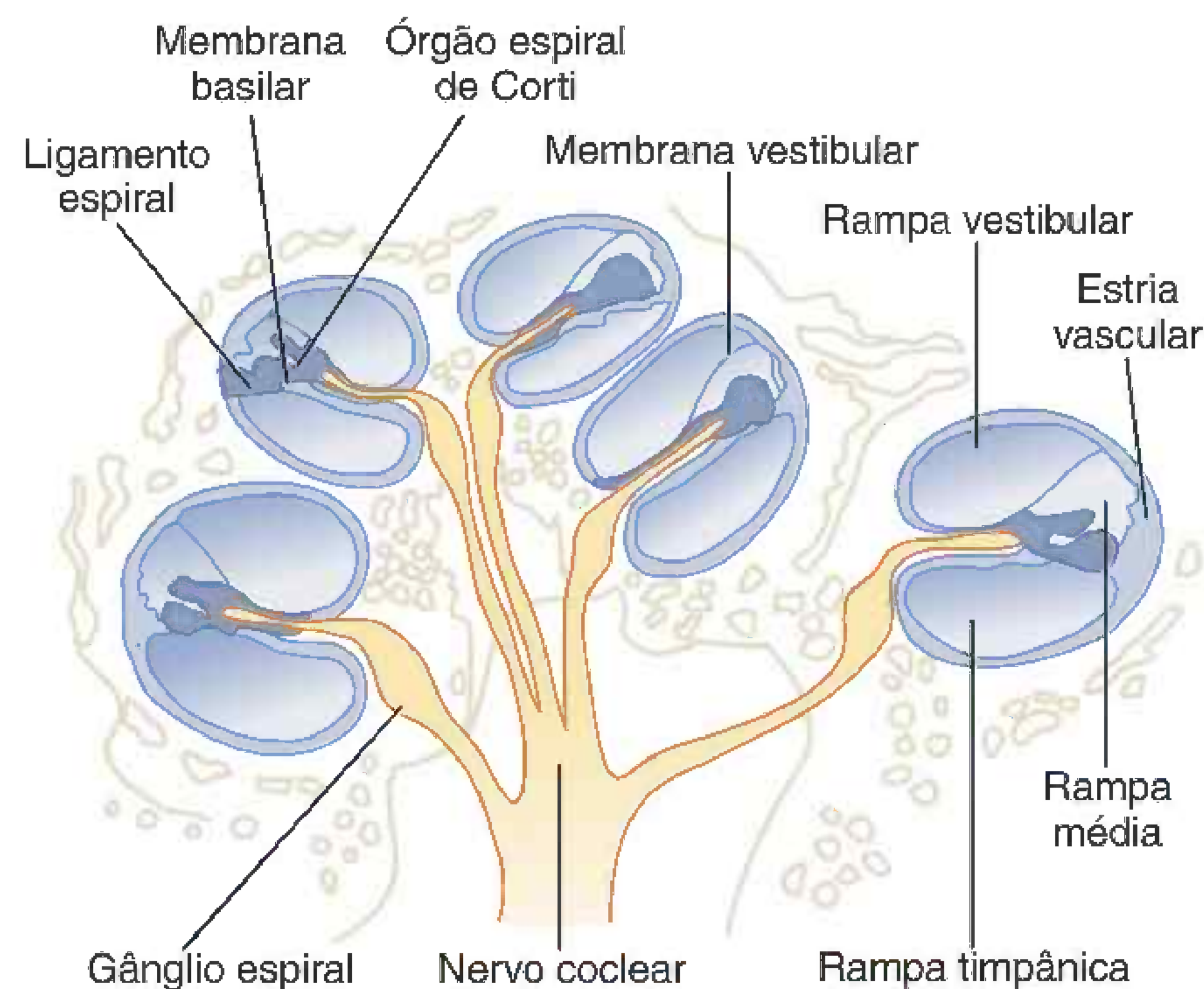



**Figura 52-2** Cóclea. (Redesenhada de Gray H, Goss CM [eds]: Gray's Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948.)

52-3. Ela consiste em três tubos espiralados, lado a lado: (1) a *rampa vestibular*, (2) a *rampa média* e (3) a *rampa timpânica*. A rampa vestibular e a rampa média são separadas uma da outra, pela *membrana de Reissner* (também, chamada *membrana vestibular*), mostrada na Figura 52-3; a rampa timpânica e a rampa média são separadas uma da outra pela *membrana basilar*. Na superfície da membrana basilar, está o *órgão de Corti*, que contém série de células eletromecanicamente sensíveis, as *células ciliadas*. Elas constituem os órgãos receptores finais que geram impulsos nervosos em resposta às vibrações sonoras.

A Figura 52-4 esquematiza as partes funcionais da cóclea "retificada", tendo em vista a condução de vibrações sonoras. Em primeiro lugar, observe que está faltando a membrana de Reissner nessa figura. Essa membrana é tão fina e tão facilmente móvel que não obstrui a passagem de vibrações sonoras da rampa vestibular para a rampa média. Portanto, no que se refere à condução do som no líquido, a rampa vestibular e a rampa média são consideradas como câmara única. (A importância da membrana de Reissner é a de manter tipo especial de líquido na rampa média, que é necessário para a função normal das células ciliadas receptivas ao som, conforme discutido adiante no capítulo.)

As vibrações sonoras entram na rampa vestibular pela placa do estribo, na janela oval. A placa cobre essa janela e se conecta às bordas da janela por ligamento anular frouxo, de modo que pode se movimentar para dentro e para fora, com as vibrações sonoras. O movimento para dentro faz com que o líquido se movimente para a frente pelas rampa vestibular e rampa média, e o movimento para fora faz o líquido se mover para trás.

**Membrana Basilar e Ressonância na Cóclea.** A membrana basilar é membrana fibrosa que separa a rampa média da rampa timpânica. Contém 20.000 a 30.000 *fibras basilares* que se projetam do centro ósseo da cóclea, o *modíolo*, em direção à parede externa. Essas fibras são

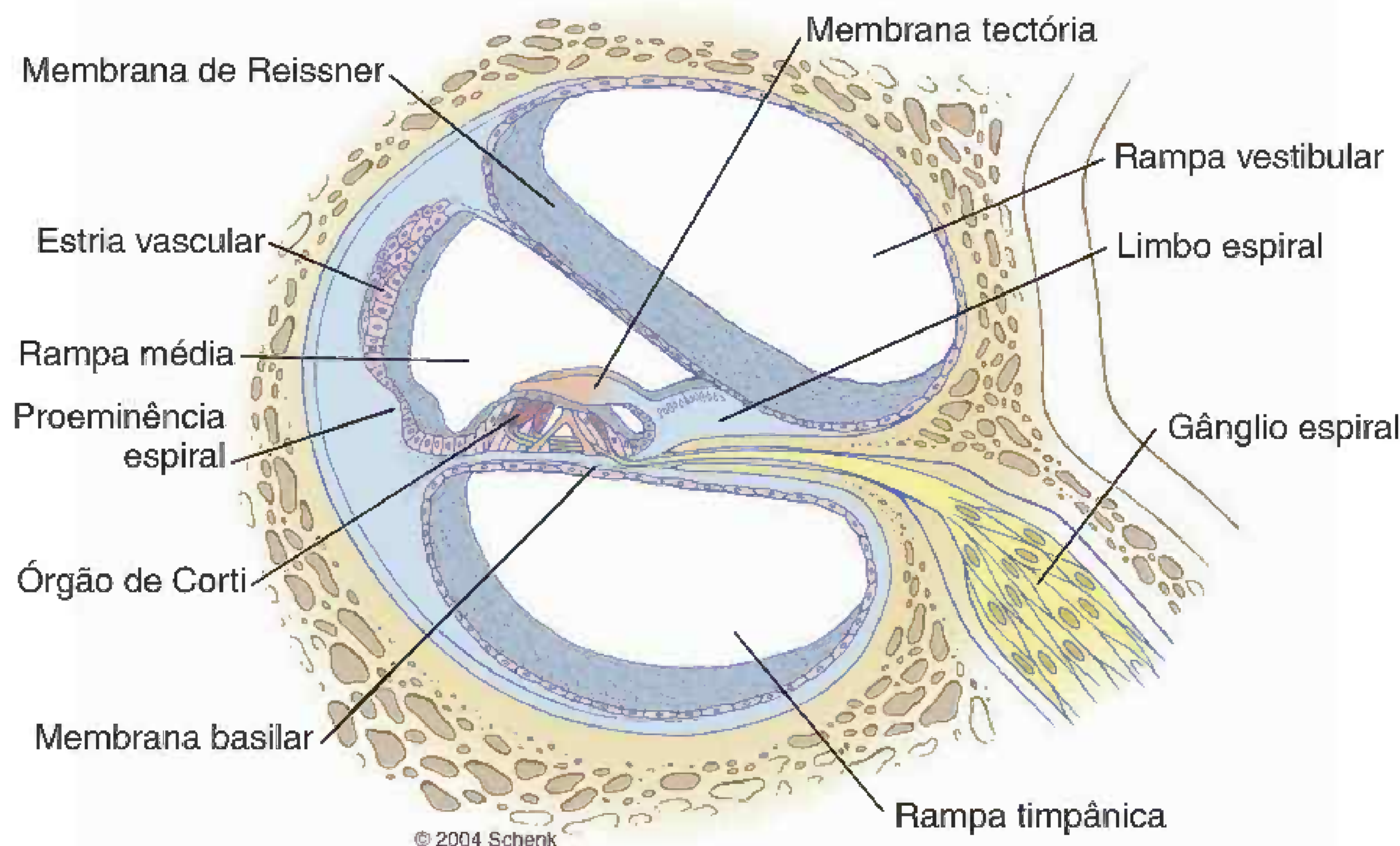



**Figura 52-3** Corte através de uma das voltas da cóclea.

estruturas rígidas, elásticas e em forma de palheta que se fixam por suas extremidades basais na estrutura óssea central da cóclea (o modíolo), mas não se fixam em suas extremidades distais, exceto se as extremidades distais estiverem imersas na membrana basilar frouxa. Como as fibras são rígidas e livres em uma extremidade, podem vibrar como as palhetas de uma gaita.

Os *comprimentos* das fibras basilares *aumentam* progressivamente começando na janela oval e indo da base da cóclea a seu ápice, aumentando o comprimento, de cerca de 0,04 milímetro, próximo das janelas oval e redonda a 0,5 milímetro na extremidade da cóclea (o "helicotrema"), aumento de 12 vezes no comprimento.

Os *diâmetros* das fibras contudo *diminuem* da janela oval para o helicotrema e, assim, sua rigidez total diminui por mais de 100 vezes. Como resultado, as fibras curtas e rígidas, perto da janela oval da cóclea, vibram melhor nas frequências muito altas, enquanto as fibras longas e flexíveis, perto da extremidade da cóclea, vibram melhor nas frequências baixas.

Desse modo, a *ressonância de alta frequência* da membrana basilar ocorre perto da base, onde as ondas sonoras entram na cóclea pela janela oval. Entretanto, a *ressonância de baixa frequência* ocorre perto do helicotrema principalmente devido às fibras menos rígidas, mas também devido ao aumento da "carga" com massas extras de líquido que precisam vibrar, ao longo dos túbulos cocleares.

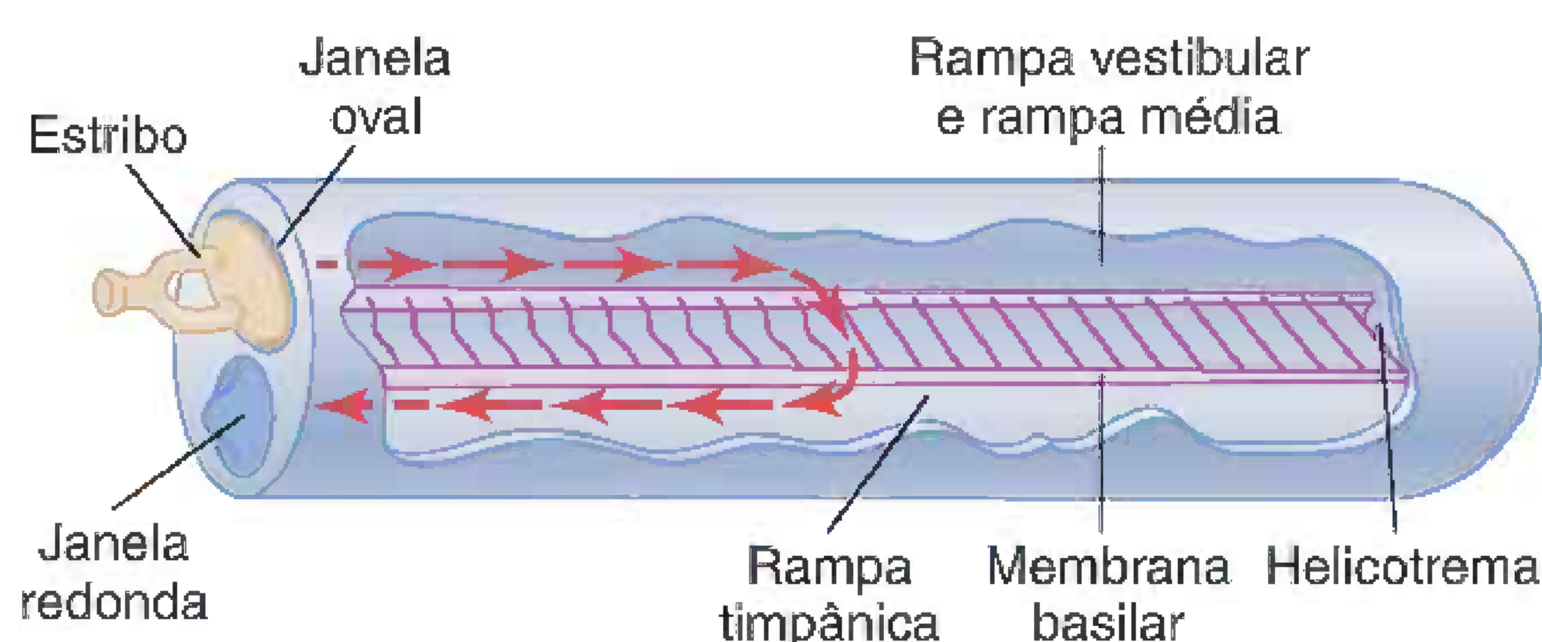



**Figura 52-4** Movimento do líquido na cóclea após impulsão para a frente do estribo.

## Transmissão de Ondas Sonoras na Cóclea — "Propagação das Ondas"

Quando o pé do estribo se movimenta para dentro contra a janela *oval*, a janela *redonda* precisa ficar abaulada para fora porque a cóclea é delimitada, em todos os lados por paredes ósseas. O efeito inicial da onda sonora, que entra na janela oval, é fazer com que a membrana basilar, na base da cóclea, se curve na direção da janela redonda. No entanto, a tensão elástica que se cria nas fibras basilares quando elas se curvam em direção à janela redonda desencadeia onda de líquido que "trafega" ao longo da membrana basilar em direção ao helicotrema, como a Figura 52-5 mostra. A Figura 52-5*A* mostra o movimento de onda de alta frequência, pela membrana basilar; a Figura 52-5*B*, onda de média frequência; e a Figura 52-5*C*, onda com frequência muito baixa. O movimento da onda, ao longo da membrana basilar, é comparável ao movimento da onda de pressão ao longo das paredes arteriais, discutido no Capítulo 15; também é comparável à onda que trafega ao longo da superfície de lago pequeno.

**Padrão de Vibração da Membrana Basilar para Diferentes Frequências Sonoras.** Observe, na Figura 52-5, os diferentes padrões de transmissão para ondas sonoras de diferentes frequências. Cada onda é relativamente fraca a princípio, mas se torna forte quando chega à parte da membrana basilar que tem frequência de ressonância natural, igual à respectiva frequência do som. Nesse ponto, a membrana basilar pode vibrar para a frente e para trás com tal facilidade que a energia da onda se dissipa. Consequentemente, a onda morre nesse ponto e deixa de se propagar pela distância restante, ao longo da membrana basilar. Desse modo, a onda sonora de alta frequência tem trajeto apenas por curta distância ao longo da membrana basilar, antes que chegue a seu ponto de ressonância e se dissipe, a onda sonora, com frequência média, trafega por cerca de meio caminho e, então, se dis-

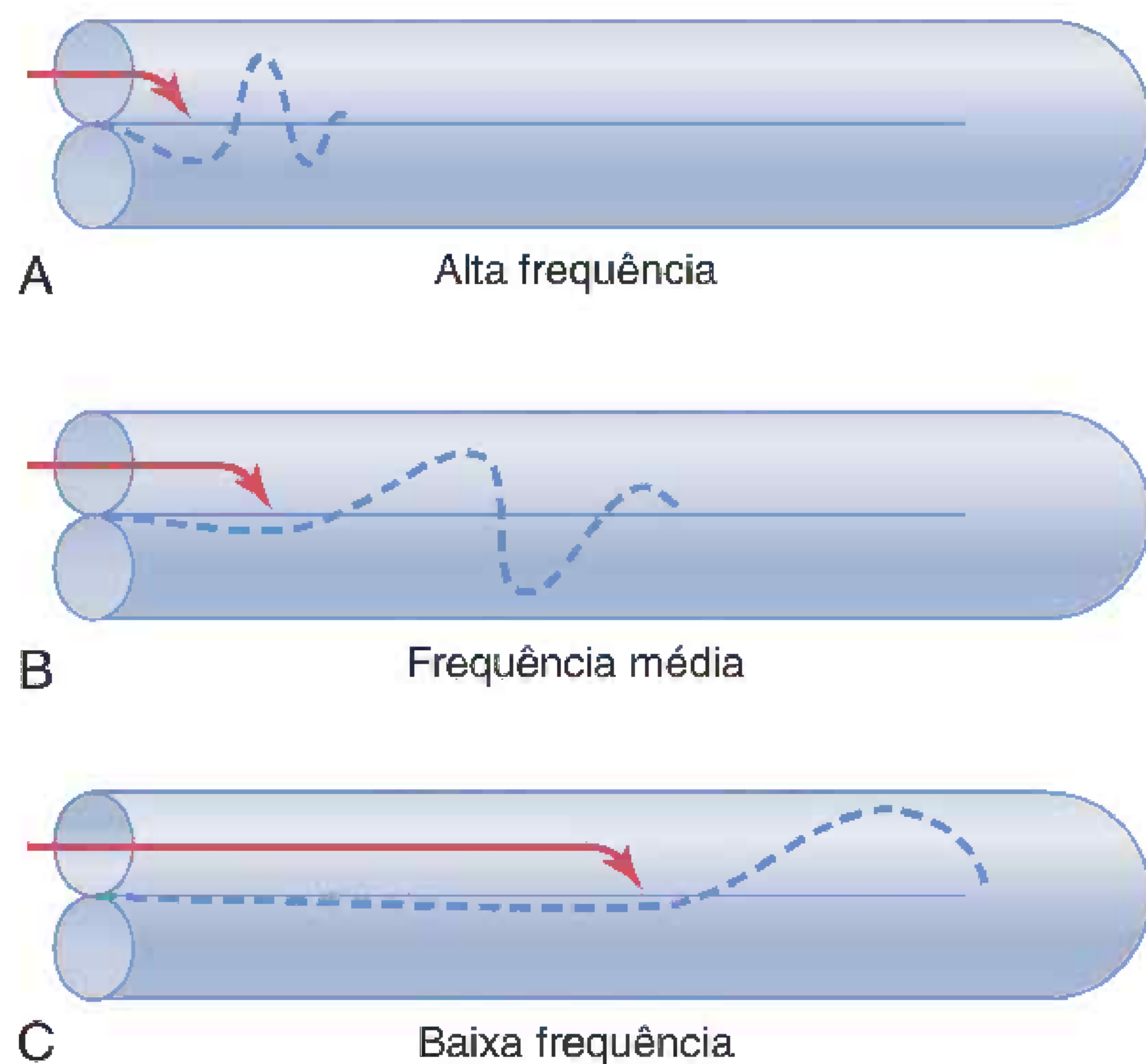



**Figura 52-5** "Propagação das ondas" sonoras ao longo da membrana basilar para sons com alta, média e baixa frequências.

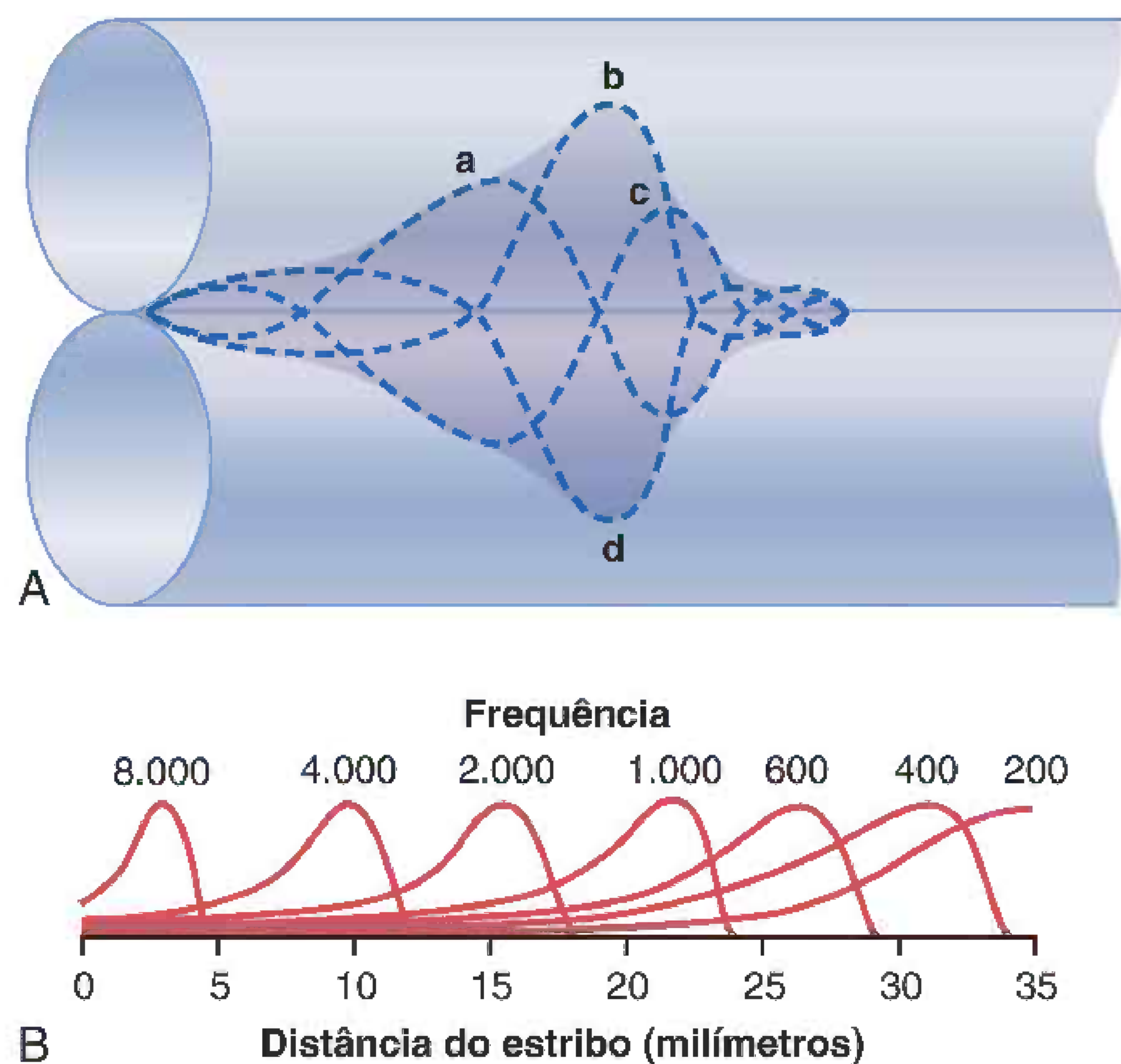



**Figura 52-6** *A*, Padrão de amplitude da vibração da membrana basilar para som de frequência média. *B*, Padrões de amplitude para sons de frequências entre 200 e 8.000 ciclos por segundo, mostrando os pontos de amplitude máxima na membrana basilar para as diferentes frequências.

sipa, e a onda sonora, com frequência muito baixa, trafega por toda a distância ao longo da membrana.

Outra característica da propagação ondulatória é que as ondas trafegam rapidamente ao longo da parte inicial da membrana basilar, mas ficam progressivamente mais lentas quando se afastam em direção à cóclea. A causa disso é o alto coeficiente de elasticidade das fibras basilares, perto da janela oval e do coeficiente progressivamente menor ao longo da membrana. Essa transmissão inicial rápida das ondas permite que os sons com alta frequência cheguem longe o suficiente, na cóclea, para se propagarem e se separarem na membrana basilar. Sem isso, todas as ondas de alta frequência se agrupariam, mais ou menos, no primeiro milímetro da membrana basilar, e suas frequências não poderiam ser discriminadas.

**Padrão de Amplitude da Vibração da Membrana Basilar.** As curvas tracejadas da Figura 52-6*A* mostram a posição de uma onda sonora na membrana basilar quando o estribo (a) está todo para dentro, (b) voltou à posição neutra, (c) está todo para fora e (d) voltou novamente ao ponto neutro, mas está indo para dentro. A área sombreada em torno dessas diferentes ondas mostra o grau de vibração da membrana basilar, durante ciclo vibratório completo. Esse é o *padrão da amplitude de vibração* da membrana basilar para essa frequência sonora em particular.

A Figura 52-6*B* mostra os padrões de amplitude de vibração para diferentes frequências, demonstrando que a amplitude máxima para o som com 8.000 ciclos por segundo ocorre perto da base da cóclea, enquanto a das frequências inferiores a 200 ciclos por segundo está na extremidade da membrana basilar, perto do helicotrema, onde a rampa vestibular se abre na rampa timpânica.

O principal método pelo qual as frequências sonoras são discriminadas entre si baseia-se no "lugar" de estimulação máxima das fibras nervosas do órgão de Corti, situado na membrana basilar, como será explicado a seguir.

## Função do Órgão de Corti

O órgão de Corti, mostrado nas Figuras 52-3 e 52-7, é o órgão receptor que gera impulsos nervosos em resposta à vibração da membrana basilar. Observe que o órgão de Corti se situa na superfície das fibras basilares e da membrana basilar. Os receptores sensoriais reais no órgão de Corti são dois tipos especializados de células nervosas chamados de *células ciliadas* — fileira única de *células ciliadas internas*, em número de cerca de 3.500 e medindo cerca de 12 micrômetros de diâmetro, e três ou quatro fileiras de *células ciliadas externas*, em número de cerca de 12.000 e tendo diâmetros de apenas cerca de 8 micrômetros. As bases e os lados das células ciliadas fazem sinapse com a rede de terminações nervosas da cóclea. Entre 90% e 95% dessas terminações terminam nas células ciliadas internas, o que enfatiza sua importância especial para a detecção do som.

As fibras nervosas, estimuladas pelas células ciliadas, levam ao *gânglio espiral de Corti*, que se situa no modíolo (centro) da cóclea. As células neuronais do gânglio espiral enviam axônios — total de cerca de 30.000 — para o *nervo coclear* e, depois, para o sistema nervoso central no nível da parte superior do bulbo. A relação do órgão de Corti com o gânglio espiral e com o nervo coclear é mostrada na Figura 52-2.

**Excitação das Células Ciliadas.** Observe na Figura 52-7 que os minúsculos cílios, os *estereocílios*, se projetam cranialmente das células ciliadas e tocam ou emergem no revestimento em gel da superfície da *membrana tectorial*, que se situa acima dos estereocílios na rampa média. Essas células ciliadas são semelhantes às células ciliadas encontradas na mácula e nas cristas ampulares

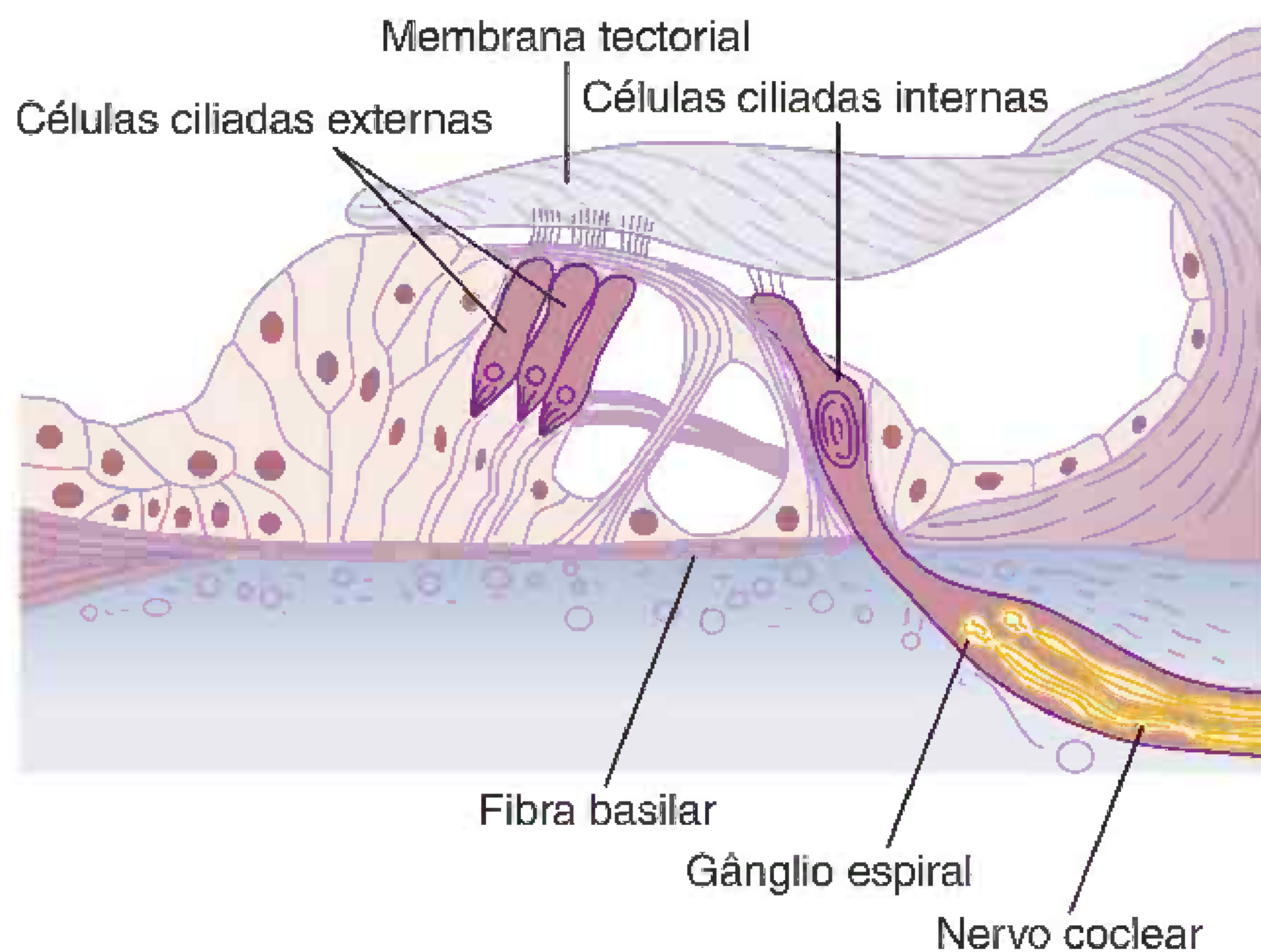



**Figura 52-7** Órgão de Corti, mostrando especialmente as células ciliadas e a membrana tectorial pressionando contra os cílios que se projetam.

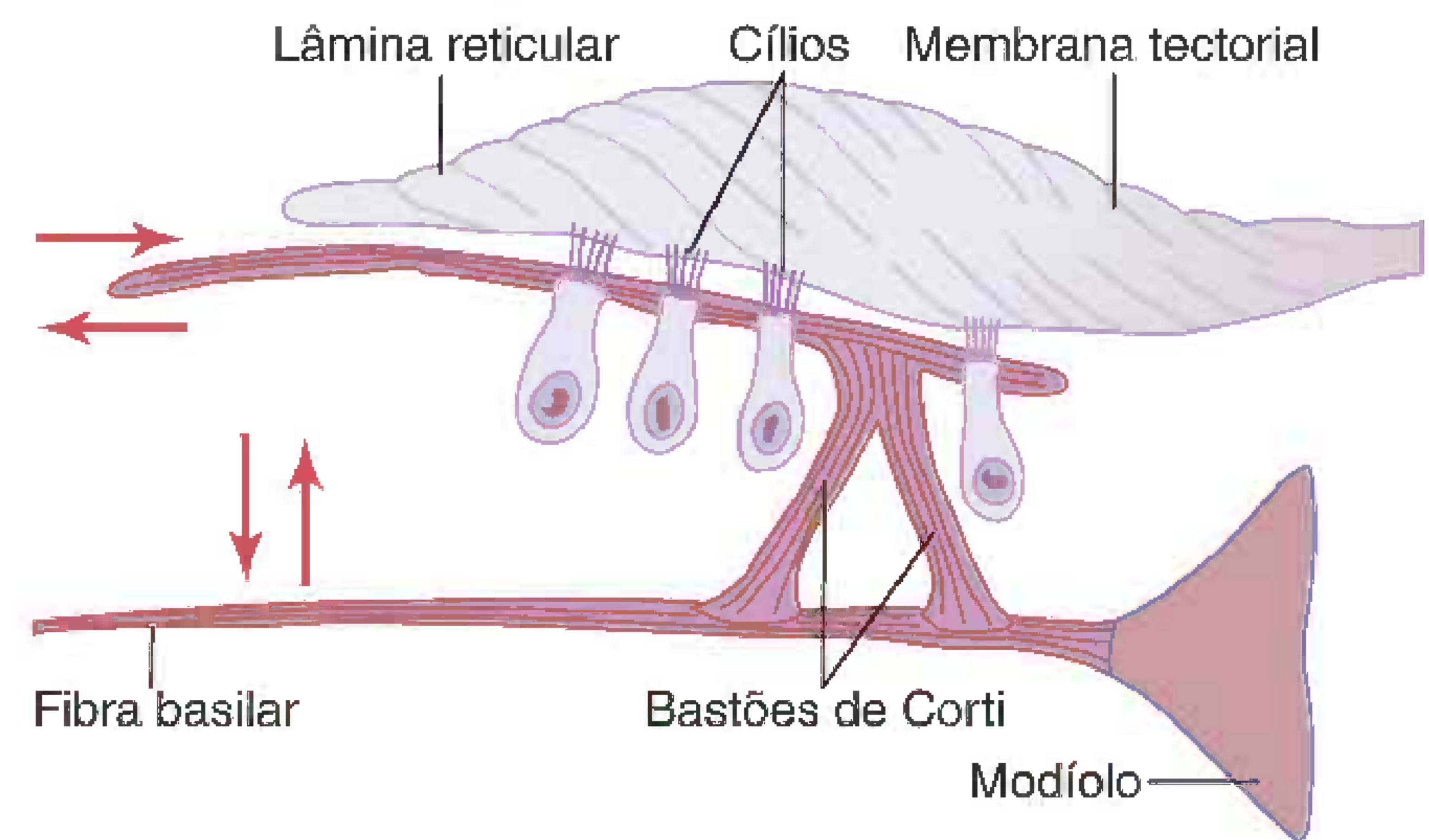



**Figura 52-8** Estimulação das células ciliadas por movimento de vaivém dos cílios, que se projetam para o revestimento de gel da membrana tectorial.

do aparelho vestibular, como discutido no Capítulo 55. A curvatura dos cílios, em uma direção, despolariza as células ciliadas, e a curvatura na direção oposta, as hiperpolariza. Isso, por sua vez, excita as fibras nervosas auditivas, que fazem sinapse com suas bases.

A Figura 52-8 mostra o mecanismo pelo qual a vibração da membrana basilar excita as terminações dos cílios. As extremidades externas das células ciliadas se fixam firmemente em estrutura rígida composta por placa plana, chamada *lâmina reticular*, sustentada por *bastões de Corti* triangulares, que se fixam firmemente às fibras basilares. As fibras basilares, os bastões de Corti e a lâmina reticular se movimentam como unidade rígida.

O movimento para cima da fibra basilar provoca a rotação da lâmina reticular para cima e *para dentro*, em direção ao modíolo. Depois, quando a lâmina reticular oscila para baixo, a lâmina reticular é distorcida para baixo e *para fora*. O movimento para dentro e para fora faz com que os cílios das células ciliadas sejam distorcidos para a frente e para trás contra a membrana tectorial. Desse modo, as células ciliadas são excitadas sempre que a membrana basilar vibra.

**Sinais Auditivos São Transmitidos Principalmente pelas Células Ciliadas Internas.** Embora haja três a quatro vezes mais células ciliadas externas que internas, cerca de 90% das fibras nervosas auditivas são estimuladas pelas células internas, e não pelas externas. Ainda assim, apesar disso, se as células externas forem lesadas, enquanto as células internas permanecerem inteiramente funcionais, ocorrerá grande perda auditiva. Portanto, tem sido proposto que as células ciliadas externas, de algum modo, controlam a sensibilidade das células ciliadas internas para diferentes tons, o fenômeno chamado "afinação" do sistema receptor. Em apoio a esse conceito, grande número de fibras nervosas retrógradas se dirigem do tronco cerebral para as vizinhanças das células ciliadas externas. O estímulo dessas fibras nervosas pode, na realidade, encurtar as células ciliadas externas e possivelmente também variar seu grau de rigidez. Esses efeitos sugerem mecanismo nervoso retrógrado para controlar a sensibilidade do aparelho auditivo a diferentes tons, ativada por meio das células ciliadas externas.

**Potenciais Receptores das Células Ciliadas e Excitação das Fibras Nervosas Auditivas.** Os estereocílios (os "cílios" que fazem protrusão das extremidades das células ciliadas) são estruturas rígidas porque cada um tem estrutura proteica rígida. Cada célula ciliada tem cerca de 100 estereocílios em sua borda apical. Eles ficam cada vez mais longos no lado da célula ciliada distante do modíolo, e os topos dos estereocílios mais curtos são fixados por finos filamentos aos lados posteriores de seus estereocílios adjacentes mais longos. Portanto, sempre que os cílios se curvam na direção dos mais longos, as pontas dos estereocílios menores são puxadas para fora da superfície da célula ciliada. Isto causa transdução mecânica que abre 200 a 300 canais condutores de cátions, permitindo que o movimento rápido dos íons potássio com cargas positivas no líquido da rampa média circunjacente flua para os estereocílios, acarretando despolarização da membrana das células ciliadas.

Desse modo, quando as fibras basilares se curvam para a rampa vestibular, as células ciliadas se despolarizam, e, na direção oposta, elas se hiperpolarizam, gerando, assim, potencial receptor alternante da célula ciliada. Isso, por sua vez, estimula as terminações do nervo coclear que fazem sinapse com as bases das células ciliadas. Acredita-se que neurotransmissor de ação rápida seja liberado pelas células ciliadas nestas sinapses durante a despolarização. É possível que a substância transmissora seja o glutamato, mas não há certeza disso.

**Potencial Endococlear.** Para explicar ainda mais inteiramente os potenciais elétricos gerados pelas células ciliadas, precisamos explicar outro fenômeno elétrico, chamado *potencial endococlear*: a rampa média é cheia com líquido, chamado *endolinfa*, enquanto a *perilinfa* é o líquido presente na rampa vestibular e na rampa timpânica. A rampa vesti-

bular e a rampa timpânica se comunicam diretamente com espaço subaracnoide em torno do encéfalo, assim, a composição da perilinfa é quase idêntica à do líquido cefalorraquidiano. Inversamente, a endolinfa que enche a rampa média é líquido inteiramente diferente, secretado pela *estria vascular*, área muito vascularizada, na parede externa da rampa média. A endolinfa contém alta concentração de potássio e baixa de sódio, o que é exatamente oposto ao conteúdo da perilinfa.

Existe potencial elétrico de cerca de +80 milivolts por todo o tempo entre a endolinfa e a perilinfa, com positividade, no interior da rampa média e negatividade fora. Esse é o chamado *potencial endococlear*, que é gerado por secreção contínua de íons potássio positivos para a rampa média, pela estria vascular.

A importância do potencial endococlear é que os topos das células ciliadas se projetam, através da lâmina reticular, sendo banhados pela endolinfa da rampa média, enquanto a perilinfa banha os corpos das células ciliadas. Além disso, as células ciliadas têm potencial intracelular negativo de −70 milivolts em relação à perilinfa, mas −150 milivolts em relação à endolinfa, nas suas superfícies superiores, onde os cílios se projetam através da lâmina reticular para a endolinfa. Acredita-se que esse alto potencial elétrico nas pontas dos estereocílios sensibilize a célula em grau extra, aumentando assim sua capacidade de responder ao som mais discreto.

## Determinação da Frequência do Som — O Princípio do "Lugar"

Das discussões anteriores, neste capítulo, fica aparente que os sons de baixa frequência causam ativação máxima da membrana basilar, perto do ápice da cóclea, e os sons de alta frequência ativam a membrana basilar perto da base da cóclea. Sons de frequência intermediária ativam a membrana em distâncias intermediárias, entre os dois extremos. Além disso, existe organização espacial das fibras nervosas na via coclear, em todo o trajeto da cóclea até o córtex cerebral. O registro de sinais, nos tratos auditivos do tronco cerebral e nos campos receptivos auditivos do córtex cerebral, mostra que neurônios cerebrais específicos são ativados por frequências sonoras específicas. Portanto, o *principal* método usado pelo sistema nervoso para detectar diferentes frequências sonoras é o de determinar as posições ao longo da membrana basilar que são mais estimuladas. Isso é chamado o *princípio do lugar* para a determinação da frequência sonora.

Ainda assim, com referência novamente à Figura 52-6, é possível observar que a extremidade distal da membrana basilar no helicotrema é estimulada por todas as frequências sonoras abaixo de 200 ciclos por segundo. Portanto, tem sido difícil compreender, pelo princípio do lugar, como se pode diferenciar entre frequências sonoras baixas na faixa de 200, baixando até 20. Postula-se que essas frequências baixas sejam discriminadas principalmente pelo chamado *disparo em surto* ou *princípio da frequência*. Isso significa que sons com baixa frequência, de 20 a 1.500 a 2.000 ciclos por segundo, podem causar surtos de impulsos nervosos sincronizados nas mesmas frequências, e esses surtos são transmitidos pelo nervo coclear até os núcleos cocleares do cérebro. Ainda se sugere que os núcleos cocleares possam distinguir as diferentes frequências dos surtos. De fato, a destruição de toda a metade apical da cóclea, o que destroi a membrana basilar, onde são normalmente detectados todos os sons com frequência mais baixa, não elimina de modo total a discriminação dos sons de frequência mais baixa.

## Determinação da Intensidade

A intensidade é determinada pelo sistema auditivo pelo menos por três modos.

Primeiro, à medida que o som fica mais intenso, a amplitude de vibração da membrana basilar e das células ciliadas também aumenta, de modo que as células ciliadas excitam as terminações nervosas com frequência mais rápida.

Segundo, à medida que a amplitude de vibração aumenta, faz com que cada vez mais e mais células ciliadas, nas margens da porção ressonante da membrana basilar, sejam estimuladas, causando assim *somação espacial* dos impulsos — isto é, transmissão por muitas fibras nervosas, e não através de apenas algumas.

Terceiro, as células ciliadas externas não são estimuladas significativamente, até que a vibração da membrana basilar atinja alta intensidade, e a estimulação dessas células presumivelmente notifica o sistema nervoso que o som é intenso.

**Detecção de Alterações de Intensidade — A Lei da Potência.** Como destacado no Capítulo 46, a pessoa interpreta mudanças de intensidade dos estímulos sensoriais, aproximadamente, em proporção a uma função da potência inversa da intensidade real. No caso do som, a sensação interpretada muda aproximadamente em proporção à raiz cúbica da intensidade real do som. Para expressar de outro modo, o ouvido pode discriminar diferenças de intensidade do som, do sussurro mais suave ao ruído mais intenso possível, representando aumento de *aproximadamente 1 trilhão de vezes* da energia do som ou 1 milhão de vezes de aumento da amplitude do movimento da membrana basilar. Ainda assim, o ouvido interpreta essa grande diferença do nível sonoro como alteração de aproximadamente 10.000 vezes. Desse modo, a escala de intensidade é bastante "comprimida" pelos mecanismos de percepção sonora do sistema auditivo. Isso permite a pessoa interpretar diferenças de intensidades sonoras dentro de faixa muito mais ampla da que seria possível, se não existisse a compressão da escala de intensidade.

**Unidade em Decibéis.** Devido às extremas variações da intensidade sonora que o ouvido pode detectar e discriminar, as intensidades sonoras geralmente são expressas em termos do logaritmo de suas intensidades reais. Aumento de 10 vezes da energia sonora é chamado 1 *bel*, e 0,1 bel é chamado 1 *decibel*. Um decibel representa aumento real de energia sonora de 1,26 vez.

Outra razão para usar o sistema de decibéis, para expressar alterações de intensidade é que, na faixa habitual de intensidades sonoras para a comunicação, o aparelho

auditivo mal pode distinguir *variação* de aproximadamente 1 decibel de intensidade sonora.

**Limiar para Audição em Diferentes Frequências.** A Figura 52-9 mostra os limiares de pressão, em que os sons de diferentes frequências mal podem ser detectados pelo aparelho auditivo. Essa figura demonstra que som de 3.000 ciclos por segundo pode ser ouvido mesmo quando sua intensidade não passa de 70 decibéis abaixo de 1 dina/cm$^2$ de nível de pressão sonora, o que é um decamilionésimo de microwatt por centímetro quadrado. Inversamente, som de 100 ciclos por segundo só pode ser detectado se sua intensidade for 10.000 vezes maior que isso.

**Faixa de Frequências da Audição.** As frequências sonoras que a pessoa jovem pode ouvir ficam entre 20 e 20.000 ciclos por segundo. No entanto, com referência novamente à Figura 52-9, vemos que a faixa sonora depende em grande extensão da intensidade. Se a intensidade for de 60 decibéis abaixo de 1 dina/cm$^2$ de nível de pressão do som, a faixa sonora será de 500 a 5.000 ciclos por segundo; somente com sons intensos, a faixa completa de 20 a 20.000 ciclos pode ser atingida. Na idade avançada, essa faixa de frequências em geral é encurtada para 50 a 8.000 ciclos por segundo ou menos, como será discutido adiante neste capítulo.

## Mecanismos Auditivos Centrais

### Vias Nervosas Auditivas

A Figura 52-10 mostra as principais vias auditivas. Ela mostra que as fibras nervosas do *gânglio espiral de Corti* entram nos *núcleos cocleares dorsal* e *ventral*, localizados na parte superior do bulbo. Nesse ponto, todas as fibras fazem sinapse, e neurônios de segunda ordem passam, em sua maior parte, para o lado oposto do tronco cerebral para terminar no *núcleo olivar superior*. Algumas fibras de segunda ordem também se projetam para o núcleo olivar superior no mesmo lado.

Do núcleo olivar superior, a via auditiva ascende pelo *lemnisco lateral*. Algumas das fibras terminam no *núcleo do lemnisco lateral*, porém muitas se desviam desse núcleo e vão para o colículo inferior, onde todas ou quase todas as fibras auditivas fazem sinapse. Daí, a via passa para o *núcleo geniculado medial*, onde todas as fibras fazem sinapse. Por fim, a via prossegue por meio da *radiação auditiva*, até o *córtex auditivo*, localizado em sua maior parte no giro superior do lobo temporal.

Devem ser observados vários pontos importantes. O primeiro é que sinais de ambos os ouvidos são transmitidos, por meio de vias de ambos os lados do cérebro, com preponderância de transmissão da via contralateral. Em pelo menos três lugares no tronco cerebral ocorre cruzamento entre as duas vias: (1) no corpo trapezoide, (2) na

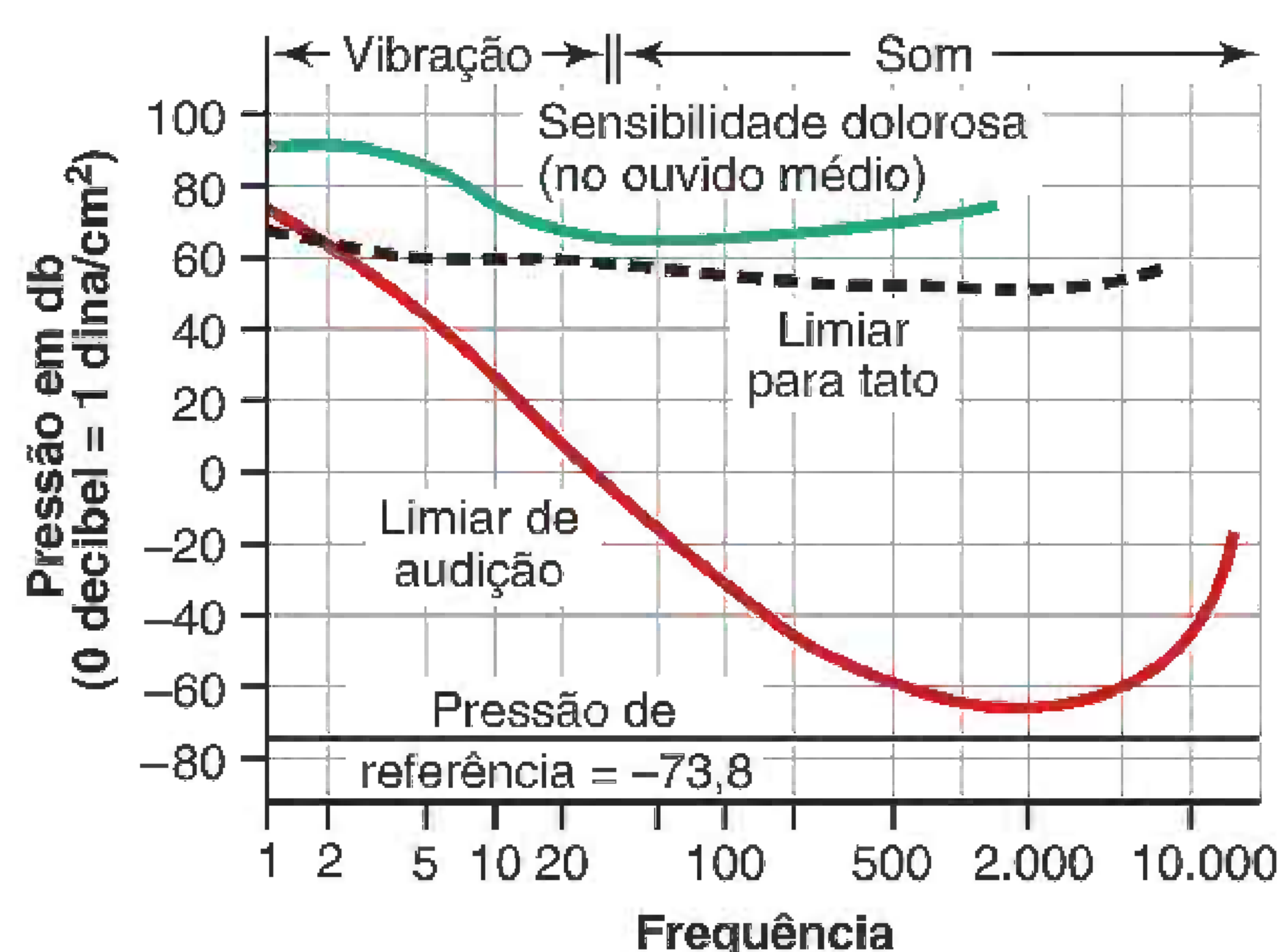



**Figura 52-9** Relação do limiar de audição e da percepção somestésica (limiar de dor e tato), com o nível de energia sonora em cada frequência.

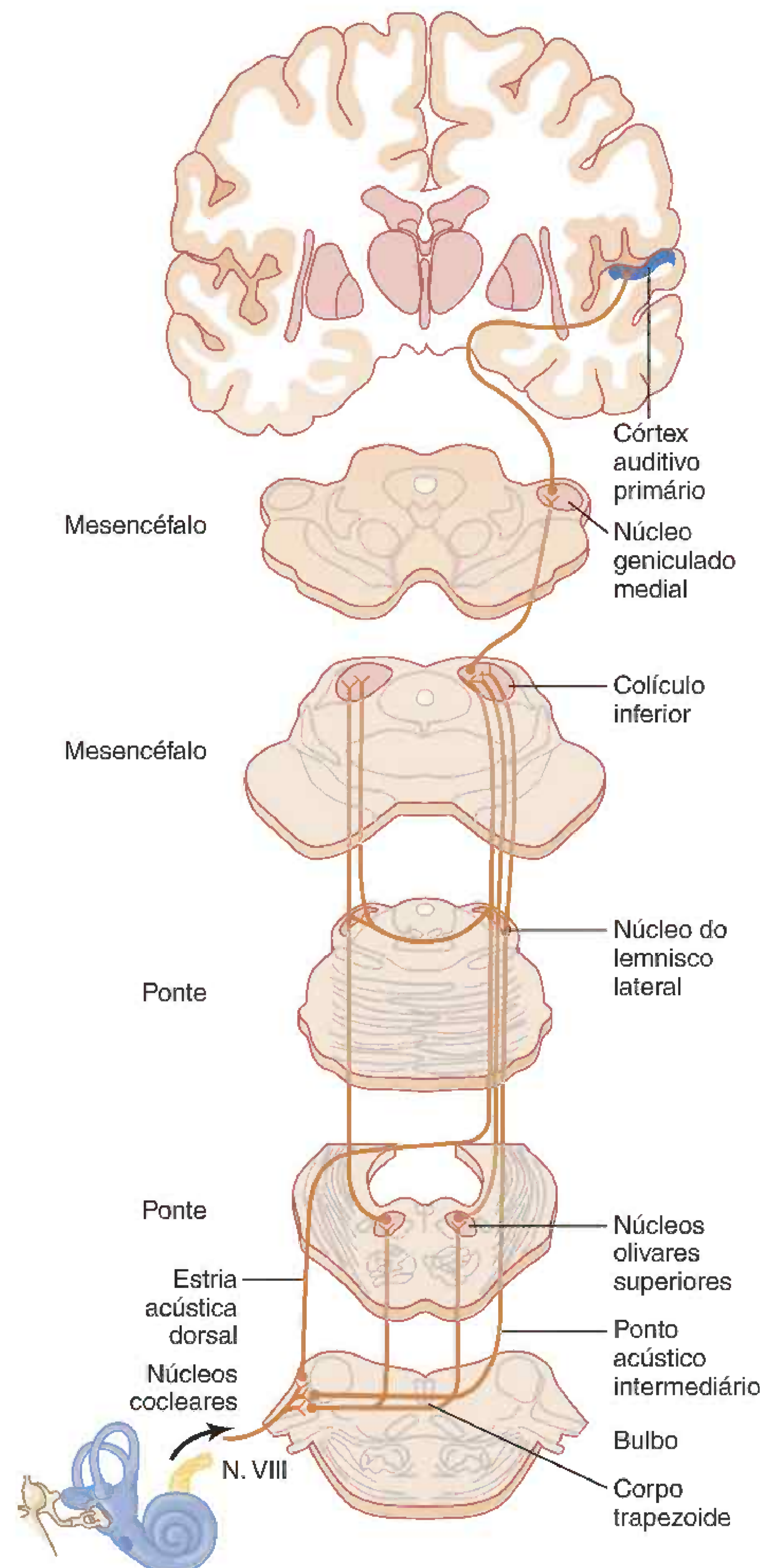



**Figura 52-10** Vias neurais auditivas. (Modificada de Brodal A: The auditory system. In Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1981.)

comissura entre os dois núcleos do lemnisco lateral e (3) na comissura que liga os dois colículos inferiores.

O segundo é que muitas fibras colaterais dos tratos auditivos entram diretamente no *sistema reticular ativador do tronco cerebral*. Esse sistema se projeta difusamente para cima, no tronco cerebral, e para baixo, na medula espinhal, e ativa todo o sistema nervoso em resposta a sons intensos. Outros colaterais vão para o *vermis do cerebelo* que também é ativado instantaneamente no evento de um ruído súbito.

O terceiro é que o alto grau de orientação espacial é mantido nos tratos de fibras da cóclea, em todo o trajeto até o córtex. De fato, existem *três padrões espaciais* para o término das diferentes frequências sonoras nos núcleos cocleares, *dois padrões* nos colículos inferiores, *um padrão preciso*, para frequências de som distintas no córtex auditivo e, *pelo menos, cinco outros padrões precisos* no córtex auditivo e nas áreas de associação auditiva.

**Frequências de Descargas em Diferentes Níveis nas Vias Auditivas.** Fibras nervosas isoladas que entram nos núcleos cocleares do nervo auditivo podem causar descargas com frequências de até pelo menos 1.000 por segundo, sendo essa frequência determinada, em grande parte, pela intensidade do som. Nas frequências sonoras de até 2.000 a 4.000 ciclos por segundo, impulsos do nervo auditivo costumam ser sincronizados com as ondas sonoras, mas não ocorrem necessariamente com todas as ondas.

Nos tratos auditivos do tronco cerebral, as descargas, em geral, já não são sincronizadas com a frequência sonora, exceto nas frequências sonoras abaixo de 200 ciclos por segundo. Acima do nível dos colículos inferiores, até essa sincronização é principalmente perdida. Esses achados demonstram que os sinais sonoros não são transmitidos inalterados diretamente do ouvido até níveis mais altos do cérebro; em lugar disso, as informações dos sinais sonoros começam a ser dissecadas a partir do tráfego de impulsos, em níveis não superiores aos núcleos cocleares. Teremos mais a dizer sobre isso adiante, em especial em relação à percepção da direção da qual vem o som.

## Função do Córtex Cerebral na Audição

A área de projeção dos sinais auditivos para o córtex cerebral é mostrada na Figura 52-11, que demonstra que o córtex auditivo se situa em sua maior parte no *plano supratemporal do giro temporal superior*, mas também se estende à *lateral do lobo temporal*, sobre grande parte do *córtex insular*, até à porção lateral do *opérculo parietal*.

A Figura 52-11 mostra duas subdivisões distintas: o *córtex auditivo primário* e o *córtex de associação auditiva* (também chamado *córtex auditivo secundário*). O córtex auditivo primário é excitado diretamente por projeções do corpo geniculado medial, enquanto as áreas de associação auditivas são excitadas secundariamente por impulsos do córtex auditivo primário, bem como por algumas projeções das áreas de associação talâmicas, adjacentes ao corpo geniculado medial.

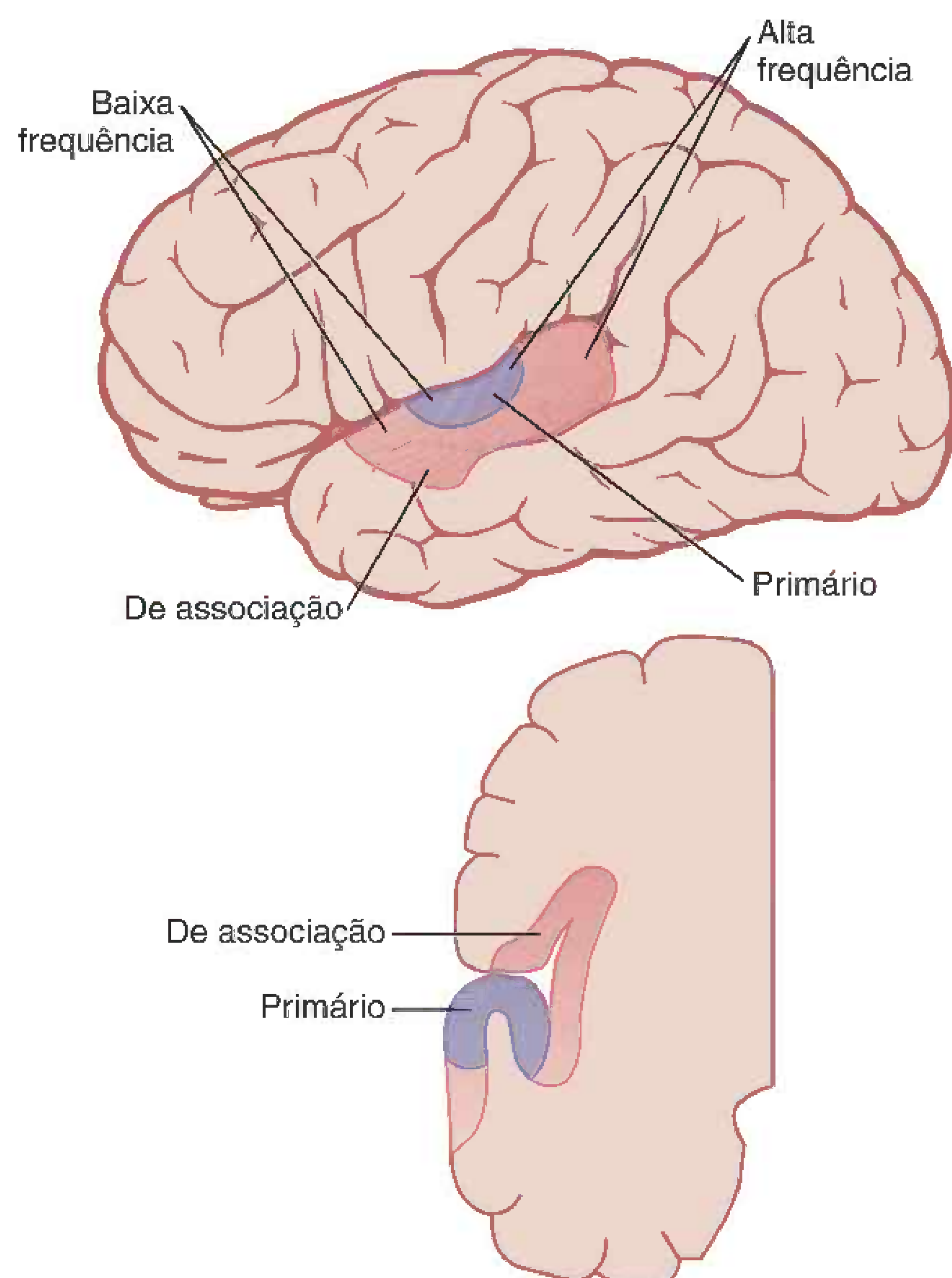



**Figura 52-11** Córtex auditivo.

**Percepção das Frequências Sonoras no Córtex Auditivo Primário.** Pelo menos seis *mapas tonotópicos* foram encontrados no córtex auditivo primário e nas áreas de associação auditivas. Em cada um desses mapas, sons de alta frequência excitam neurônios em uma extremidade do mapa, enquanto sons com baixa frequência excitam neurônios na extremidade oposta. Na maioria, os sons com baixa frequência estão localizados na frente, como a Figura 52-11 mostra, e os sons com alta frequência estão localizados posteriormente. Isso não é verdade para todos os mapas.

Por que o córtex auditivo tem tantos mapas tonotópicos diferentes? A resposta presumivelmente é que cada uma das áreas distintas disseca alguma característica específica dos sons. Por exemplo, um dos grandes mapas, do córtex auditivo primário discrimina quase inteiramente as próprias frequências sonoras e dá à pessoa a sensação psíquica dos tons sonoros. Outro mapa, provavelmente, é usado para detectar de qual direção vem o som. Outras áreas corticais auditivas detectam qualidades especiais, como o início súbito de sons ou talvez modulações especiais, como ruído *versus* sons de frequências puras.

A faixa de frequências, à qual cada neurônio individual responde no córtex auditivo é muito mais estreita do que nos núcleos cocleares e de retransmissão no tronco cerebral. Voltando à Figura 52-6*B*, observe que a membrana basilar, perto da base da cóclea, é estimulada por sons de todas as frequências, e nos núcleos cocleares encontra-se

essa mesma gama de representação sonora. Ainda assim, no momento em que a excitação chega ao córtex cerebral, a maioria dos neurônios que respondem ao som responde a apenas faixa estreita de frequências, e não à faixa ampla. Portanto, em algum ponto ao longo da via, mecanismos de processamento "focalizam" a resposta às frequências. Acredita-se que esse efeito de focalizar seja causado em grande parte pelo fenômeno da inibição lateral, discutido no Capítulo 46, em relação aos mecanismos para transmitir informações nos nervos. Isso significa que a estimulação da cóclea em determinada frequência inibe as frequências sonoras em ambos os lados dessa frequência primária; isto é causado por fibras colaterais que se ramificam da via primária de sinais e que exercem influências inibitórias sobre as vias adjacentes. O mesmo efeito tem sido demonstrado como sendo importante para focalização de padrões de imagens somestésicas, imagens visuais e outros tipos de sensações.

Muitos dos neurônios no córtex auditivo, *especialmente no córtex de associação auditiva*, não respondem apenas a frequências sonoras específicas no ouvido. Acredita-se que esses neurônios "associem" diferentes frequências sonoras entre si ou associem informações sonoras a informações de outras áreas sensoriais do córtex. Na verdade, a parte parietal do córtex de associação auditiva se sobrepõe, em parte, à área somatossensorial II, o que poderia criar fácil oportunidade para a associação de informações auditivas com informações somatossensoriais.

**Discriminação de "Padrões" Sonoros pelo Córtex Auditivo.** A remoção bilateral completa do córtex auditivo não impede o gato ou o macaco de detectar sons ou de reagir de modo cru aos sons. No entanto, reduz bastante ou algumas vezes até abole a capacidade do animal de discriminar diferentes tons sonoros e especialmente *padrões de som*. Por exemplo, o animal que tenha sido treinado para reconhecer combinação ou sequência de tons, um após o outro, em padrão particular, perde essa capacidade quando o córtex auditivo é destruído; além disso, o animal não consegue reaprender esse tipo de resposta. Portanto, o córtex auditivo é especialmente importante na discriminação dos *padrões sonoros tonais* e *sequenciais*.

A destruição dos córtices auditivos primários, no ser humano, reduz bastante a sensibilidade auditiva. A destruição de um dos lados apenas reduz discretamente a audição no ouvido oposto; isso não causa surdez, devido às muitas conexões cruzadas, de lado a lado, na via neural auditiva. No entanto, afeta realmente a capacidade que se tem de localizar a fonte do som, porque são necessários sinais comparativos em ambos os córtices para a função de localização.

As lesões que afetam as áreas de associação auditivas, mas não o córtex auditivo primário, não diminuem a capacidade da pessoa de ouvir e diferenciar tons sonoros ou até de interpretar pelo menos padrões simples de som. No entanto, a pessoa costuma ficar incapaz de interpretar o *significado* do som ouvido. Por exemplo, lesões na parte posterior do giro temporal superior, que é a chamada área de Wernicke e é parte do córtex de associação auditiva, costumam tornar impossível que a pessoa interprete os significados das palavras faladas, embora ela as escute perfeitamente bem e possa repeti-las. Essas funções das áreas de associação auditivas e sua relação com as funções intelectuais globais do cérebro são discutidas, com mais detalhes, no Capítulo 57.

## Determinação da Direção da Qual Vem o Som

A pessoa determina a direção horizontal da qual vem o som por dois meios principais: (1) o intervalo de tempo entre a entrada do som em um ouvido e sua entrada no ouvido oposto e (2) a diferença entre as intensidades de sons nos dois ouvidos.

O primeiro mecanismo funciona melhor nas frequências abaixo de 3.000 ciclos por segundo, e o segundo mecanismo opera melhor nas frequências mais altas porque a cabeça é barreira maior ao som nessas frequências. O mecanismo do intervalo de tempo discrimina a direção muito mais precisamente do que o mecanismo da intensidade, por não depender de fatores alheios, mas somente do intervalo exato de tempo entre dois sinais acústicos. Se a pessoa estiver olhando com precisão na direção da fonte de som, ele chegará a ambos os ouvidos exatamente no mesmo instante, enquanto, se o ouvido direito estiver mais próximo do som que o esquerdo, os sinais sonoros do ouvido direito entrarão no cérebro à frente dos do ouvido esquerdo.

Os dois mecanismos mencionados não podem dizer se o som está emanando da parte da frente ou de trás da pessoa ou de cima ou de baixo. Essa discriminação é dada principalmente pelos *pavilhões auditivos* dos dois ouvidos. A forma do pavilhão auditivo muda a *qualidade* do som que entra na orelha, dependendo da direção de que vem o som. Isso acontece por enfatizar frequências sonoras específicas de diferentes direções.

**Mecanismos Neurais para Detectar a Direção do Som.** A destruição do córtex auditivo, em ambos os lados do cérebro, quer em seres humanos quer em mamíferos inferiores, causa perda de quase toda a capacidade de detectar a direção de onde vem o som. Ainda assim, análises neurais para esse processo de detecção começam nos *núcleos olivares superiores* do tronco cerebral, embora sejam necessárias vias neurais em todo o trajeto destes núcleos ao córtex para a interpretação dos sinais. Acredita-se que o mecanismo seja o seguinte.

O núcleo olivar superior se divide em duas partes: (1) *núcleo olivar superior medial* e (2) *núcleo olivar superior lateral*. O núcleo lateral está relacionado à detecção da direção da qual o som está vindo, presumivelmente, por simples comparação da *diferença de intensidades do som* que chega aos dois ouvidos e pelo envio de sinal apropriado ao córtex auditivo, para estimativa da direção.

O *núcleo olivar superior medial*, contudo, tem mecanismo específico para *detectar o intervalo de tempo entre sinais acústicos que entram nos dois ouvidos*. Esse núcleo contém grande número de neurônios que têm dois dendritos principais, um se projetando para a direita e outro para a esquerda. O sinal acústico do ouvido direito invade o dendrito direito, e o sinal do ouvido esquerdo invade o dendrito esquerdo. A intensidade de excitação de cada neurônio é muito sensível ao intervalo de tempo específico entre os dois sinais acústicos dos dois ouvidos. Os neurônios próximos a borda do núcleo respondem de modo máximo a intervalo de tempo curto, enquanto os próximos da borda oposta respondem a intervalo de tempo longo; os intermediários respondem a intervalos de tempo intermediários. Desse modo, desenvolve-se padrão espacial de estimulação neuronal no núcleo olivar superior medial, com o som diretamente à frente da cabeça estimulando um grupo de neurônios olivares de modo máximo e sons de ângulos laterais diferentes, estimulando outros grupos de neurônios em lados opostos. Essa orientação espacial de sinais é então transmitida para o córtex auditivo, onde a direção do som é determinada pelo local dos neurônios estimulados de modo máximo. Acredita-se que todos esses sinais, para determinar a direção do som, sejam transmitidos por uma via diferente e excitem local no córtex cerebral diferente da via de transmissão e do local de término para padrões tonais de som.

Esse mecanismo para detecção da direção do som indica novamente como informações específicas, nos sinais sensoriais, são dissecadas à medida que os sinais passam por diferentes níveis de atividade neuronal. Neste caso, a "qualidade" da direção do som é separada da "qualidade" dos tons sonoros, em nível dos núcleos olivares superiores.

**Sinais Centrífugos do Sistema Nervoso Central para os Centros Auditivos Inferiores**

Foram demonstradas vias retrógradas em cada nível do sistema nervoso auditivo, do córtex à cóclea, no próprio ouvido. A via final é principalmente do núcleo olivar superior para as células ciliadas do receptor sonoro, no órgão de Corti.

Essas fibras retrógradas são inibitórias. Na verdade, a estimulação direta de pontos distintos, no núcleo olivar, demonstrou inibir áreas específicas do órgão de Corti, reduzindo suas sensibilidades sonoras por 15 a 20 decibéis. Pode-se compreender prontamente como isso poderia permitir a pessoa dirigir sua atenção para sons de qualidades particulares, rejeitando sons de outras qualidades. Isso é prontamente demonstrado quando se escuta um só instrumento na orquestra sinfônica.

## Anormalidades da Audição

### Tipos de Surdez

A surdez se divide em dois tipos: (1) a causada por comprometimento da cóclea ou do nervo auditivo, ou dos circuitos do sistema nervoso central do ouvido, em geral, classificada como "surdez nervosa" e (2) a causada por comprometimento das estruturas físicas da orelha que conduzem o próprio som à cóclea, que é em geral chamada "surdez de condução".

Se a cóclea ou o nervo auditivo forem destruídos, a pessoa fica permanentemente surda. No entanto, se a cóclea e o nervo ainda ficarem intactos, mas o sistema tímpano-ossicular tiver sido destruído ou estiver anquilosado ("congelado" no lugar por fibrose ou calcificação), as ondas sonoras ainda poderão ser conduzidas à cóclea por meio da condução óssea de gerador de sons aplicado ao crânio sobre a orelha.

**Audiômetro.** Para determinar a natureza das deficiências auditivas, usa-se o "audiômetro". É simplesmente um fone de ouvido conectado a oscilador eletrônico, capaz de emitir tons puros de baixas a altas frequências, sendo o instrumento calibrado para que o som, com nível de intensidade zero, em cada frequência seja a intensidade que mal possa ser ouvida pelo ouvido normal. O volume calibrado de controle pode aumentar a intensidade acima do nível zero. Se a intensidade tiver de ser aumentada para 30 decibéis acima do normal antes de ser ouvida, diz-se que a pessoa tem *perda auditiva* de 30 decibéis, nessa frequência em particular.

Ao realizar o teste auditivo usando o audiômetro, testam-se cerca de oito a 10 frequências cobrindo o espectro auditivo, e a perda auditiva é determinada para cada uma dessas frequências. O chamado *audiograma* é colocado em gráfico, mostrado nas Figuras 52-12 e 52-13, mostrando a perda auditiva em cada uma das frequências no espectro auditivo. O audiômetro, além de ser equipado com fone de ouvido para testar a condução aérea pela orelha, é equipado com vibrador mecânico para testar a condução óssea do processo mastoide do crânio para a cóclea.

**Audiograma na Surdez Nervosa.** Na surdez nervosa, que inclui lesão da cóclea, do nervo auditivo ou dos circuitos no sistema nervoso central, desde o ouvido, a pessoa tem diminuição ou perda total da capacidade de ouvir o som testado, por condução aérea e condução óssea. A Figura 52-12 mostra audiograma retratando a surdez nervosa parcial. Nessa figura, a surdez é principalmente para o som de altas frequências. Tal surdez poderia ser causada por lesão da base da cóclea. Esse tipo de surdez ocorre, em certo grau, em quase todas as pessoas com mais idade.

Outros padrões de surdez nervosa ocorrem frequentemente da seguinte maneira: (1) surdez para sons de baixa frequência, causada por exposição excessiva e prolongada

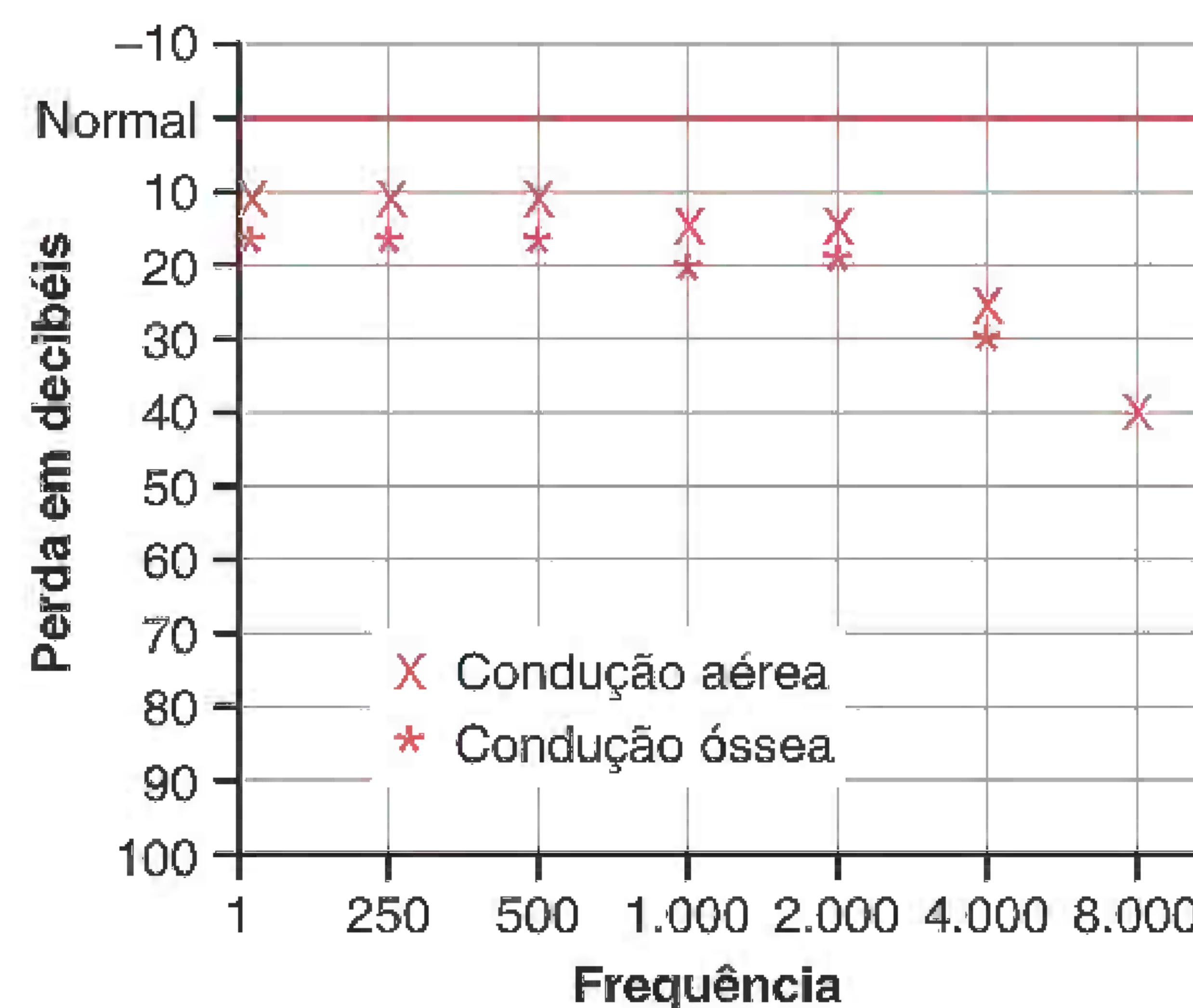



**Figura 52-12** Audiograma do tipo de surdez nervosa na idade avançada.

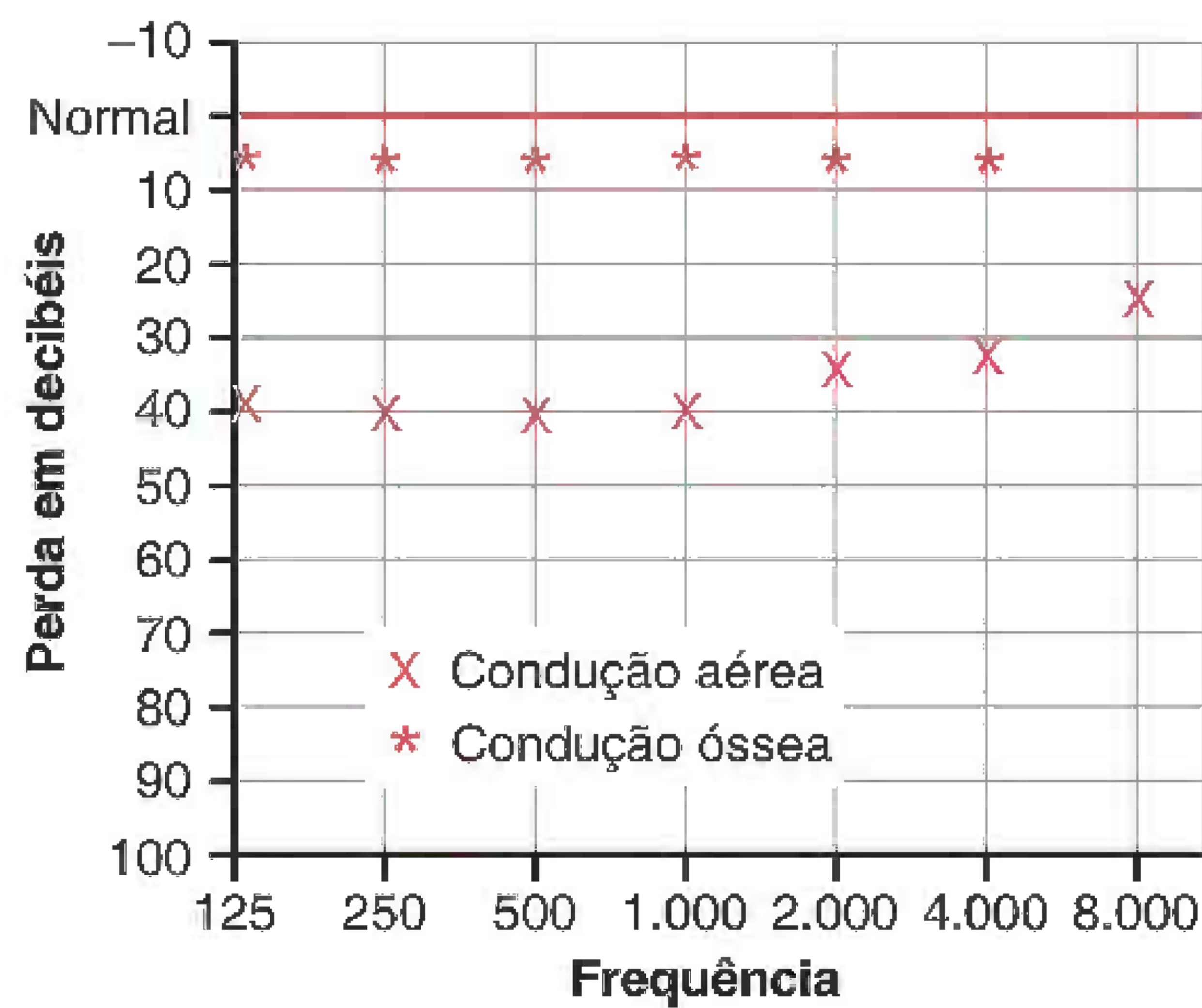



**Figura 52-13** Audiograma de surdez de condução aérea decorrente de esclerose do ouvido médio.

a sons muito intensos (banda de *rock* ou motor de avião) porque os sons com baixa frequência geralmente são mais intensos e mais prejudiciais ao órgão de Corti e (2) surdez para todas as frequências, causada por sensibilidade do órgão de Corti a fármacos — em particular, sensibilidade a alguns antibióticos, tais como a estreptomicina, canamicina e cloranfenicol.

**Audiograma para Surdez de Condução do Ouvido Médio.** Tipo comum de surdez é causado por fibrose, no ouvido médio, após infecção repetida ou por fibrose que ocorre, na doença hereditária, chamada *otosclerose*. Em qualquer caso, as ondas sonoras não podem ser transmitidas facilmente pelos ossículos da membrana timpânica à janela oval. A Figura 52-13 mostra audiograma de pessoa com "surdez de condução aérea do ouvido médio". Nesse caso, a condução óssea é essencialmente normal, mas a condução pelo sistema ossicular está bastante deprimida em todas as frequências, principalmente nas frequências baixas. Em alguns casos de surdez de condução, a placa do estribo fica "anquilosada" por hipercrescimento ósseo até as bordas da janela oval. Nesse caso, a pessoa fica totalmente surda para condução ossicular, mas pode readquirir audição quase normal pela remoção cirúrgica do estribo e sua substituição por diminuta prótese de Teflon ou de metal que transmite o som da bigorna para a janela oval.

## Referências


Dahmen JC, King AJ: Learning to hear: plasticity of auditory cortical processing, *Curr Opin Neurobiol* 17:456, 2007.

Dallos P: Cochlear amplification, outer hair cells and prestin, *Curr Opin Neurobiol* 18:370, 2008.

Frolenkov GI, Belyantseva IA, Friedman TB, et al: Genetic insights into the morphogenesis of inner ear hair cells. *Nat Rev Genet* 5:489, 2004.

Glowatzki E, Grant L, Fuchs P: Hair cell afferent synapses, *Curr Opin Neurobiol* 18:389, 2008.

Griffiths TD, Warren JD, Scott SK, et al: Cortical processing of complex sound: a way forward? *Trends Neurosci* 27:181, 2004.

Grothe B: New roles for synaptic inhibition in sound localization. *Nat Rev Neurosci* 4:540, 2003.

Hudspeth AJ: Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear, *Neuron* 59:530, 2008.

Joris PX, Schreiner CE, Rees A: Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol Rev* 84:541, 2004.

Kandler K, Clause A, Noh J: Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits, *Nat Neurosci* 12:711, 2009.

Kandler K, Gillespie DC: Developmental refinement of inhibitory sound-localization circuits, *Trends Neurosci* 28:290, 2005.

King AJ, Nelken I: Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? *Nat Neurosci* 12:698, 2009.

Nelken I: Processing of complex sounds in the auditory system, *Curr Opin Neurobiol* 18:413, 2008.

Papsin BC, Gordon KA: Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss, *N Engl J Med* 357:2380, 2007.

Rauch SD: Clinical practice. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *N Engl J Med* 359:833, 2008.

Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain. *Science* 295:1025, 2002.

Read HL, Winer JA, Schreiner CE: Functional architecture of auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12:433, 2002.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 81:1305, 2001.

Sajjadi H, Paparella MM: Meniere's disease, *Lancet* 372:406, 2008.

Smith RJ, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children, *Lancet* 365:879, 2005.

Syka J: Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 82:601, 2002.

Weinberger NM: Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat Rev Neurosci* 5:279, 2004.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 53

# Os Sentidos Químicos — Gustação e Olfação



Os sentidos da gustação e da olfação permitem que separemos os alimentos indesejáveis ou mesmo letais dos que nos dão prazer e que são nutritivos. Eles também geram respostas fisiológicas que estão envolvidas na digestão e no uso dos alimentos. O sentido da olfação também permite que os animais reconheçam a proximidade de outros animais ou mesmo reconheçam certos indivíduos no grupo de animais. Finalmente, ambos os sentidos estão fortemente ligados às funções emocionais e comportamentais primitivas do nosso sistema nervoso. Neste capítulo, discutiremos como os estímulos da gustação e da olfação são detectados e como são codificados em sinais neurais transmitidos para o cérebro.

## Sentido da Gustação

A gustação é principalmente função dos *botões gustatórios* presentes na boca, mas é comum a experiência de que a olfação também contribui intensamente para a percepção do paladar. Além disso, a textura do alimento, detectada pelos sensores de tato da boca, e a presença de substâncias no alimento que estimulam as terminações dolorosas, tais como a pimenta, alteram sensivelmente a experiência do paladar. A importância do paladar reside no fato de que ele permite à pessoa selecionar substâncias específicas, de acordo com os seus desejos e frequentemente de acordo com as necessidades metabólicas dos tecidos corporais.

### Sensações Primárias da Gustação

As identidades das substâncias químicas específicas, que excitam os diferentes receptores gustatórios não são completamente conhecidas. Ainda assim, estudos psicofisiológicos e neurofisiológicos identificaram pelo menos 13 receptores químicos possíveis ou prováveis nas células gustatórias, como descrito a seguir: dois receptores para sódio, dois receptores para potássio, um receptor para cloreto, um receptor para adenosina, um receptor para inosina, dois receptores para doce, dois receptores para amargo, um receptor para glutamato e um receptor para o íon hidrogênio.

Para análise mais prática da gustação, as capacidades dos receptores gustatórios mencionados foram agrupadas em cinco categorias gerais chamadas *sensações primárias da gustação*. São elas: *azeda, salgada, doce, amarga e "umami"*.

A pessoa pode perceber centenas de diferentes gostos. Supõe-se que eles sejam combinações das sensações gustatórias elementares, da mesma forma como as cores que vemos são combinações das três cores primárias, como descrito no Capítulo 50.

**Gosto Azedo.** O gosto azedo é causado pelos ácidos, isto é, pela concentração do íon hidrogênio, e a intensidade dessa sensação é aproximadamente proporcional ao *logaritmo da concentração do íon hidrogênio*, isto é, quanto mais ácido o alimento, mais forte se torna a sensação de azedo.

**Gosto Salgado.** O gosto salgado é provocado por sais ionizados, principalmente pela concentração de íons sódio. A qualidade do gosto varia ligeiramente de um sal para outro porque alguns sais provocam outras sensações gustatórias além do salgado. Os cátions dos sais, especialmente o sódio, são os principais responsáveis pelo gosto salgado, mas os ânions também contribuem, mesmo que em menor grau.

**Gosto Doce.** O gosto doce não é induzido por categoria única de substâncias químicas. Alguns tipos de substâncias que provocam este gosto são: açúcares, glicóis, alcoóis, aldeídos, cetonas, amidos, ésteres, alguns aminoácidos, algumas proteínas pequenas, ácidos sulfônicos, ácidos halogenados, e sais inorgânicos de chumbo e berílio. Deve-se ressaltar que a maioria das substâncias que induzem o gosto doce é orgânica. É especialmente interessante o fato de que pequenas alterações na estrutura química, tais como a adição de radical simples, podem frequentemente mudar a substância de doce para amarga.

**Gosto Amargo.** O gosto amargo, assim como o gosto doce, não é induzido por tipo único de agente químico.

Neste caso, novamente as substâncias que provocam o gosto amargo são quase exclusivamente substâncias orgânicas. Duas classes particulares de substâncias destacam-se como indutoras das sensações de gosto amargo: (1) substâncias orgânicas de cadeia longa, que contêm nitrogênio e (2) alcaloides. Os alcaloides incluem muitos dos fármacos utilizados como medicamentos, como quinina, cafeína, estricnina e nicotina.

Algumas substâncias que inicialmente têm gosto doce induzem no final um gosto amargo. Isso ocorre com a sacarina, o que torna o uso dessa substância questionável para algumas pessoas.

O gosto amargo, quando ocorre em alta intensidade, faz com que frequentemente a pessoa ou o animal rejeite o alimento. Essa é, sem dúvida, função importante da sensação de gosto amargo porque muitas toxinas letais, encontradas em plantas venenosas são alcaloides, e quase todas elas provocam gosto amargo intenso, não raro, seguido pela rejeição do alimento.

**Gosto Umami.** *Umami* é uma palavra japonesa (que significa "delicioso") para designar a sensação de gosto prazerosa que é qualitativamente diferente do azedo, do salgado, do doce ou do amargo. Umami é o gosto predominante dos alimentos que contêm *L-glutamato*, tais como caldos de carne e queijo amadurecido, e alguns fisiologistas o consideram como categoria separada, a quinta categoria de estímulo primário do paladar.

O receptor gustatório para o L-glutamato pode estar relacionado a um dos receptores sinápticos para o glutamato que também são expressos nas sinapses neuronais do cérebro. Entretanto, os mecanismos moleculares precisos responsáveis pelo gosto umami ainda não estão esclarecidos.

## Limiar para o Gosto

O limiar para a estimulação do gosto azedo pelo ácido clorídrico é, aproximadamente, 0,0009 N; para a estimulação do gosto salgado pelo cloreto de sódio é 0,01 M; para o gosto doce pela sacarose é 0,01 M; e para o gosto amargo pela quinina é 0,000008 M. Deve-se ressaltar que a sensibilidade para o gosto amargo é muito maior do que para todos os outros gostos, o que era esperado, pois essa sensação tem função protetora importante contra muitas toxinas perigosas presentes nos alimentos.

A Tabela 53-1 mostra os índices relativos dos gostos (o inverso do limiar para o gosto) de diferentes substâncias. Nessa tabela, as intensidades de quatro sensações primárias de gosto estão relacionadas respectivamente às intensidades dos gostos de ácido clorídrico, quinina, sacarose e cloreto de sódio, aos quais foi atribuído arbitrariamente o índice de gosto 1.

**"Cegueira" para o Gosto.** Algumas pessoas são "cegas" para o gosto de certas substâncias, especialmente para diferentes tipos de compostos de tioureia. Substância usada frequentemente por psicólogos para demonstrar a insensibilidade ao gosto é a *feniltiocarbamida*, para a qual 15% a 30% da população exibe "cegueira"; a porcentagem exata depende do método do teste e da concentração da substância.

## Botão Gustatório e sua Função

A Figura 53-1 mostra o botão gustatório que tem diâmetro de aproximadamente 1/30 milímetro e comprimento de cerca de 1/16 milímetro. O botão gustatório é composto por cerca de 50 células epiteliais modificadas, algumas das quais são células de suporte, chamadas *células de sustentação* e outras são *células gustatórias*. As célu-

**Tabela 53-1** Índices Gustatórios Relativos de Diferentes Substâncias

| Substâncias Azedas | Índice | Substâncias Amargas | Índice | Substâncias Doces | Índice | Substâncias Salgadas | Índice |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ácido clorídrico | 1 | Quinina | 1 | Sacarose | 1 | NaCl | 1 |
| Ácido fórmico | 1,1 | Brucina | 11 | 1-Propóxi-2-amino-4-nitrobenzeno | 5.000 | NaF | 2 |
| Ácido cloroacético | 0,9 | Estricnina | 3,1 | Sacarina | 675 | $CaCl_2$ | 1 |
| Ácido acetilacético | 0,85 | Nicotina | 1,3 | Clorofórmio | 40 | NaBr | 0,4 |
| Ácido lático | 0,85 | Feniltioureia | 0,9 | Frutose | 1,7 | NaI | 0,35 |
| Ácido tartárico | 0,7 | Cafeína | 0,4 | Alanina | 1,3 | LiCl | 0,4 |
| Ácido málico | 0,6 | Veratrina | 0,2 | Glicose | 0,8 | $NH_4Cl$ | 2,5 |
| Tartarato ácido de potássio | 0,58 | Pilocarpina | 0,16 | Maltose | 0,45 | KCl | 0,6 |
| Ácido acético | 0,55 | Atropina | 0,13 | Galactose | 0,32 | | |
| Ácido cítrico | 0,46 | Cocaína | 0,02 | Lactose | 0,3 | | |
| Ácido carbônico | 0,06 | Morfina | 0,02 | | | | |

Dados de Pfaffman C: Handbook of Phisiology, vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, p. 507.

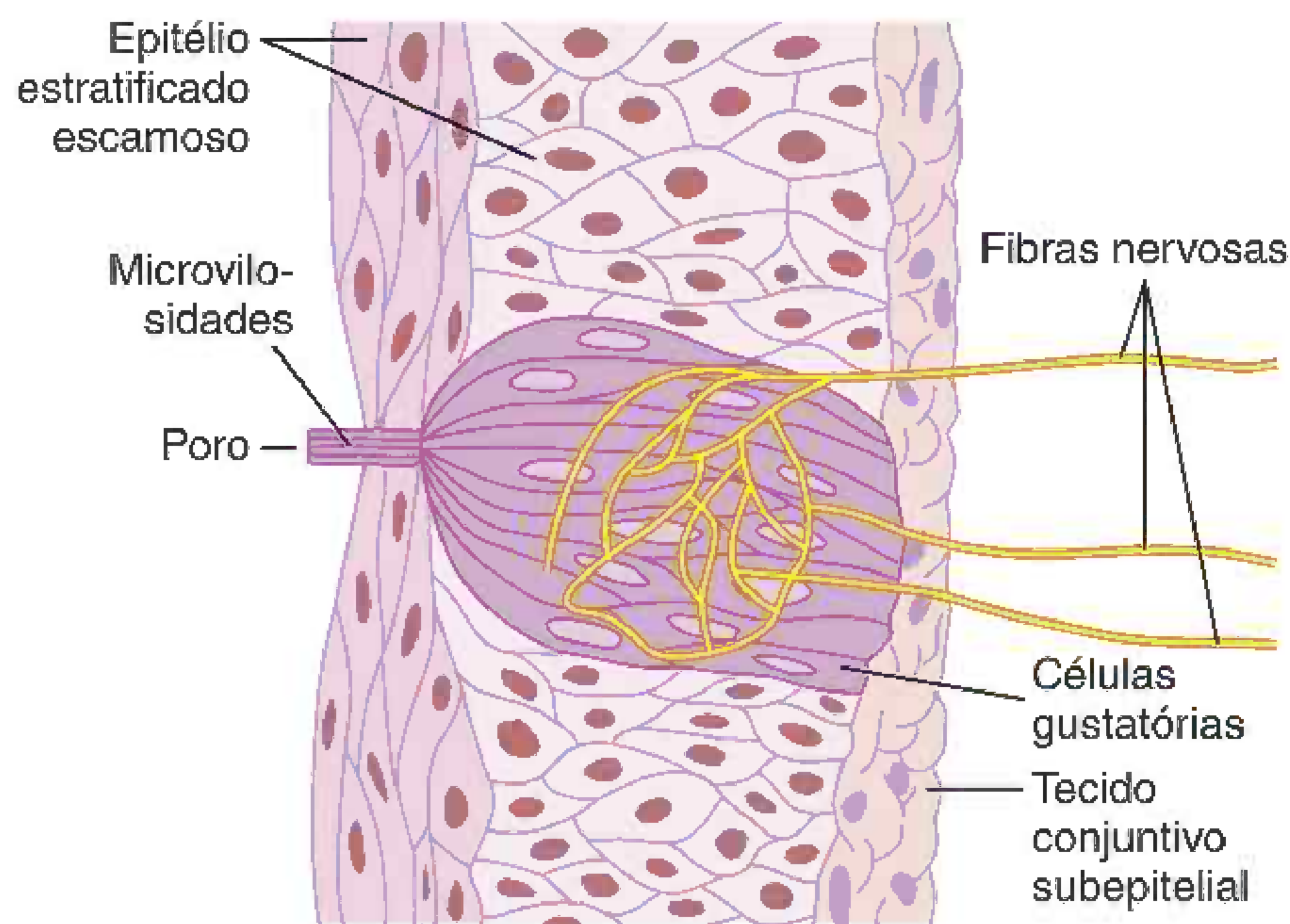



**Figura 53-1** Botão gustatório.

las gustatórias são continuamente substituídas pela divisão mitótica das células epiteliais que as envolvem, assim algumas células gustatórias são células jovens. Outras são células maduras, que se encontram próximas ao centro do botão; elas rapidamente se fragmentam e morrem. A expectativa de vida de cada célula gustativa é de aproximadamente 10 dias nos mamíferos inferiores, mas é desconhecida em humanos.

As extremidades externas das células gustatórias estão dispostas em torno do minúsculo *poro gustatório*, mostrado na Figura 53-1. Do ápice de cada célula gustatória, muitas *microvilosidades*, ou *pelos gustatórios*, projetam-se para fora, através do poro gustatório, aproximando-se da cavidade da boca. Essas microvilosidades proveem a superfície receptora para o gosto.

Entrelaçadas, em torno dos corpos das células gustatórias, encontra-se rede de ramificações dos terminais das *fibras nervosas gustatórias*, estimuladas pelas células receptoras gustatórias. Algumas dessas fibras se invaginam para dentro das pregas das membranas da célula gustatória. São encontradas muitas vesículas abaixo da membrana plasmática próxima das fibras. Acredita-se que essas vesículas contenham a substância neurotransmissora, que é liberada pela membrana plasmática, excitando as terminações das fibras nervosas em resposta ao estímulo gustatório.

**Localização dos Botões Gustatórios.** Os botões gustatórios são encontrados em três tipos de papilas da língua, como descrito a seguir: (1) grande quantidade de botões gustatórios está localizada nas paredes dos sulcos que circundam as papilas circunvaladas, que formam linha em V na superfície posterior da língua. (2) Quantidade moderada de botões gustatórios se localiza nas papilas fungiformes na superfície plana anterior da língua. (3) Quantidade moderada de botões gustatórios se encontra nas papilas foliáceas, localizadas nas dobras, ao longo das superfícies laterais da língua. Botões gustatórios adicionais estão localizados no palato, e alguns poucos nas papilas tonsilares, na epiglote e até mesmo no esôfago proximal. Os adultos têm de 3.000 a 10.000 botões gustatórios, e as crianças têm quantidade pouco maior. Acima de 45 anos de idade, muitos botões gustatórios degeneram, fazendo com que a sensação gustatória diminua na idade adulta.

**Especificidade dos Botões Gustatórios para um Estímulo Gustatório Primário.** Estudos utilizando microeletródios, colocados em botões gustatórios isolados, mostraram que cada botão gustatório frequentemente *responde principalmente a um dos cinco estímulos gustatórios primários quando a substância identificada está em baixa concentração.* No entanto, em altas concentrações, a maioria dos botões pode ser excitada por dois ou mais dos estímulos gustatórios primários, assim como por outros poucos estímulos gustatórios que não se encaixam nas categorias "primárias".

## Mecanismo de Estimulação dos Botões Gustatórios

**Potencial Receptor.** A membrana da célula gustatória, como a maioria das outras células sensoriais receptoras, tem carga negativa no seu interior em relação ao exterior. A aplicação de substância nos pelos gustatórios causa perda parcial desse potencial negativo — isto é, as células gustatórias são *despolarizadas.* Na maioria das vezes, a redução do potencial, dentro de faixa extensa, é aproximadamente proporcional ao logaritmo da concentração da substância estimulatória. Essa *alteração no potencial elétrico* da célula gustatória é chamada *potencial receptor* para a gustação.

O mecanismo pelo qual a maioria das substâncias estimulatórias interage com as vilosidades gustatórias, para iniciar o potencial receptor se dá por meio da ligação da substância à molécula receptora proteica, localizada na superfície da célula receptora gustatória, próxima da membrana das vilosidades ou sobre elas. Essa interação resulta na abertura de canais iônicos que permitem a entrada de íons sódio e hidrogênio, ambos com carga positiva, despolarizando a célula, que normalmente tem carga negativa. Então, a substância estimulatória é deslocada da vilosidade gustatória pela saliva, removendo assim o estímulo.

O tipo do receptor proteico em cada vilosidade gustatória determina o tipo de gosto que é percebido. Para os íons sódio e hidrogênio, que provocam as sensações gustatórias salgada e azeda, respectivamente, as proteínas receptoras abrem canais iônicos específicos, nas membranas apicais das células gustatórias, ativando, assim, os receptores. Entretanto, para as sensações gustatórias doce e amarga, as porções das moléculas proteicas receptoras, que se projetam através da membrana apical, ativam *substâncias transmissoras que são segundos mensageiros* nas células gustatórias e esses segundos mensageiros produzem alterações químicas intracelulares, que provocam os sinais do gosto.

**Geração dos Impulsos Nervosos pelos Botões Gustatórios.** Na primeira aplicação do estímulo gustatório, a frequência de descarga das fibras nervosas, que se ori-

ginam nos botões gustatórios, aumenta até atingir o pico em fração de segundos, mas, então, se adapta nos próximos poucos segundos, retornando a nível mais baixo, constante e assim permanecendo durante a vigência do estímulo. Por isso, o nervo gustatório transmite sinal forte e imediato e sinal contínuo, mais fraco, que permanece durante todo o tempo em que o botão gustatório está exposto ao estímulo.

## Transmissão dos Sinais Gustatórios para o Sistema Nervoso Central

A Figura 53-2 mostra as vias neuronais para a transmissão dos sinais gustatórios, da língua e região da faringe, até o sistema nervoso central. Impulsos gustatórios, oriundos dos dois terços anteriores da língua, passam inicialmente pelo *nervo lingual* e, então, pelo ramo *corda do tímpano* do *nervo facial* e, por fim, pelo *trato solitário*, no tronco cerebral. Sensações gustatórias, que se originam das papilas circunvaladas, na parte posterior da língua, e de outras regiões posteriores da boca e garganta, são transmitidas pelo *nervo glossofaríngeo* para o *trato solitário*, mas em nível mais posterior. Por fim, poucos sinais gustatórios são transmitidos da base da língua e de outras partes da região faríngea pelo *nervo vago* para o *trato solitário*.

Todas as fibras gustatórias fazem sinapse nos *núcleos do trato solitário* no tronco cerebral. Esses núcleos contêm os neurônios de segunda ordem que se projetam para pequena área do *núcleo ventral posteromedial do tálamo*, situada ligeiramente medial às terminações talâmicas

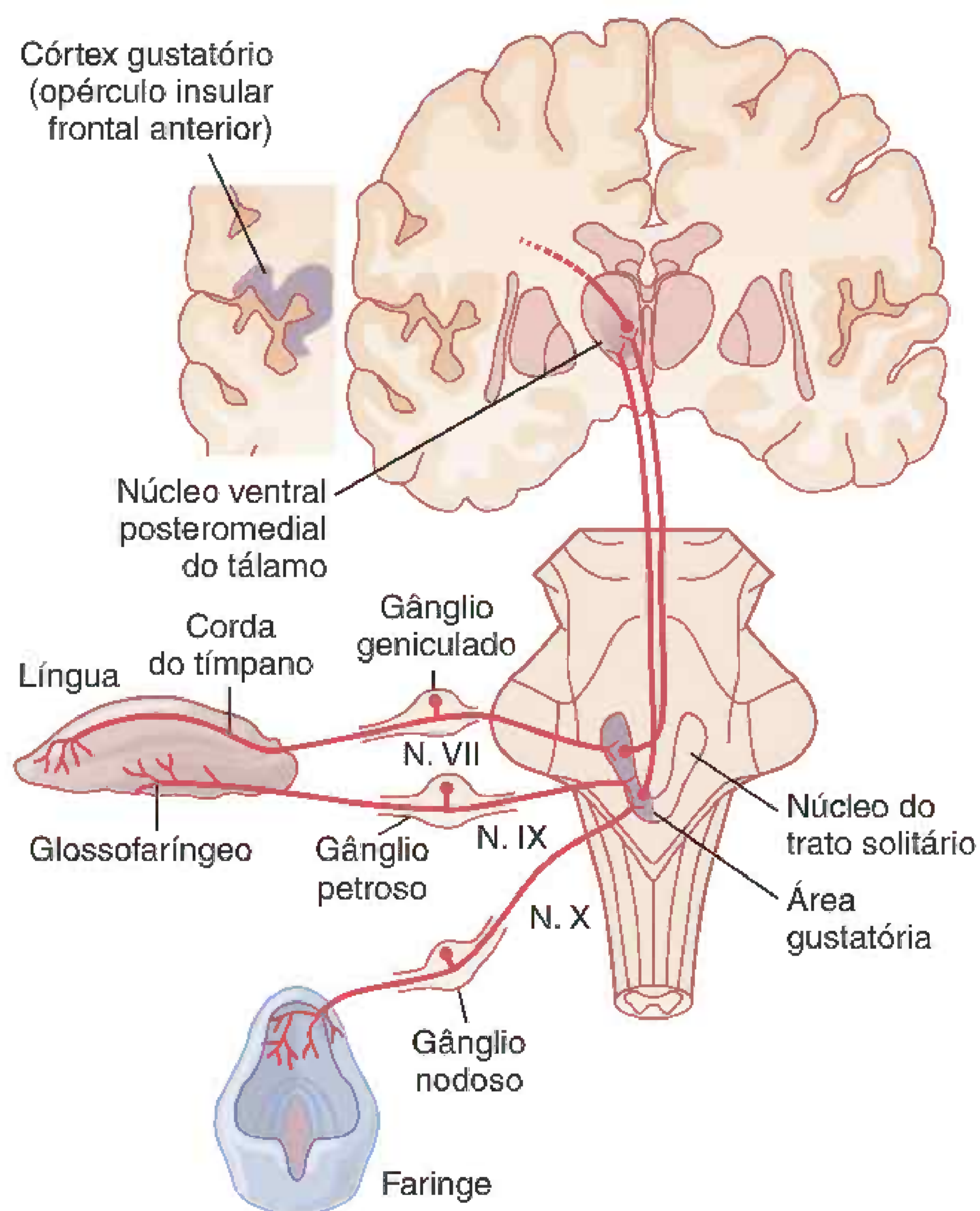



**Figura 53-2** Transmissão dos sinais gustatórios para o sistema nervoso central.

das regiões faciais do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial. Do tálamo, neurônios de terceira ordem se projetam para a *extremidade inferior do giro pós-central no córtex cerebral parietal*, onde eles penetram na *fissura silviana e na área insular opercular*. Esta área se situa pouco mais lateral, ventral e rostral à área para os sinais táteis da língua, na área somática cerebral I. Fica evidente, por essa descrição das vias gustatórias, que elas cursam paralelamente às vias somatossensoriais da língua.

**Reflexos Gustatórios São Integrados no Tronco Cerebral.** Do trato solitário, muitos sinais gustatórios são transmitidos pelo interior do tronco cerebral diretamente para os *núcleos salivares superior e inferior* e essas áreas transmitem os sinais para as glândulas submandibular, sublingual e parótidas, auxiliando no controle da secreção da saliva, durante a ingestão e digestão dos alimentos.

**Rápida Adaptação da Gustação.** Todos estamos familiarizados com o fato de que as sensações gustatórias se adaptam rapidamente, em geral de modo quase completo, em cerca de um minuto de estimulação contínua. É claro também, pelos estudos eletrofisiológicos das fibras nervosas gustatórias, que a adaptação dos botões gustatórios é responsável por não mais do que metade dessa resposta. Portanto, o grau final de adaptação, que ocorre na sensação gustatória, quase com certeza é de responsabilidade do sistema nervoso central, embora os mecanismos e os locais dessa adaptação não sejam conhecidos. De qualquer maneira, é mecanismo diferente do da maioria dos outros sistemas sensoriais, que se adaptam quase que exclusivamente em nível dos receptores.

## Preferência de Gosto e Controle da Dieta

*Preferência de gosto* significa simplesmente que o animal escolherá certos tipos de alimento de modo preferencial a outros, e que o animal usa de forma automática essa preferência para auxiliá-lo a controlar a dieta que ingere. Além disso, as preferências do gosto, em geral, mudam de acordo com as necessidades corporais para certas substâncias.

Os experimentos, descritos a seguir, demonstram essa capacidade que os animais têm de escolher o alimento, de acordo com suas necessidades corporais. Primeiro, animais adrenalectomizados, com *depleção de sal*, selecionam automaticamente a ingestão de água com alta concentração de cloreto de sódio em preferência à água pura, e isso quase sempre é suficiente para suprir as necessidades corporais e prevenir a morte por depleção de sal. Segundo, o animal que recebeu injeções de quantidades excessivas de insulina desenvolve estado de depleção de glicose sanguínea, e o animal escolhe automaticamente o alimento mais doce entre várias opções. Terceiro, animais paratireoidectomizados, com depleção de cálcio, escolhem automaticamente ingerir água com alta concentração de cloreto de cálcio.

Os mesmos fenômenos são observados também na vida diária. Por exemplo, os "bancos de sal", das regiões desér-

ticas, são conhecidos por atraírem animais de toda parte. Também os seres humanos rejeitam qualquer alimento que tenha sensação afetiva desagradável, o que, na maioria das vezes, os protege das substâncias indesejáveis.

O fenômeno da preferência gustatória resulta quase certamente de algum mecanismo localizado no sistema nervoso central, e não de um mecanismo ligado aos receptores gustatórios, embora os receptores com frequência fiquem sensibilizados para certo nutriente deficiente. Razão importante para acreditar que a preferência gustatória é principalmente fenômeno ligado ao sistema nervoso central é que a experiência prévia com gostos agradáveis e desagradáveis tem papel mais importante na determinação das preferências gustatórias. Por exemplo, se a pessoa fica doente, logo após ingerir certo tipo de alimento, em geral, ela desenvolve preferência gustatória negativa, ou *aversão gustatória* para esse alimento em particular; o mesmo efeito pode ser demonstrado para os animais inferiores.

## Sentido da Olfação

A olfação é o menos conhecido de nossos sentidos. Isso é resultado, em parte, do fato de que o sentido da olfação é fenômeno subjetivo que não pode ser estudado facilmente em animais inferiores. Outro problema complicador é que o sentido da olfação é pouco desenvolvido nos seres humanos em comparação com os animais inferiores.

### Membrana Olfatória

A membrana olfatória, cuja histologia é mostrada na Figura 53-3, se situa na parte superior de cada narina. Medialmente, a membrana olfatória se invagina ao longo da superfície do septo superior; lateralmente, ela se dobra sobre a concha nasal superior e mesmo sobre pequena porção da superfície superior da concha nasal média. Em cada narina, a membrana olfatória tem área de superfície de aproximadamente 2,4 centímetros quadrados.

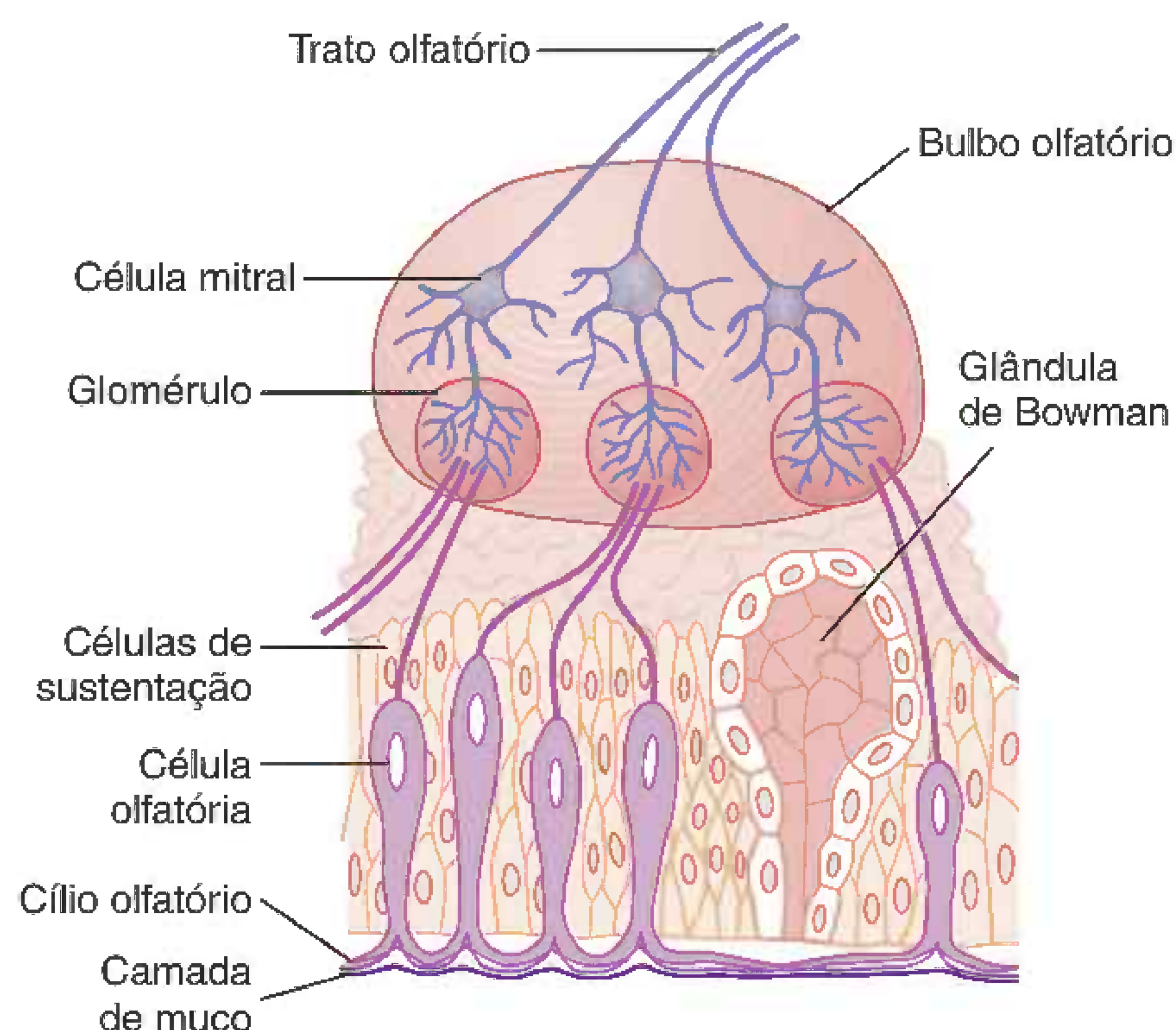



**Figura 53-3** Organização da membrana olfatória e do bulbo olfatório e conexões com o trato olfatório.

**Células Olfatórias.** As células receptoras para a sensação da olfação são as *células olfatórias* (Fig. 53-3), que são na realidade neurônios bipolares derivados originalmente, do sistema nervoso central. Existem, aproximadamente, 100 milhões dessas células no epitélio olfatório, intercaladas entre as *células de sustentação*, como mostrado na Figura 53-3. A superfície apical das células olfatórias forma um botão, do qual se projetam de quatro a 25 *pelos olfatórios* (também chamados *cílios olfatórios*), medindo 0,3 micrômetro de diâmetro e até 200 micrômetros de comprimento, para o muco que recobre a superfície interna da cavidade nasal. Esses cílios olfatórios formam denso emaranhado no muco, e são esses cílios que respondem aos odores presentes no ar que estimulam as células olfatórias, como será mais discutido a seguir. Entre as células olfatórias na membrana olfatória, encontram-se muitas pequenas *glândulas de Bowman* secretoras de muco, na superfície da membrana olfatória.

### Estimulação das Células Olfatórias

**Mecanismo de Excitação das Células Olfatórias.** A porção das células olfatórias que responde ao estímulo químico olfatório é o *cílio olfatório*. As substâncias odorantes, ao entrarem em contato com a superfície da membrana olfatória, inicialmente se difundem no muco que recobre o cílio. Em seguida, se ligam às *proteínas receptoras*, na membrana de cada cílio (Fig. 53-4). Cada proteína receptora é na realidade uma longa molécula que atravessa a membrana por cerca de sete vezes, dobrando-se em direção ao seu interior e ao seu exterior. A molécula odorante liga-se à porção extracelular da proteína receptora. A porção intracelular da proteína receptora, no entanto, está acoplada a uma *proteína G*, que é formada por combinação de três subunidades. Quando o receptor é estimulado, a subunidade *alfa* se separa da proteína G e ativa imediatamente a *adenilil ciclase*, a que está ligada na face intracelular da membrana ciliar, próxima ao receptor. A adenilil ciclase ativada, por sua vez, converte muitas moléculas de *trifosfato de adenosina* em *monofosfato de adenosina cíclico* (AMPc). Por fim, o AMPc ativa outra proteína de membrana próxima, o *canal iônico de sódio*, o qual se "abre", permitindo que grande quantidade de íon sódio atravesse a membrana em direção ao citoplasma da célula receptora. Os íons sódio aumentam o potencial elétrico intracelular, tornando-o mais positivo, e excitando, assim, o neurônio olfatório e transmitindo os potenciais de ação pelo *nervo olfatório* para o sistema nervoso central.

A importância desse mecanismo de ativação dos nervos olfatórios reside no fato de que ele amplifica muito o efeito excitatório, mesmo de substância odorante fraca. Resumindo: (1) a ativação da proteína receptora pela substância odorante ativa o complexo da proteína G. (2) Esta,

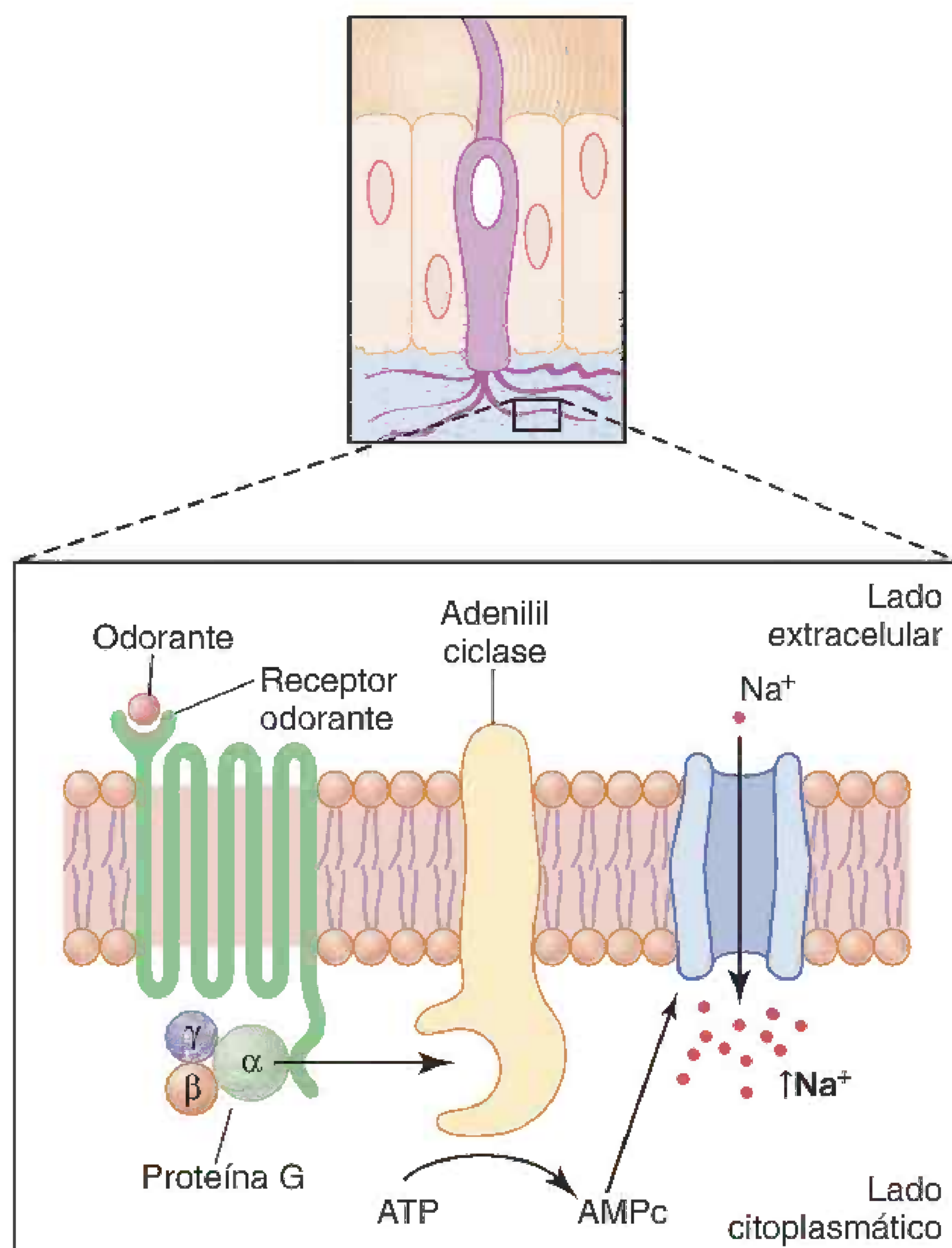



**Figura 53-4** Resumo da transdução do sinal olfatório. A ligação do odorante a receptor acoplado à proteína G causa ativação da adenilato ciclase, que converte adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclica (AMPc). O AMPc ativa um canal de sódio com comportas que aumenta o influxo de sódio e despolariza a célula, excitando o neurônio olfatório e transmitindo potencial de ação ao sistema nervoso central.

por sua vez, ativa muitas moléculas de adenilil ciclase, que se encontram do lado intracelular da membrana da célula olfatória. (3) Em consequência, muitas moléculas de AMPc são formadas. (4) Finalmente, o AMPc induz a abertura de número muitas vezes maior de canais de sódio. Portanto, mesmo pequena concentração de substância odorante específica inicia o efeito cascata que abre quantidade extremamente grande de canais de sódio. Isso explica a sensibilidade extraordinária dos neurônios olfatórios às quantidades extremamente pequenas de substâncias odorantes.

Além do mecanismo químico básico, pelo qual as células olfatórias são estimuladas, muitos fatores físicos afetam o grau de estimulação. Primeiro, apenas as substâncias voláteis que podem ser aspiradas para dentro das narinas podem ser percebidas pelo olfato. Segundo, a substância estimulante deve ser pelo menos pouco hidrossolúvel, de modo que possa atravessar o muco e atingir os cílios olfatórios. Terceiro, é útil que a substância seja pelo menos ligeiramente lipossolúvel, provavelmente porque constituintes lipídicos do cílio constituem fraca barreira para odorantes não lipossolúveis.

**Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação nas Células Olfatórias.** O potencial de membrana intracelular das células olfatórias não estimuladas, medido por microeletródios, é, em media, de −55 milivolts. Nesse potencial, a maioria das células gera potenciais de ação contínuos com frequência muito baixa, variando de um a cada 20 segundos, até dois ou três por segundo.

A maioria das substâncias odorantes induz a *despolarização* da membrana da célula olfatória, reduzindo o potencial negativo da célula do nível normal de −55 milivolts para −30 milivolts ou menos — isto é, a voltagem passa a ser mais positiva. Paralelamente, o número de potenciais de ação aumenta para 20 a 30 por segundo, que é frequência alta para as fibras do nervo olfatório.

Em ampla faixa, a frequência dos impulsos do nervo olfatório é aproximadamente proporcional ao logaritmo da força do estímulo, o que demonstra que os receptores olfatórios obedecem aos princípios da transdução de modo semelhante aos outros receptores sensoriais.

**Rápida Adaptação dos Sentidos Olfatórios.** Aproximadamente, 50% dos receptores olfatórios se adaptam em cerca do primeiro segundo de estimulação. Em seguida, eles se adaptam muito pouco e lentamente. Além disso, todos nós sabemos, por experiência própria, que as sensações de olfação se adaptam quase até a extinção em aproximadamente 1 minuto após entrar em ambiente fortemente odorífico. Por causa disso, a adaptação psicológica é muito maior do que o grau de adaptação dos próprios receptores e é quase certo que a maior parte da adaptação adicional ocorre no sistema nervoso central. Isso parece ser verdadeiro também para a adaptação das sensações gustatórias.

O mecanismo neuronal, postulado para o fenômeno da adaptação, é o seguinte: grande número de fibras nervosas centrífugas trafega das regiões olfatórias do encéfalo, em direção posterior, ao longo do trato olfatório e terminam próximas às células inibitórias especiais, no bulbo olfatório, as *células granulares*. Tem sido postulado que, após o início do estímulo olfatório, o sistema nervoso central desenvolve rapidamente forte *feedback* inibitório, de modo a suprimir a transmissão dos sinais olfatórios através do bulbo olfatório.

## A Busca das Sensações Primárias da Olfação

No passado, a maioria dos fisiologistas estava convencida de que poucas sensações primárias discretas eram responsáveis por muitas sensações olfatórias, da mesma forma que a visão e o tato de que também dependem de poucas sensações primárias selecionadas. Com base em estudos psicológicos, tenta-se classificar essas sensações como:

1. Cânfora
2. Almiscarado
3. Floral
4. Hortelã
5. Etéreo
6. Irritante
7. Pútrido

É certo que essa lista não representa as verdadeiras sensações primárias olfatórias. Recentemente, vários indícios, incluindo estudos específicos dos genes que codificam as proteínas receptoras, sugerem a existência de pelo menos 100 sensações primárias olfatórias — em contraste acentuado com apenas três sensações primárias de cor, detectadas pelos olhos e somente quatro ou cinco sensações primárias gustatórias, detectadas pela língua. Alguns estudos sugerem que podem existir até 1.000 tipos diferentes de receptores odorantes. Outras evidências da existência de muitas sensações primárias olfatórias é que algumas pessoas apresentam *cegueira olfatória* para substâncias isoladas; tal cegueira olfatória discreta foi identificada para mais de 50 substâncias diferentes. Presume-se que a cegueira olfatória, para determinada substância, represente a ausência da proteína receptora adequada nas células olfatórias para essa substância em particular.

**"Natureza Afetiva da Olfação".** A olfação, mais ainda do que a gustação, tem a qualidade afetiva de ser *agradável* ou *desagradável*. Por isso, a olfação é provavelmente mais importante do que a gustação para a seleção dos alimentos. De fato, a pessoa que previamente ingeriu alimento que o desagradou, em geral, sente náuseas com o odor desse alimento na segunda ocasião. Inversamente, bom perfume pode ser potente estimulante das emoções humanas. Além disso, em alguns animais inferiores, os odores são os principais estimulantes dos impulsos sexuais.

**Limiar para a Olfação.** Uma das principais características da olfação é a quantidade-minuto do agente estimulante no ar que pode provocar sensação olfatória. Por exemplo, a substância *metilmercaptano* pode ser percebida quando apenas 25 trilionésimos de um grama estão presentes em cada mililitro de ar. Em razão desse limiar extremamente baixo, essa substância é misturada com gás natural para dar ao gás um odor que pode ser detectado, mesmo quando pequenas quantidades de gás vazarem de um gasoduto.

**Graduações de Intensidades da Olfação.** Embora as concentrações limiares das substâncias que evocam a olfação sejam extremamente baixas para muitas substâncias odorantes (se não a maioria), concentrações somente 10 a 50 vezes maiores que o limiar evocam a intensidade máxima da olfação. Isso contrasta com a maioria dos outros sistemas sensoriais, em que os limites de discriminação de intensidade são enormes — por exemplo, 500.000 para um no caso do olho e 1 trilhão para um no caso do ouvido. Essa diferença poderia ser explicada pelo fato de que a olfação está mais relacionada à detecção da presença ou ausência de substâncias odorantes do que à detecção quantitativa de suas intensidades.

## Transmissão dos Sinais Olfatórios para o Sistema Nervoso Central

As porções olfatórias do encéfalo estão entre as primeiras estruturas cerebrais desenvolvidas nos animais primitivos, e muitas das estruturas restantes do encéfalo se desenvolveram ao redor dessas estruturas olfatórias iniciais. De fato, parte do encéfalo que originalmente estava envolvida com a olfação evoluiu mais tarde, dando origem a estruturas encefálicas basais que controlam as emoções e outros aspectos do comportamento humano; este é o sistema chamado *sistema límbico* que será discutido no Capítulo 58.

**Transmissão dos Sinais Olfatórios para o Bulbo Olfatório.** O *bulbo olfatório* é mostrado na Figura 53-5. As fibras nervosas olfatórias, que se projetam posteriormente do bulbo são chamadas *nervo cranial I* ou *trato olfatório*. Entretanto, na realidade, tanto o trato como o bulbo olfatórios são protuberância anterior do tecido cerebral da base do encéfalo; a dilatação bulbosa, na sua terminação, *o bulbo olfatório*, fica sobre a *placa cribriforme* que separa a cavidade encefálica da parte superior da cavidade nasal. A placa cribriforme tem várias perfurações pequenas por meio das quais quantidade de pequenos nervos passa com trajeto ascendente, da membrana olfatória, na cavidade nasal, para entrar no bulbo olfatório, na cavidade craniana. A Figura 53-3 demonstra a estreita relação entre as *células olfatórias*, na membrana olfatória e o bulbo olfatório, mostrando os curtos axônios das células olfatórias, que terminam em múltiplas estruturas globulares dentro do bulbo olfatório, chamadas *glomérulos*. Cada bulbo tem muitos milhares desses glomérulos, cada um dos quais recebe aproximadamente 25.000 terminações axônicas, provenientes das células olfatórias. Cada glomérulo também é sítio para terminações dendríticas de cerca de 25 *células mitrais* grandes e de cerca de 60 *células em tufo* pequenas, cujos corpos celulares residem no bulbo olfatório superiores ao glomérulo. Esses dendritos fazem sinapses com os neurônios das células olfatórias, e as células mitrais e em tufo enviam axônios pelo trato olfatório, transmitindo os sinais olfatórios para níveis superiores no sistema nervoso central.

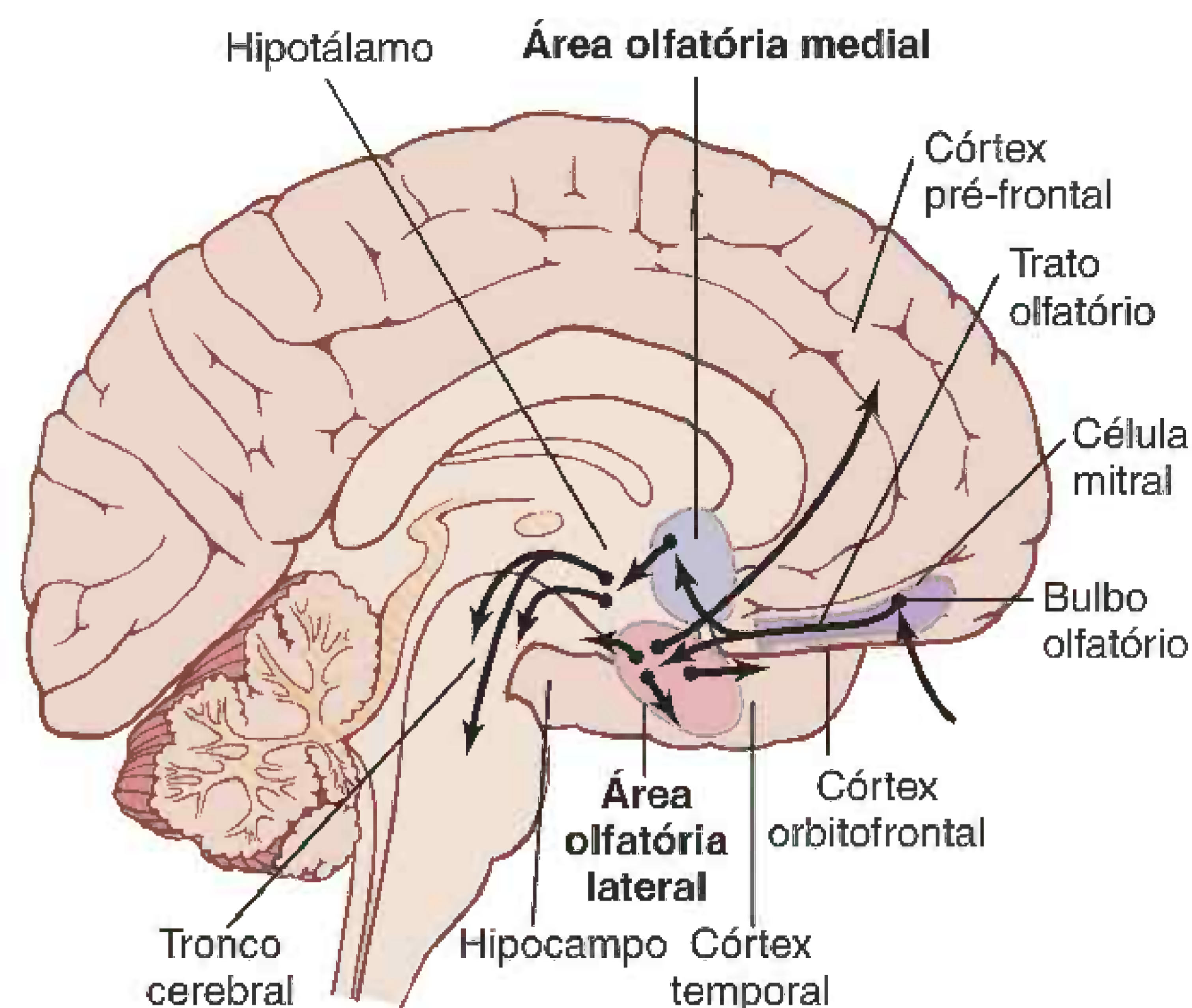



**Figura 53-5** Conexões neurais do sistema olfatório.

Algumas pesquisas têm mostrado que glomérulos diferentes respondem a diferentes odores. É possível que glomérulos específicos sejam a verdadeira pista para a análise dos diferentes sinais olfatórios, transmitidos para o sistema nervoso central.

## As Vias Olfatórias Muito Antigas, Menos Antigas e Recentes para o Sistema Nervoso Central

O trato olfatório chega ao encéfalo na junção anterior entre o mesencéfalo e o prosencéfalo; aí, o trato se divide em duas vias, como mostrado na Figura 53-5, uma passando, em situação medial, para a *área olfatória medial* do tronco cerebral, e a outra passando lateralmente para a *área olfatória lateral*. A área olfatória medial representa o sistema olfatório muito antigo, enquanto a área olfatória lateral é a aferência para (1) o sistema olfatório menos antigo e (2) o sistema recente.

**O Sistema Olfatório Muito Antigo — A Área Olfatória Medial.** A área olfatória medial consiste em grupo de núcleos, localizados na porção mediobasal do encéfalo, imediatamente anterior ao hipotálamo. Os mais conspícuos são os *núcleos septais*, localizados na linha média e que se projetam para o hipotálamo e outras partes primitivas do sistema límbico. Essa é a área encefálica mais relacionada ao comportamento básico (Cap. 58).

A importância da área olfatória medial é melhor entendida quando se considera o que acontece com animais que tiveram suas áreas olfatórias laterais removidas, permanecendo somente o sistema medial. A resposta é que isso dificilmente afeta as respostas mais primitivas da olfação, como lamber os lábios, salivação e outras respostas relacionadas à alimentação, provocadas pelo cheiro de comida ou por impulsos emocionais primitivos associados à olfação. Ao contrário, a remoção das áreas laterais abole os reflexos olfatórios condicionados mais complexos.

**O Sistema Olfatório Menos Antigo — A Área Olfatória Lateral.** A área olfatória lateral é composta principalmente pelo *córtex pré-piriforme*, *córtex piriforme* e pela *porção cortical do núcleo amigdaloide*. Dessas áreas, as vias neurais atingem quase todas as partes do sistema límbico, especialmente nas porções menos primitivas, como hipocampo, que parece ser o mais importante para o aprendizado relacionado ao gostar ou não de certos alimentos, de acordo com a experiência prévia com esses alimentos. Por exemplo, acredita-se que essa área olfatória lateral e suas muitas conexões com o sistema límbico comportamental fazem com que a pessoa desenvolva aversão absoluta para alimentos que tenham lhe causado náusea e vômito.

Aspecto importante da área olfatória lateral é que muitas vias neurais dela provenientes também se projetam diretamente, para a *parte mais antiga do córtex cerebral*, chamada *paleocórtex*, na *porção anteromedial do lobo temporal*. Essa é a única área de todo o córtex cerebral em que os sinais sensoriais passam diretamente para o córtex, sem passar primeiro pelo tálamo.

**A Via Recente.** Foi identificada uma via olfatória mais recente que passa pelo tálamo, para o núcleo talâmico dorsomedial e, então, para o quadrante posterolateral do córtex orbitofrontal. Estudos em macacos indicam que esse sistema mais novo provavelmente auxilia na análise consciente do odor.

**Resumo.** Assim, parece ser o sistema olfatório *muito antigo* o que participa nos reflexos olfatórios básicos, o sistema *menos antigo* o que fornece o controle automático, mas parcialmente aprendido, da ingestão de alimentos e aversão a alimentos tóxicos e pouco saudáveis, e o sistema *recente*, que é comparável à maioria dos outros sistemas sensoriais corticais, usado para a percepção e análise conscientes da olfação.

**Controle Centrífugo da Atividade no Bulbo Olfatório pelo Sistema Nervoso Central.** Muitas fibras nervosas que se originam nas porções olfatórias do encéfalo passam do encéfalo pelo trato olfatório em direção ao bulbo olfatório (*i. e.*, "centrifugamente" do encéfalo para a periferia). Elas terminam sobre grande quantidade de pequenas *células granulares*, localizadas entre as células mitrais e células em tufo no bulbo olfatório. As células granulares enviam sinais inibitórios para as células mitrais e em tufo. Acredita-se que esse *feedback* inibitório possa ser meio de refinar a capacidade específica dos indivíduos distinguirem um odor de outro.

## Referências


Bermudez-Rattoni F: Molecular mechanisms of taste-recognition memory. *Nat Rev Neurosci* 5:209, 2004.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, et al: The receptors and cells for mammalian taste, *Nature* 444:288, 2006.

Frank ME, Lundy RF Jr, Contreras RJ: Cracking taste codes by tapping into sensory neuron impulse traffic, *Prog Neurobiol* 86:245, 2008.

Gaillard D, Passilly-Degrace P, Besnard P: Molecular mechanisms of fat preference and overeating, *Ann N Y Acad Sci* 1141:163, 2008.

Housley GD, Bringmann A, Reichenbach A: Purinergic signaling in special senses, *Trends Neurosci* 32:128, 2009.

Keller A, Vosshall LB: Better smelling through genetics: mammalian odor perception, *Curr Opin Neurobiol* 18:364, 2008.

Lowe G: Electrical signaling in the olfactory bulb. *Curr Opin Neurobiol* 13:476, 2003.

Mandairon N, Linster C: Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals, *J Neurophysiol* 101:2204, 2009.

Margolskee RF: Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *J Biol Chem* 277:1, 2002.

Matthews HR, Reisert J: Calcium, the two-faced messenger of olfactory transduction and adaptation. *Curr Opin Neurobiol* 13:469, 2003.

Menini A, Lagostena L, Boccaccio A: Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex. *News Physiol Sci* 19:101, 2004.

Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat Rev Neurosci* 5:263, 2004.

Montmayeur JP, Matsunami H: Receptors for bitter and sweet taste. *Curr Opin Neurobiol* 12:366, 2002.

Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, et al: Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb, *Physiol Rev* 86:409, 2006.

Nei M, Niimura Y, Nozawa M: The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity, *Nat Rev Genet* 9:951, 2008.

Roper SD: Signal transduction and information processing in mammalian taste buds, *Pflugers Arch* 454:759, 2007.

Simon SA, de Araujo IE, Gutierrez R, et al: The neural mechanisms of gustation: a distributed processing code, *Nat Rev Neurosci* 7:890, 2006.

Smith DV, Margolskee RF: Making sense of taste. *Sci Am* 284:32, 2001.

UNIDADE

# XI

# O Sistema Nervoso: C. Neurofisiologia Motora e Integrativa


**54.** Funções Motoras da Medula Espinhal; os Reflexos Espinhais

**55.** Controle Cortical e do Tronco Cerebral da Função Motora

**56.** Contribuições do Cerebelo e dos Núcleos da Base para o Controle Motor Global

**57.** Córtex Cerebral, Funções Intelectuais do Cérebro, Aprendizado e Memória

**58.** Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro — O Sistema Límbico e o Hipotálamo

**59.** Estados de Atividade Cerebral — Sono, Ondas Cerebrais, Epilepsia, Psicoses

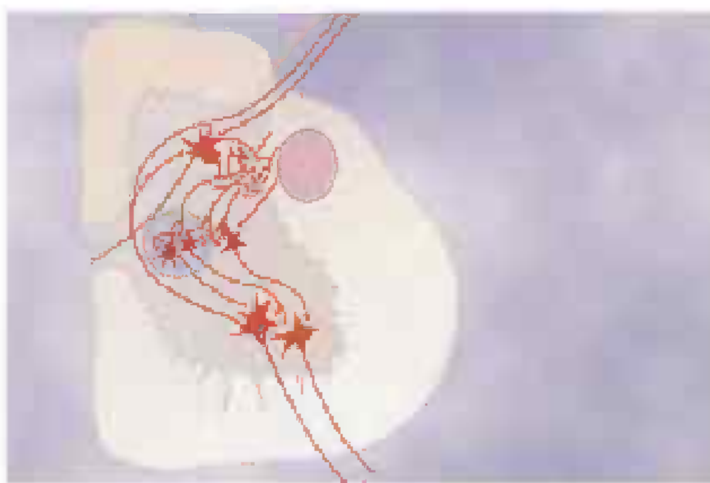
**60.** O Sistema Nervoso Autônomo e a Medula Adrenal

**61.** Fluxo Sanguíneo Cerebral, Líquido Cefalorraquidiano e Metabolismo Cerebral

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 54

# Funções Motoras da Medula Espinhal; os Reflexos Espinhais



A informação sensorial é integrada em todos os níveis do sistema nervoso e gera respostas motoras apropriadas com início na medula espinhal, por reflexos musculares relativamente simples, se estendem para o tronco cerebral, com respostas mais complexas, e, por fim, se estendem para o prosencéfalo, onde as habilidades musculares mais complexas são controladas.

Neste capítulo, discutimos o controle da função muscular pela medula espinhal. Sem os circuitos neuronais especiais da medula, mesmo os sistemas de controle motor mais complexos no encéfalo não poderiam gerar qualquer movimento muscular intencional. Por exemplo, não existe nenhum circuito neuronal, em qualquer parte do encéfalo, que gere o movimento alternado das pernas, necessário para o andar. De fato, os circuitos, para esses movimentos, estão na medula, e o encéfalo, simplesmente, envia sinais de *comando* para a medula espinhal iniciar o processo de andar.

Não depreciemos o papel do encéfalo, entretanto, pois ele gera os programas que controlam as atividades sequenciais da medula — promovendo movimentos finos quando são requeridos, inclinando o corpo para a frente durante a aceleração, mudando os movimentos de caminhada para corrida quando necessário, e monitorizando continuamente e controlando o equilíbrio. Tudo isso é executado por meio de sinais de "comando" e "analíticos", gerados no encéfalo. Mas, também, são necessários muitos circuitos neuronais da medula espinhal, que são os objetos dos comandos. Esses circuitos são a base de quase todo o controle direto dos músculos.

## Organização das Funções Motoras da Medula Espinhal

A substância cinzenta da medula espinhal é a área integrativa para os reflexos espinhais. A Figura 54-1 mostra a organização típica da substância cinzenta medular em determinado segmento da medula. Os sinais sensoriais entram na medula, quase exclusivamente, pelas raízes sensoriais (posteriores). Após entrar na medula, cada sinal sensorial trafega por duas vias separadas: (1) um ramo do nervo sensorial termina, quase imediatamente, na substância cinzenta da medula e provoca os reflexos espinhais segmentares locais e outros efeitos locais. (2) Outro ramo transmite sinais para níveis superiores, na própria medula e para o tronco cerebral, ou, mesmo, para o córtex cerebral, como descrito nos capítulos anteriores.

Cada segmento da medula espinhal (no nível de cada nervo espinhal) contém muitos milhões de neurônios em sua substância cinzenta. Exceto os neurônios-relé sensoriais, discutidos nos Capítulos 47 e 48, os outros neurônios são de dois tipos: (1) *neurônios motores anteriores* e (2) *interneurônios*.

**Neurônios Motores Anteriores.** Milhares de neurônios, 50% a 100% maiores que a maioria dos outros neurônios, estão localizados em cada segmento dos cornos anteriores da substância cinzenta medular e são chamados *neurônios motores anteriores* (Fig. 54-2). Eles dão

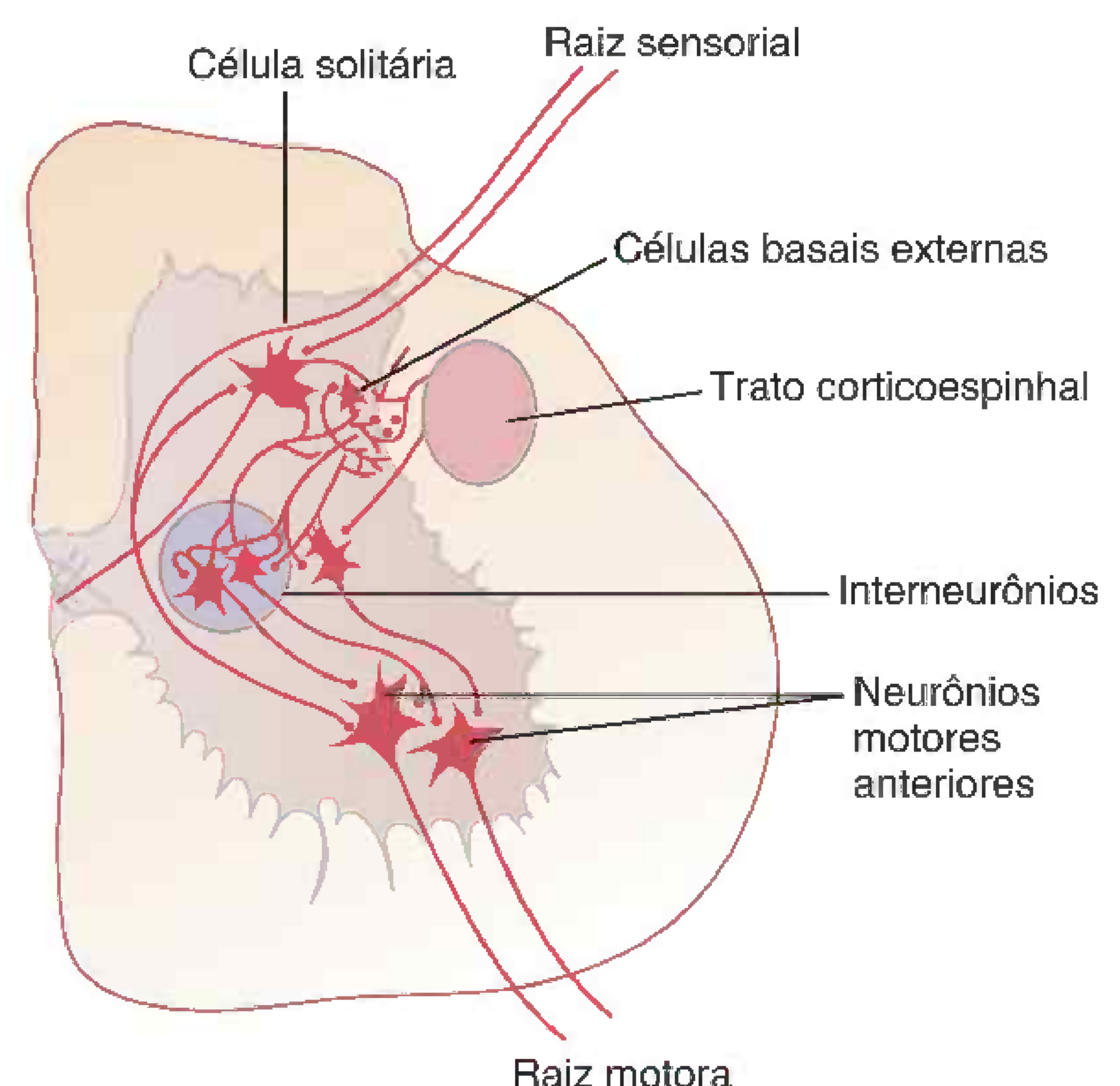



**Figura 54-1** Conexões das fibras sensoriais periféricas e das fibras corticoespinhais com os interneurônios e neurônios motores anteriores da medula espinhal.

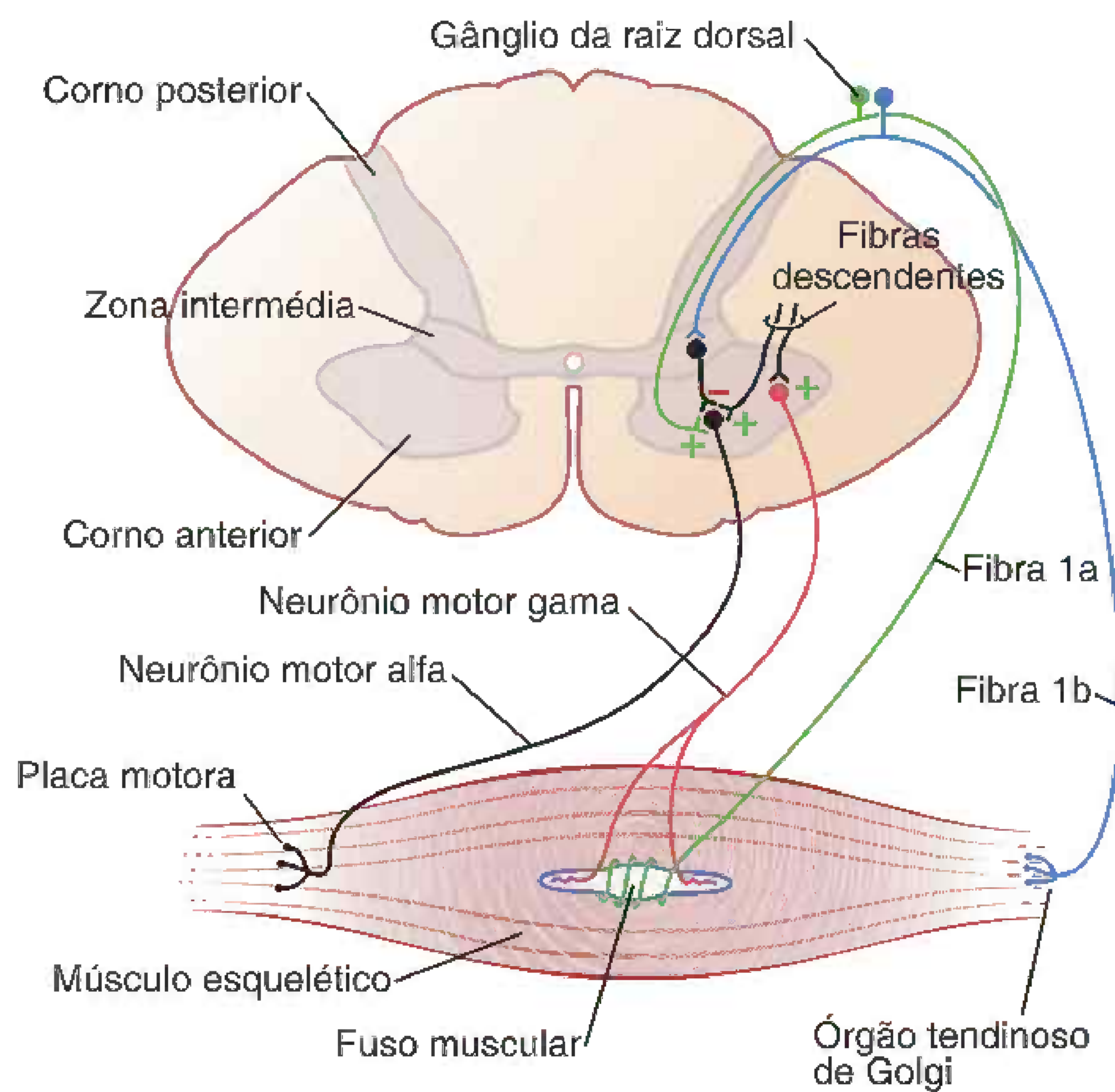



**Figura 54-2** Fibras sensoriais periféricas e os neurônios motores anteriores que inervam os músculos esqueléticos.

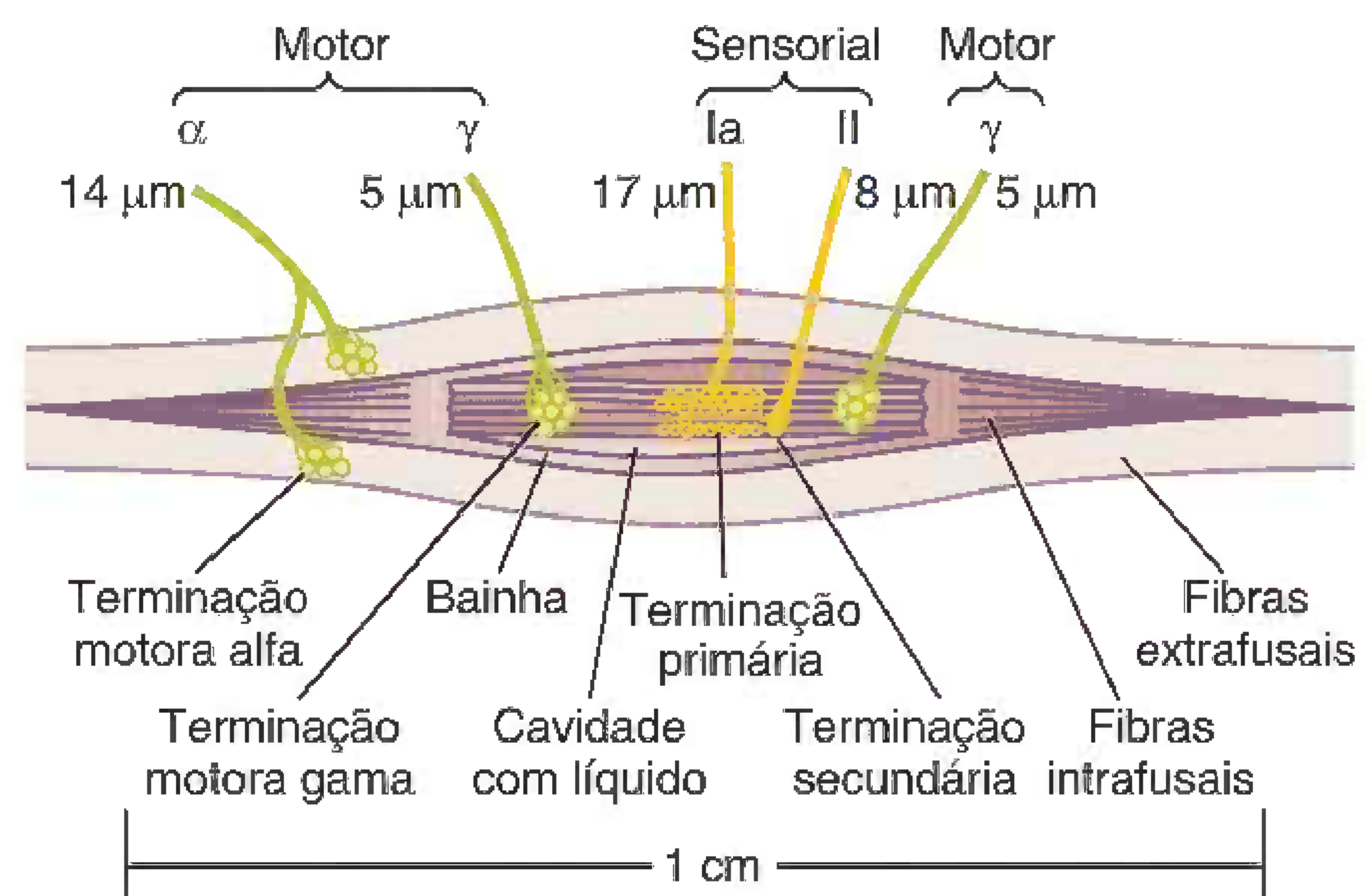



**Figura 54-3** Fuso muscular, mostrando sua relação com as grandes fibras musculares esqueléticas extrafusais. Note, também, as inervações motora e sensorial do fuso muscular.

origem às fibras nervosas que deixam a medula pelas raízes ventrais e inervam, diretamente, as fibras musculares esqueléticas. Os neurônios são de dois tipos: *neurônios motores alfa* e *neurônios motores gama*.

**Neurônios Motores Alfa.** Os neurônios motores alfa dão origem às fibras nervosas motoras grandes do tipo A alfa (Aα) com, aproximadamente, 14 micrômetros de diâmetro; essas fibras se ramificam várias vezes após chegarem ao músculo e inervam as grandes fibras musculares esqueléticas. A estimulação de uma só fibra nervosa alfa excita de três a centenas de fibras musculares esqueléticas, e a esse conjunto dá-se o nome *unidade motora*. A transmissão de impulsos nervosos para os músculos esqueléticos e sua estimulação, para unidades motoras musculares, foram discutidas nos Capítulos 6 e 7.

**Neurônios Motores Gama.** Ao lado dos neurônios motores alfa, que promovem a contração das fibras musculares esqueléticas, estão os *neurônios motores gama*, com, aproximadamente, metade do tamanho dos primeiros, e que se localizam nos cornos anteriores da medula espinhal. Esses neurônios motores gama transmitem impulsos por fibras nervosas motoras muito menos calibrosas do tipo A gama (Aγ) com, aproximadamente, 5 micrômetros de diâmetro, que inervam as pequenas fibras musculares esqueléticas especiais, chamadas *fibras intrafusais*, mostradas nas Figuras 54-2 e 54-3. Essas fibras constituem o centro do *fuso muscular*, que auxilia no controle do "tônus" muscular básico, como discutido, a seguir, neste capítulo.

**Interneurônios.** Os interneurônios estão presentes em todas as áreas da substância cinzenta medular — nos cornos dorsais, nos cornos anteriores, e nas áreas intermediárias entre eles, como mostrado na Figura 54-1. Essas células são, aproximadamente, 30 vezes mais numerosas do que os neurônios motores anteriores. Elas são pequenas e muito excitáveis, exibindo, frequentemente, atividade espontânea e sendo capaz de disparar tão rapidamente quanto 1.500 vezes por segundo. Elas apresentam muitas interconexões entre si e muitas delas fazem sinapse, diretamente, com os neurônios motores anteriores, como mostrado na Figura 54-1. As conexões entre os interneurônios e os neurônios motores anteriores são responsáveis pela maioria das funções integrativas da medula espinhal, como será discutido no restante deste capítulo.

Essencialmente, todos os diferentes tipos de circuitos neuronais, descritos no Capítulo 46, são encontrados no conjunto dos interneurônios das células da medula espinhal, incluindo *divergência*, *convergência*, *descargas repetitivas* e outros tipos de circuitos. Neste capítulo, examinamos as muitas aplicações desses diferentes circuitos na realização dos atos reflexos específicos pela medula espinhal.

Somente poucos sinais sensoriais aferentes, provenientes dos nervos espinhais ou sinais do encéfalo, terminam, diretamente, sobre os neurônios motores anteriores. Em vez disso, quase todos esses sinais são transmitidos, primeiro, para os interneurônios, onde são adequadamente processados. Assim, na Figura 54-1, está representado o trato corticoespinhal, proveniente do encéfalo, terminando, quase exclusivamente, sobre os interneurônios espinhais, onde os sinais desse trato são combinados com sinais de outros tratos espinhais ou de nervos espinhais antes de, por fim, convergir sobre os neurônios motores anteriores para controlar a função muscular.

**As Células de Renshaw Transmitem Sinais Inibitórios para os Neurônios Motores Circunjacentes.** Também localizado nos cornos anteriores da medula espinhal, em íntima associação com os neurônios motores, encontra-se grande número de neurônios pequenos, chamados *células de Renshaw*. Nas proximidades do corpo celular, saem ramos colaterais dos

axônios dos neurônios motores anteriores, que se projetam para as células de Renshaw. Essas são *células inibitórias* que transmitem sinais inibitórios para os neurônios motores circunjacentes. Assim, a estimulação de cada neurônio motor tende a inibir os neurônios motores adjacentes, efeito que é chamado *inibição lateral*. Esse efeito é importante pelo motivo principal, descrito a seguir: o sistema motor usa essa inibição lateral para focalizar, ou ressaltar, seus sinais, da mesma forma como os sistemas sensoriais utilizam esse mesmo princípio para possibilitar a transmissão não atenuada do sinal primário, na direção desejada, enquanto suprime a tendência dos sinais se espalharem lateralmente.

#### Conexões Multissegmentares de Nível da Medula Espinhal para Outros Níveis — Fibras Proprioespinhais

Mais da metade das fibras nervosas ascendentes e descendentes, na medula espinhal, são *fibras proprioespinhais*. Essas fibras trafegam de um segmento a outro da medula. Além disso, as fibras sensoriais entram na medula pelas raízes posteriores, bifurcam-se e enviam ramificações ascendentes e descendentes para a medula espinhal; algumas dessas ramificações transmitem sinais para apenas um ou dois segmentos, enquanto outras transmitem sinais para muitos segmentos. Essas fibras proprioespinhais ascendentes e descendentes são as vias utilizadas nos reflexos multissegmentares, descritos, mais adiante, neste capítulo, incluindo os reflexos que coordenam os movimentos simultâneos dos membros superiores e inferiores.

## Receptores Sensoriais Musculares — Fusos Musculares e Órgãos Tendinosos de Golgi — E suas Funções no Controle Muscular

O controle adequado da função muscular requer, não apenas a excitação do músculo pelos neurônios motores anteriores da medula espinhal, mas também o *feedback* contínuo da informação sensorial de cada músculo para a medula espinhal, indicando o estado funcional do músculo a cada instante, isto é, qual é o comprimento do músculo, qual é a tensão instantânea, e qual é a velocidade de variação de seu comprimento ou tensão? Para fornecer essas informações, os músculos e seus tendões são supridos, abundantemente, com dois tipos especiais de receptores sensoriais: (1) os *fusos musculares* (Fig. 54-2), distribuídos no ventre do músculo, enviando informações para o sistema nervoso sobre o comprimento do músculo ou a velocidade de variação do seu comprimento, e (2) os *órgãos tendinosos de Golgi* (Figs. 54-2 e 54-8), localizados nos tendões musculares e transmitem informação sobre a tensão do tendão ou a velocidade de alteração da tensão do músculo.

Os sinais desses dois receptores são inteira ou quase inteiramente direcionados para o controle intrínseco do músculo. Eles operam, de forma quase completa, em nível subconsciente. Mesmo assim, eles transmitem enorme quantidade de informação, não somente, para a medula espinhal, mas também para o cerebelo e mesmo para o córtex cerebral, auxiliando cada uma dessas regiões do sistema nervoso no controle da contração muscular.

### Função Receptora do Fuso Muscular

**Inervação Motora e Estrutura do Fuso Muscular.** A organização do fuso muscular é mostrada na Figura 54-3. Cada fuso tem de 3 a 10 milímetros de comprimento. É constituído por três a 12 *fibras intrafusais* muito delgadas que são pontiagudas em suas extremidades e ligadas ao glicocálice das fibras grandes e circunjacentes musculares esqueléticas *extrafusais*.

Cada fibra muscular intrafusal é a fibra muscular esquelética muito pequena. Entretanto, a região central de cada uma dessas fibras — isto é, a área mediana entre as duas extremidades — tem quase ou nunca filamentos de actina e miosina. Portanto, essa porção central não se contrai, quando as extremidades se contraem. Em vez disso, ela funciona como receptor sensorial, como descrito adiante. As porções terminais que se contraem são excitadas pelas pequenas *fibras nervosas motoras gama* que se originam dos pequenos neurônios motores tipo A gama, localizados no corno anterior da medula espinhal, como descrito acima. Essas fibras nervosas motoras gama são, também, chamadas *fibras eferentes gama*, em contraposição às grandes *fibras eferentes alfa* (fibras nervosas tipo A alfa) que inervam os músculos esqueléticos extrafusais.

**Inervação Sensorial do Fuso Muscular.** A porção receptora do fuso muscular é a porção central. Nessa região, as fibras musculares intrafusais não apresentam os elementos contráteis actina e miosina. Como mostrado na Figura 54-3 e, em mais detalhes, na Figura 54-4, as fibras sensoriais se originam nessa região. Elas são estimuladas pelo estiramento da região central do fuso. Pode-se observar facilmente que o receptor do fuso muscular pode ser excitado de duas maneiras:

1. Com o aumento do comprimento do músculo, ocorre o estiramento da região central do fuso e, portanto, excita o receptor.
2. Mesmo que o comprimento do músculo não se altere, a contração das regiões terminais das fibras intrafusais do fuso provocam o estiramento da região central do fuso e, portanto, excitam o receptor.

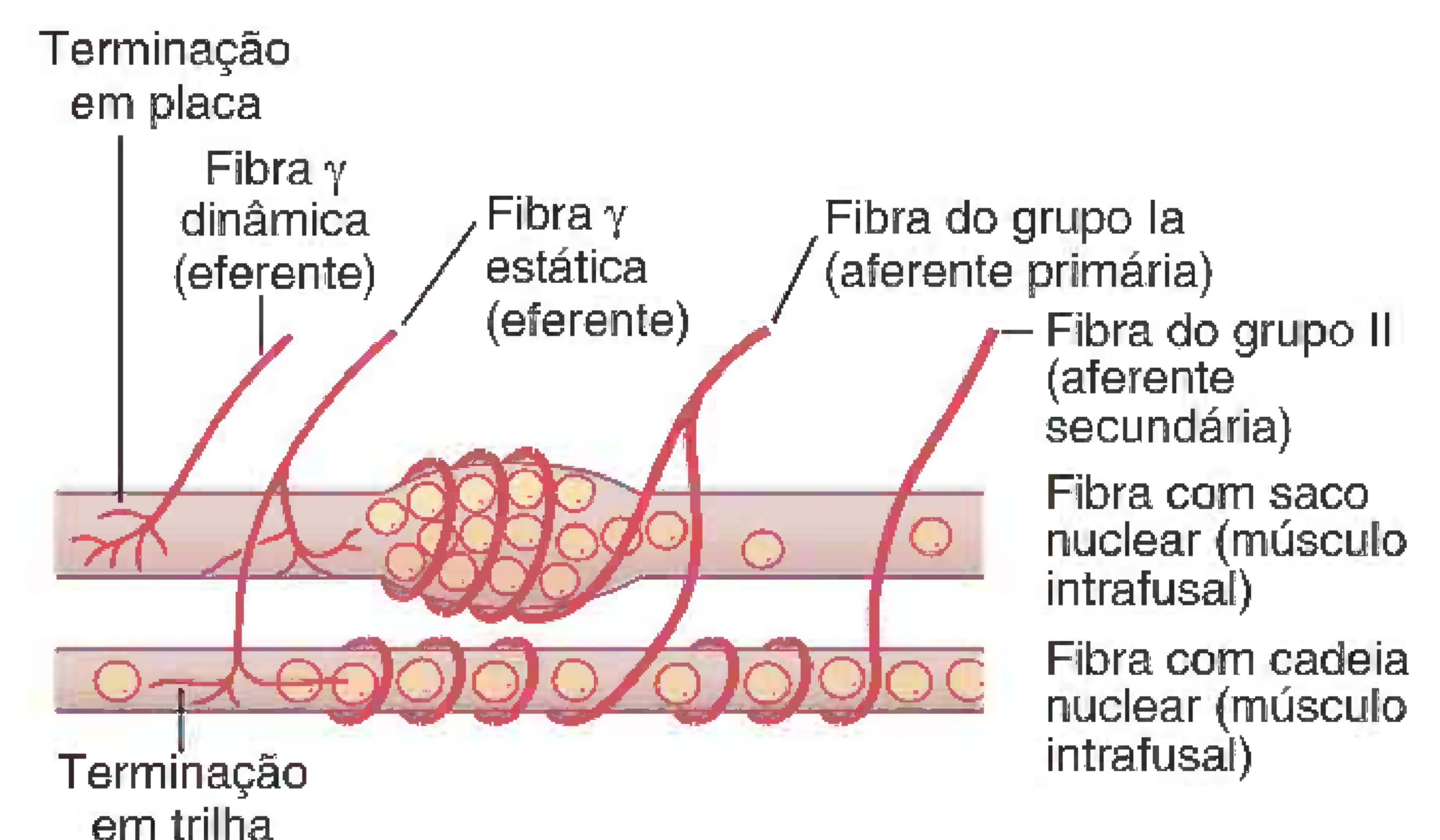



**Figura 54-4** Detalhes das conexões neurais das fibras dos fusos musculares com saco nuclear e cadeia nuclear. (Modificada de Stein RB: Peripheral control of movement. Physiol Rev 54:225, 1974.)

São encontrados dois tipos de terminações sensoriais nessa região central do fuso muscular. São as *terminações ou receptores primários* e as *terminações ou receptores secundários.*

**Receptores Primários.** No centro da área receptora, grande fibra nervosa sensorial envolve a parte central de cada fibra intrafusal, formando a chamada *terminação* ou *receptor primário* ou *receptor anulospiral.* Essa fibra nervosa é do tipo Ia com, aproximadamente, 17 micrômetros de diâmetro, e transmite sinais sensoriais para a medula espinhal na velocidade de 70 a 120 m/s, tão rápida como qualquer outro tipo de fibra nervosa encontrada em nosso corpo.

**Receptores Secundários.** Em geral, fibra nervosa sensorial menor, algumas vezes são duas fibras — fibras tipo II com diâmetro médio de 8 micrômetros — inerva a região receptora em um ou em ambos os lados da terminação primária, como mostrado nas Figuras 54-3 e 54-4. Essa terminação sensorial é chamada *terminação* ou *receptor secundário*; às vezes, ela envolve as fibras intrafusais do mesmo modo que as fibras tipo Ia, mas em geral ela se espalha como os ramos de um arbusto.

**Divisão das Fibras Intrafusais em Fibras com Cadeia Nuclear e Fibras com Saco Nuclear — Respostas Estáticas e Dinâmicas do Fuso Muscular.** Existem também dois tipos de fibras intrafusais no fuso muscular: (1) *fibras musculares com saco nuclear* (de uma a três em cada fuso), onde muitos núcleos da fibra muscular estão reunidos em "sacos" expandidos na região central da área receptora, como mostrado pelas fibras na parte superior da Figura 54-4 e (2) *fibras com cadeia nuclear* (de três a nove), que têm metade do diâmetro e metade do comprimento das fibras com saco nuclear e têm os núcleos alinhados em cadeia pela área receptora, como mostrado pelas fibras na parte inferior da figura. As terminações nervosas sensoriais primárias (fibra sensorial de 17 micrômetros) são excitadas, tanto pelas fibras intrafusais com saco nuclear quanto pelas fibras com cadeia nuclear. Ao contrário, as terminações secundárias (fibra sensorial de 8 micrômetros) são, em geral, excitadas somente pelas fibras com cadeia nuclear. Essas relações estão apresentadas na Figura 54-4.

**Resposta das Terminações Primárias e Secundárias ao Comprimento do Receptor — Resposta "Estática".** Quando a região receptora do fuso muscular é estirada *lentamente*, o número de impulsos, transmitidos pelas duas terminações, primária e secundária, aumenta quase em proporção direta em relação ao grau de estiramento, e as terminações continuam a transmitir esses impulsos por vários minutos. Esse efeito é chamado *resposta estática* dos receptores do fuso, significando, simplesmente, que ambas as terminações, primária e secundária, continuam a transmitir seus sinais por, no mínimo, vários minutos, se o fuso muscular permanecer estirado.

**Resposta da Terminação Primária (mas Não da Terminação Secundária) à Velocidade de Mudança do Comprimento do Receptor — Resposta "Dinâmica".** Quando o comprimento do fuso aumenta rapidamente, a terminação primária (mas não a terminação secundária) é fortemente estimulada. Esse estímulo da terminação primária é chamado *resposta dinâmica*, o que significa que a terminação primária responde, muito ativamente, à rápida *velocidade de alteração* do comprimento do fuso. Mesmo quando o comprimento do fuso aumenta somente por fração de micrômetro por, apenas, fração de segundo, o receptor primário transmite enorme quantidade de impulsos em excesso para as grandes fibras sensoriais de 17 micrômetros, *mas somente enquanto o comprimento está realmente aumentando.* Tão logo o comprimento pare de aumentar, essa frequência de descarga de impulsos extra retorna para o nível muito menor da resposta estática que ainda está presente no sinal.

Ao contrário, quando o fuso encurta, ocorrem sinais sensoriais exatamente opostos. Assim, as terminações primárias enviam sinais, bastante intensos, positivos ou negativos, para a medula espinhal, para informá-la de qualquer alteração no comprimento do fuso muscular.

**Controle da Intensidade das Respostas Estática e Dinâmica pelos Neurônios Motores Gama.** Os neurônios motores gama que inervam os fusos musculares, podem ser divididos em dois tipos: *gama-dinâmico (gama-d)* e *gama-estático (gama-e).* O primeiro excita, em sua maioria, as fibras intrafusais com saco nuclear, e o segundo excita, principalmente, as fibras intrafusais com cadeia nuclear. Quando as fibras gama-d excitam as fibras com saco nuclear, a resposta dinâmica do fuso muscular fica muito aumentada, enquanto a resposta estática só é dificilmente afetada. Ao contrário, a estimulação das fibras gama-e, que excitam as fibras com cadeia nuclear, aumenta a resposta estática, enquanto tem pouca influência sobre a resposta dinâmica. Os parágrafos subsequentes mostram que esses dois tipos de respostas dos fusos musculares são importantes nos diferentes tipos de controle muscular.

**Descarga Contínua dos Fusos Musculares Sob Condições Normais.** Nas condições normais, em particular, quando ocorre algum grau de excitação gama, os fusos musculares emitem impulsos nervosos sensoriais continuamente. O estiramento dos fusos musculares aumenta a frequência dos disparos, enquanto o encurtamento do fuso reduz essa frequência. Assim, os fusos podem enviar, para a medula espinhal, tanto *sinais positivos* — isto é, quantidades aumentadas de impulsos, indicando o estiramento do músculo — quanto *sinais negativos* — quantidades abaixo do normal de impulsos, indicando que o músculo não está estirado.

## Reflexo de Estiramento Muscular

A manifestação mais simples da função do fuso muscular é o *reflexo de estiramento muscular.* Sempre que um

músculo é rapidamente estendido, a excitação dos fusos causa a contração reflexa das fibras musculares esqueléticas grandes (extrafusais) do próprio músculo estirado e, também, dos músculos sinérgicos estreitamente relacionados.

**Circuitos Neuronais do Reflexo de Estiramento.** A Figura 54-5 demonstra o circuito básico do reflexo de estiramento do fuso muscular, mostrando fibra nervosa proprioceptiva tipo Ia originando-se em fuso muscular e entrando pela raiz dorsal da medula espinhal. Ramificação desta fibra, então, segue para o corno anterior da substância cinzenta da medula, fazendo sinapse diretamente com os neurônios motores anteriores que enviam fibras nervosas motoras para o mesmo músculo, de onde as fibras do fuso muscular se originaram. Assim, essa é uma *via monossináptica* que possibilita que o sinal reflexo retorne ao músculo, com o menor atraso possível, após a excitação do fuso. A maioria das fibras tipo II do fuso muscular termina em interneurônios múltiplos, na substância cinzenta da medula espinhal, e eles transmitem sinais, com retardo, para os neurônios motores anteriores, ou se prestam a outras funções.

**Reflexo de Estiramento Dinâmico e Reflexos de Estiramento Estático.** O reflexo de estiramento pode ser dividido em dois componentes: o reflexo de estiramento dinâmico e o reflexo de estiramento estático. O *reflexo de estiramento dinâmico* é provocado por sinal dinâmico potente, transmitido pelas terminações sensoriais primárias dos fusos musculares, causados pelo estiramento ou encurtamento rápidos. Isto é, quando o músculo é rapidamente estirado ou encurtado, forte sinal é transmitido para a medula espinhal; isso produz contração reflexa forte e instantânea (ou redução da contração) do mesmo músculo no qual o sinal teve origem. Assim, *o reflexo se opõe às alterações rápidas do comprimento do músculo*.

O reflexo de estiramento dinâmico termina em fração de segundo, após o músculo ter sido estendido (ou encurtado) para seu novo comprimento, mas então o *reflexo de estiramento estático*, mais fraco, continua por período prolongado. Esse reflexo é provocado pelos sinais contínuos dos receptores estáticos, transmitidos por ambas as terminações, primária e secundária. A importância desse reflexo de estiramento estático reside no fato de ele manter o grau de contração muscular razoavelmente constante, exceto quando o sistema nervoso da pessoa determina que seja diferente.

### Função de "Amortecimento" dos Reflexos de Estiramento Dinâmico e Estático

Uma função especialmente importante do reflexo de estiramento é a sua capacidade de impedir oscilações ou sacudidas nos movimentos do corpo. Essa é função de *amortecimento* ou alisamento, como explicado no parágrafo seguinte.

**Mecanismos de Amortecimento no Alisamento da Contração Muscular.** Os sinais da medula espinhal são transmitidos para o músculo, em geral, em forma não uniforme, aumentando em intensidade em poucos milissegundos e, em seguida, diminuindo em intensidade e, então, mudando para outro nível de intensidade, e assim por diante. Quando o sistema do fuso muscular não está funcionando satisfatoriamente, a contração muscular é brusca, durante o curso de tal sinal. Esse efeito está demonstrado na Figura 54-6. Na curva A, o reflexo do fuso muscular do músculo excitado está intacto. Note que a contração é relativamente suave, mesmo que o nervo motor que inerva o músculo seja excitado na baixa frequência de apenas oito sinais por segundo. A curva B ilustra o mesmo experimento em animal cujos nervos sensoriais do fuso muscular foram seccionados 3 meses antes. Note que a contração muscular não é uniforme. Assim, a curva A demonstra, graficamente, a capacidade do mecanismo de amortecimento, em suavizar as contrações mus-

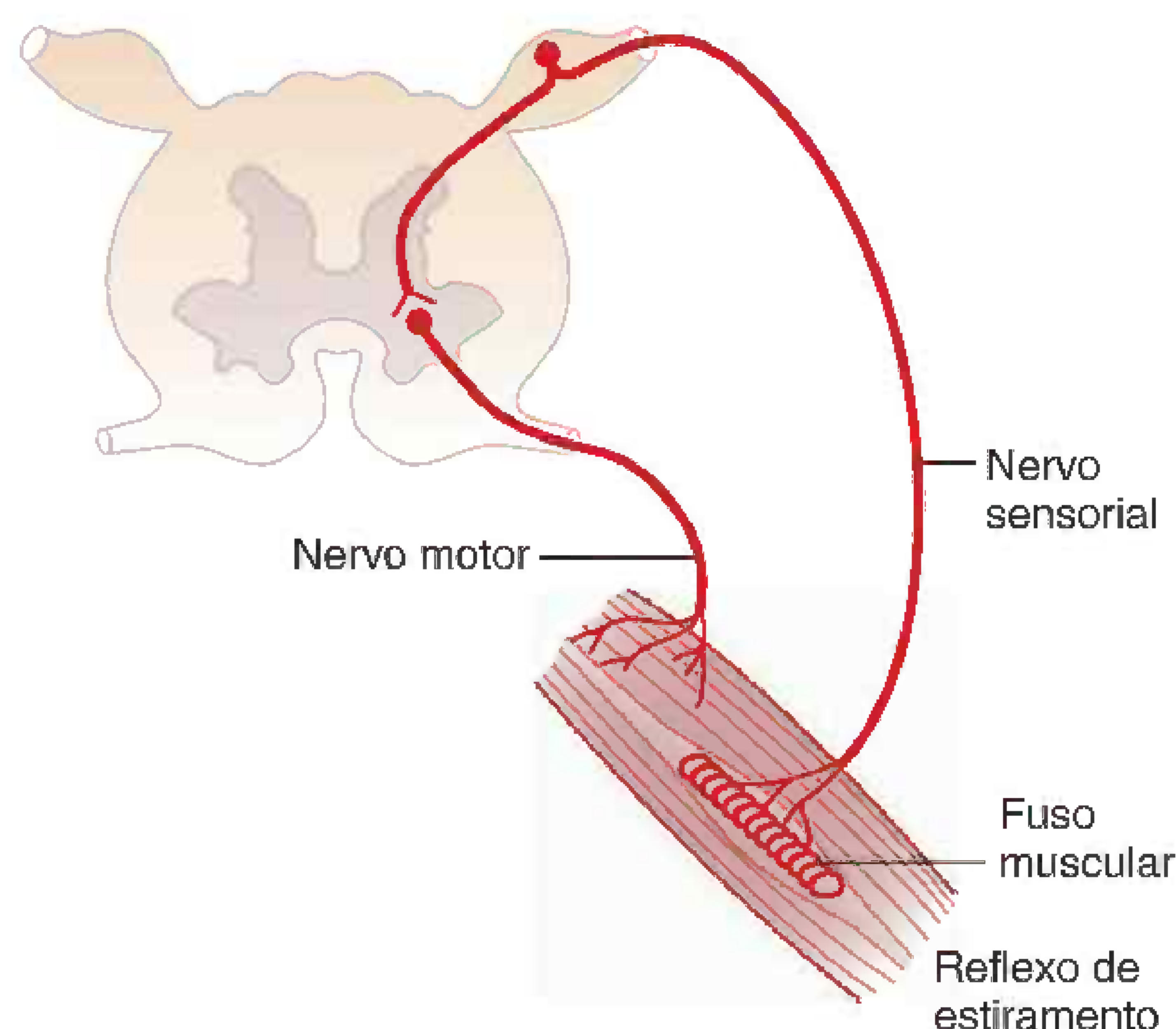



**Figura 54-5** Circuito neuronal do reflexo de estiramento.

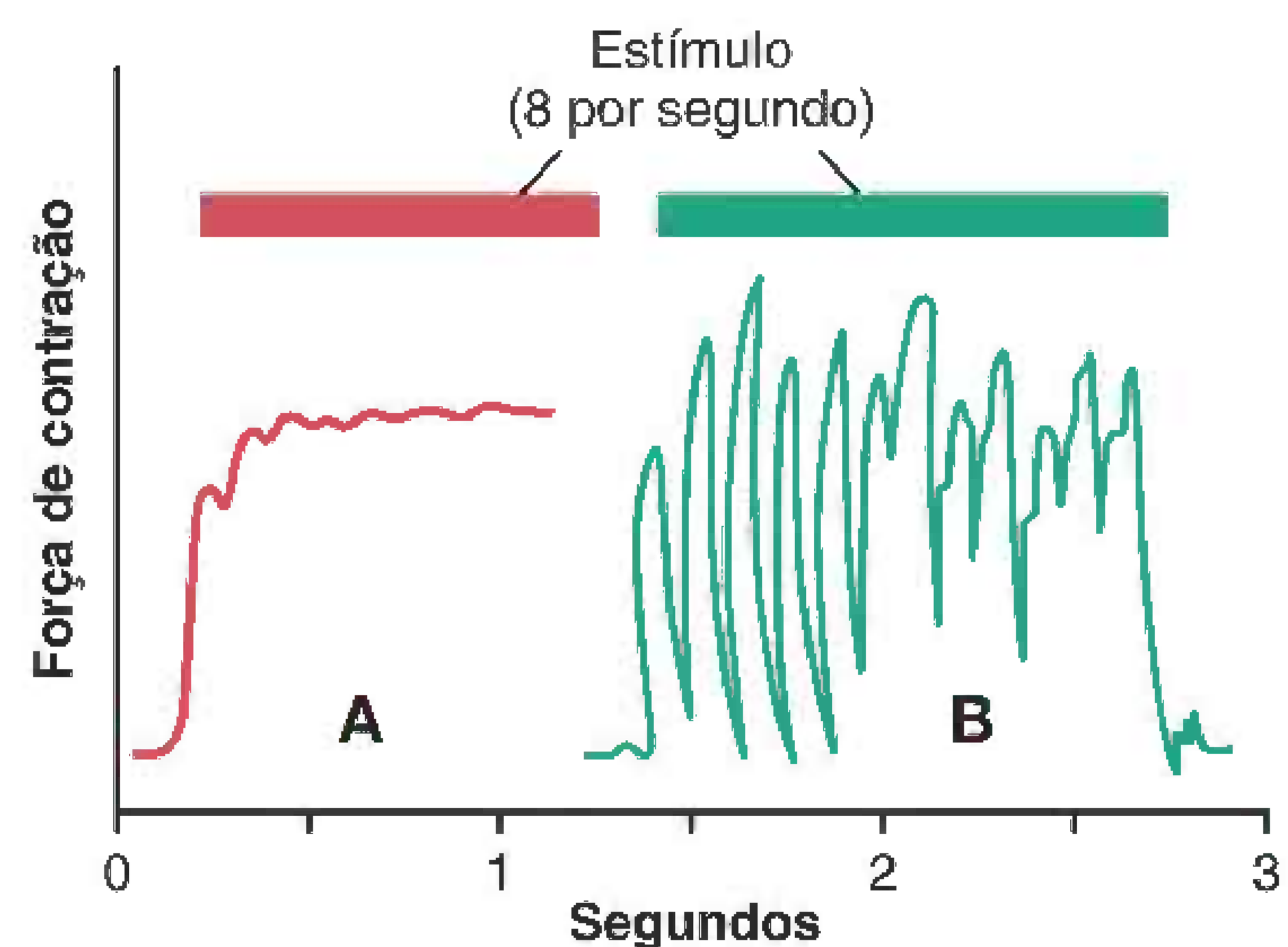



**Figura 54-6** Contração muscular provocada por sinal da medula espinhal sob duas condições: *curva A*, no músculo normal, e *curva B*, em músculo cujos fusos musculares foram desnervados pela secção das raízes posteriores da medula espinhal há 82 dias. Note o efeito uniformizador do reflexo do fuso muscular na *curva A*. (Modificada de Creed RS, et al: Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932.)

culares, mesmo que os sinais aferentes primários, para o sistema motor, possam ser, eles mesmos, bruscos. Esse efeito pode ser chamado, também, de função de *tirar a média do sinal* do reflexo do fuso muscular.

## Função do Fuso Muscular na Atividade Motora Voluntária

Para entender a importância do sistema eferente gama, deve-se reconhecer que 31% de todas as fibras nervosas motoras para o músculo são finas fibras motoras eferentes do tipo A gama, em vez de fibras motoras tipo A alfa. Sempre que os sinais são transmitidos, do córtex motor ou de qualquer outra área do encéfalo, para os neurônios motores alfa, na maioria das vezes, os neurônios motores gama são estimulados simultaneamente, efeito chamado *coativação* dos neurônios motores alfa e gama. Isso faz com que tanto as fibras musculoesqueléticas extrafusais como as fibras musculoesqueléticas intrafusais do fuso muscular se contraiam ao mesmo tempo.

O propósito de contrair as fibras musculares intrafusais ao mesmo tempo que as fibras musculoesqueléticas extrafusais são dois: primeiro, para impedir a alteração do comprimento da porção receptora do fuso muscular, durante o curso de contração muscular. Portanto, a coativação impede que o reflexo do fuso muscular se oponha à contração muscular. Segundo, para manter adequada a função de amortecimento do fuso muscular, independente de qualquer alteração no comprimento do músculo. Por exemplo, se o fuso muscular não contraísse e relaxasse, junto com as fibras musculares extrafusais, a porção receptora do fuso poderia, algumas vezes, ficar flácida e, em outras, superestirada, e, em nenhuma das condições, operando sob condições ideais para a função do fuso.

## Áreas Encefálicas Envolvidas no Controle do Sistema Motor Gama

O sistema eferente gama é estimulado, de modo específico, por sinais provenientes da *região facilitatória bulborreticular* do tronco cerebral e, secundariamente, por impulsos transmitidos para a área bulborreticular do (1) *cerebelo*, (2) *gânglios da base* e (3) *córtex cerebral*.

Pouco se sabe sobre os mecanismos precisos de controle do sistema eferente gama. Entretanto, como a área facilitatória bulborreticular está, particularmente, relacionada às contrações antigravitacionais, e como os músculos antigravitacionais têm densidade especialmente alta de fusos musculares, é dada ênfase à importância do mecanismo eferente gama, no amortecimento dos movimentos de diferentes partes do corpo, durante a caminhada e a corrida.

## Sistema do Fuso Muscular Estabiliza a Posição do Corpo Durante uma Ação Tensa

Uma das funções mais importantes do sistema do fuso muscular é a de estabilizar a posição do corpo, durante qualquer ação motora tensa. Para isso, a região facilitatória bulborreticular e as áreas relacionadas do tronco cerebral transmitem sinais excitatórios pelas fibras nervosas gama para as fibras musculares intrafusais dos fusos musculares. Isso encurta as terminações dos fusos e estira as regiões receptoras centrais, aumentando, assim, seu sinal de saída. Entretanto, se os fusos de ambos os lados de cada articulação são ativados ao mesmo tempo, a excitação reflexa dos músculos esqueléticos de ambos os lados da articulação também aumenta, produzindo músculos tensos e firmes, opostos em cada lado da articulação. O resultado final é que a posição da articulação fica fortemente estabilizada, e qualquer força que tenda a mover a articulação de sua posição atual é antagonizada pelos reflexos de estiramento, altamente sensibilizados, que operam em ambos os lados da articulação.

Em qualquer momento que a pessoa necessite realizar função muscular que requeira posicionamento extremamente delicado e exato, a excitação dos fusos musculares apropriados, pelos sinais provenientes da região facilitatória bulborreticular do tronco cerebral, estabiliza as posições das principais articulações. Isso auxilia, bastante, na realização dos movimentos voluntários detalhados adicionais (dos dedos ou de outras partes do corpo), necessários para os procedimentos motores complexos.

**Aplicações Clínicas do Reflexo de Estiramento**

Quase todas as vezes que o médico faz exame físico do paciente, ele provoca reflexos de estiramento múltiplos. O objetivo é determinar quanto de excitação basal, ou "tônus", o encéfalo está enviando para a medula espinhal. Esse reflexo é provocado como descrito a seguir.

**Reflexo Patelar e Outros Abalos Musculares Podem Ser Usados para Avaliar a Sensibilidade dos Reflexos de Estiramento.** Clinicamente, o método usado para determinar a sensibilidade dos reflexos de estiramento é provocar o reflexo patelar e outros abalos musculares. O reflexo patelar pode ser induzido pela percussão do tendão patelar com martelo de reflexo; isso, instantaneamente, estira o músculo quadríceps e ativa o *reflexo de estiramento dinâmico*, que faz com que a perna "se lance" para a frente. A parte superior da Figura 54-7 mostra miograma do músculo quadríceps registrado durante um reflexo patelar.

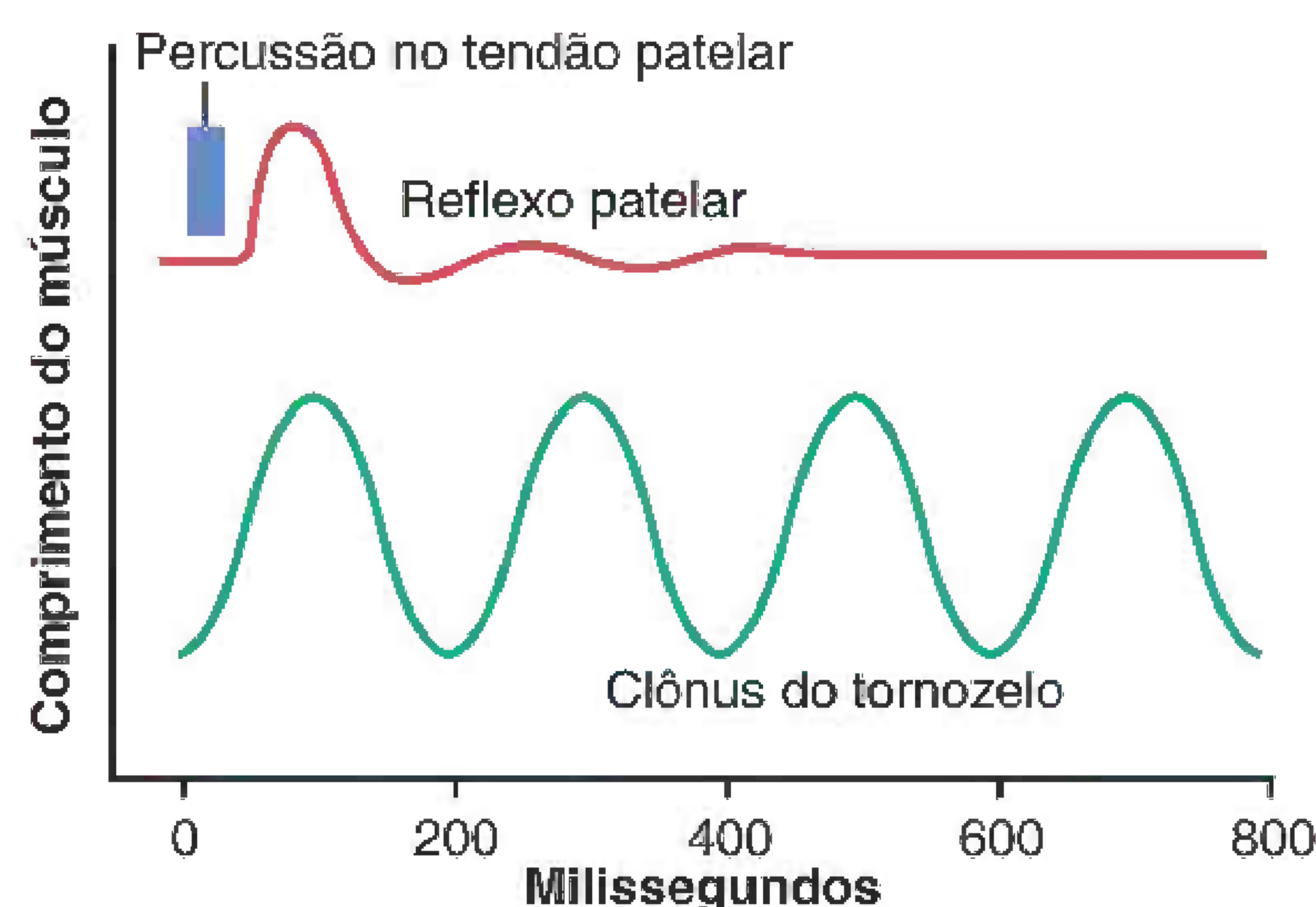



**Figura 54-7** Miogramas registrados no músculo quadríceps, durante a indução do reflexo patelar (*acima*) e do músculo gastrocnêmio, durante clônus do tornozelo (*abaixo*).

Reflexos semelhantes podem ser obtidos de quase todos os músculos do corpo, percutindo-se o tendão ou o ventre do próprio músculo. Em outras palavras, o estiramento rápido do fuso muscular é tudo que se necessita para induzir o reflexo de estiramento dinâmico.

Os abalos musculares são usados, pelos neurologistas, para avaliar o grau de facilitação dos centros da medula espinhal. Quando grande quantidade de impulsos facilitatórios está sendo transmitida de regiões superiores do sistema nervoso central para a medula, os abalos musculares, resultantes dos reflexos pesquisados, são muito exagerados. Ao contrário, se os impulsos facilitatórios estão deprimidos ou abolidos, os abalos musculares estarão, consideravelmente, enfraquecidos ou ausentes. Esses reflexos são mais utilizados para a determinação da presença ou ausência de espasticidade muscular, causada por lesões das áreas motoras encefálicas ou por doenças que excitam a área facilitatória bulborreticular do tronco cerebral. Habitualmente, grandes *lesões nas áreas motoras corticais*, mas não nas áreas inferiores de controle motor (especialmente lesões provocadas por derrames ou tumores cerebrais), provocam reflexos de estiramento musculares muito exagerados, nos músculos do lado oposto do corpo.

**Clônus — Oscilações dos Abalos Musculares.** Em certas condições, os abalos musculares podem oscilar, fenômeno chamado *clônus* muscular (veja miograma inferior na Fig. 54-7). A oscilação pode ser, particularmente, bem explicada em relação ao clônus do tornozelo, como descrito a seguir.

Se a pessoa está de pé, na ponta dos dedos, e cai rapidamente para a frente, estirando os músculos gastrocnêmicos, são gerados impulsos para o reflexo de estiramento, que são transmitidos dos fusos musculares para a medula espinhal. Estes impulsos excitam, reflexamente, o músculo estirado que levanta o corpo novamente. Após fração de segundos, a contração reflexa do músculo se extingue e o corpo volta a cair, estirando, assim, os fusos pela segunda vez. Novamente, reflexo de estiramento dinâmico levanta o corpo, mas este também se extingue após fração de segundos, e o corpo cai mais uma vez, iniciando um novo ciclo. Desse modo, o reflexo de estiramento do músculo gastrocnêmio continua a oscilar geralmente por longos períodos; isso é o clônus.

O clônus em geral ocorre apenas quando o reflexo de estiramento está muito sensibilizado pelos impulsos facilitatórios provenientes do cérebro. Por exemplo, no animal descerebrado, em quem os reflexos de estiramento estão muito facilitados, o clônus se desenvolve rapidamente. Para determinar o grau de facilitação da medula espinhal, os neurologistas testam os pacientes quanto ao estado de clônus, estirando, rapidamente, um músculo e aplicando força de estiramento constante a ele. Se ocorrer o clônus, é certo que o grau de facilitação está alto.

## Reflexo Tendinoso de Golgi

**O Órgão Tendinoso de Golgi Auxilia no Controle da Tensão Muscular.** O órgão tendinoso de Golgi, mostrado na Figura 54-8, é receptor sensorial encapsulado, pelo qual passam fibras tendinosas musculares. Aproximadamente 10 a 15 fibras musculares estão, em geral, conectadas a cada órgão tendinoso de Golgi, e o órgão é estimulado quando esse pequeno feixe de fibras musculares é "tensionado" pela contração ou pelo estiramento do músculo. Assim, a principal diferença entre a excitação do órgão tendinoso de Golgi e a do fuso muscular é que o *fuso detecta o comprimento do músculo e as alterações no comprimento do músculo, enquanto o órgão tendinoso detecta a tensão do músculo* refletida no próprio tendão.

O órgão tendinoso, como o receptor primário do fuso muscular, tem tanto *resposta dinâmica* como *resposta estática*, reagindo, intensamente, quando a tensão no músculo aumenta com rapidez (resposta dinâmica), mas diminuindo em fração de segundos para nível mais inferior de disparo de estado de repouso, que é quase, diretamente, proporcional à tensão sobre o músculo (resposta estática). Assim, os órgãos tendinosos de Golgi informam, de forma instantânea, o sistema nervoso sobre o grau de tensão de cada pequeno segmento de cada músculo.

**Transmissão de Impulsos do Órgão Tendinoso para o Sistema Nervoso Central.** Os sinais do órgão tendinoso são transmitidos através de fibras nervosas tipo Ib, de condução rápida e grande diâmetro de cerca de 16 micrômetros, apenas ligeiramente menores que as das terminações primárias do fuso muscular. Essas fibras, como as das terminações primárias do fuso, transmitem sinais para áreas da medula espinhal, e também, após fazer sinapse no corno dorsal da medula espinhal, por vias de fibras longas, tais como os tratos espinocerebelares, para o cerebelo, e, por outros tratos, para o córtex cerebral. O sinal local da medula espinhal excita interneurônio *inibitório* único que inibe o neurônio motor anterior. Esse circuito local inibe, diretamente, o próprio músculo, sem afetar os músculos adjacentes. A relação entre os sinais para o encéfalo e a função do cerebelo e outras partes do encéfalo, no controle muscular, é discutida no Capítulo 56.

### Natureza Inibitória do Reflexo Tendinoso e Sua Importância

Quando os órgãos tendinosos de Golgi do tendão muscular são estimulados por aumento da tensão no músculo

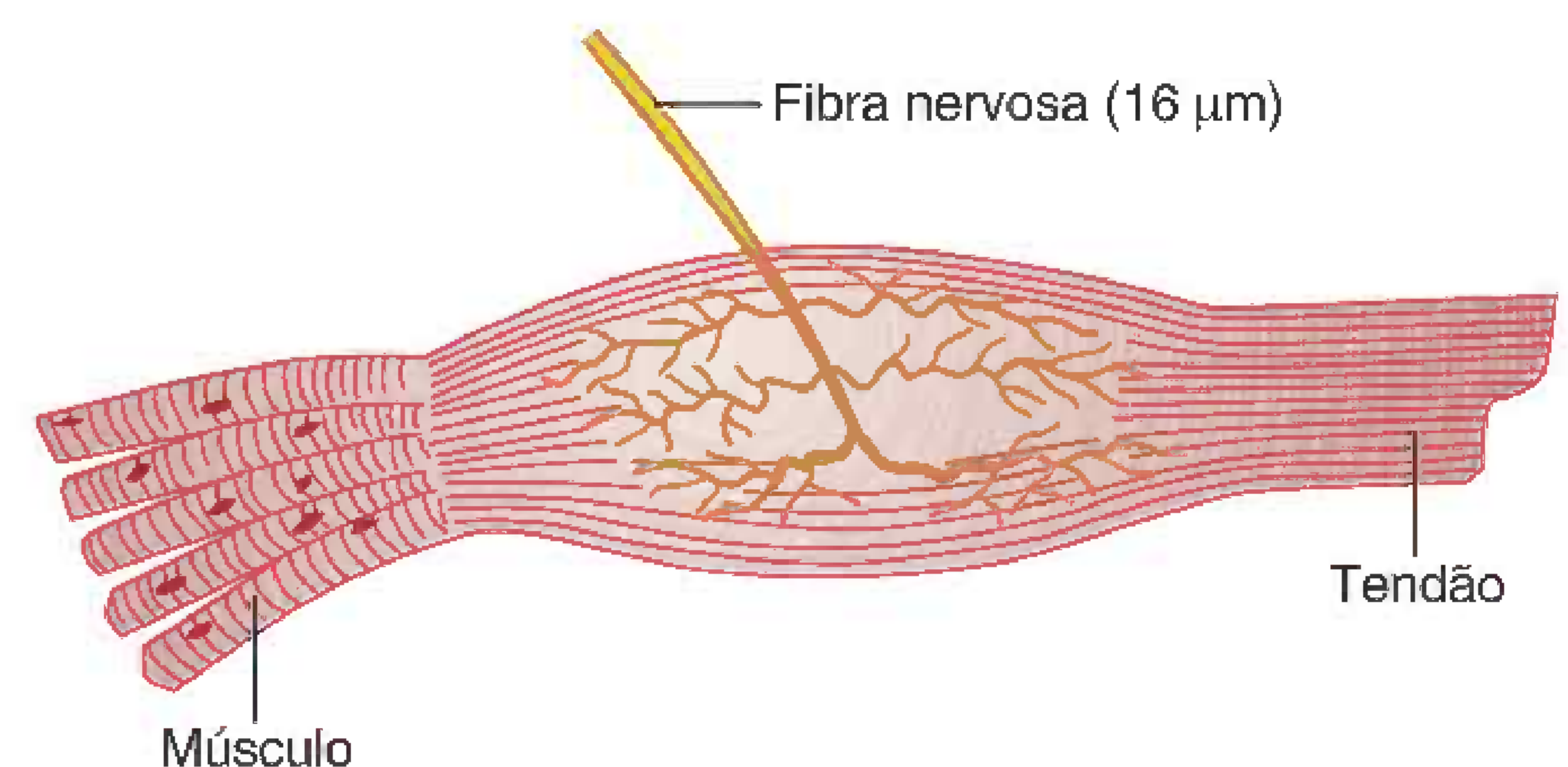



**Figura 54-8** Órgão tendinoso de Golgi.

relacionado, os sinais são transmitidos para a medula espinhal, produzindo os efeitos reflexos no respectivo músculo. Esse reflexo é inteiramente *inibitório*. Assim, esse reflexo é mecanismo de *feedback negativo* que impede o desenvolvimento de tensão excessiva do músculo.

Quando a tensão no músculo e, portanto, do tendão fica extrema, o efeito inibitório do órgão tendinoso pode ser tão grande que leva à reação rápida, na medula espinhal, que causa o relaxamento instantâneo de todo o músculo. Esse efeito é chamado *reação de alongamento*; provavelmente, é mecanismo de proteção, para prevenir o rompimento do músculo ou a separação do tendão de seus ligamentos ao osso. Sabemos, por exemplo, que estimulação elétrica direta dos músculos, no laboratório, que não pode ser antagonizada por esse reflexo negativo, pode, ocasionalmente, produzir tais efeitos destrutivos.

**Possível Função do Reflexo Tendinoso na Equalização da Força Contrátil entre as Fibras Musculares.** Outra provável função do reflexo tendinoso de Golgi é a de equalizar as forças contráteis das diversas fibras musculares. Isto é, as fibras que exercem tensão excessiva são inibidas pelo reflexo, enquanto as que exercem muito pouca tensão ficam mais excitadas, devido à ausência da inibição reflexa. Isso faz com que a carga do músculo se distribua por todas as fibras e previne a lesão em áreas isoladas do músculo, onde número pequeno de fibras poderia ficar sobrecarregado.

### Função dos Fusos Musculares e dos Órgãos Tendinosos de Golgi em Conjunto com o Controle Motor pelos Centros Encefálicos Superiores

Embora tenhamos enfatizado a função dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi, no controle da função motora, pela medula espinhal, esses dois órgãos sensoriais também informam os centros superiores de controle motor das alterações instantâneas que ocorrem nos músculos. Por exemplo, o trato espinocerebelar dorsal conduz informação instantânea dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi, diretamente, para o cerebelo, com velocidades de condução próximas de 120 m/s, a condução mais rápida verificada em qualquer lugar do encéfalo e da medula espinhal. Vias adicionais transmitem informações semelhantes para as regiões reticulares do tronco cerebral e, em menor extensão, para todas as áreas motoras do córtex cerebral. Como discutido nos Capítulos 55 e 56, a informação veiculada por esses receptores é fundamental para o controle, por *feedback*, dos sinais motores que se originam em todas essas áreas.

## Reflexo Flexor e Reflexos de Retirada

No animal espinhal ou descerebrado, quase todos os tipos de estímulos sensoriais cutâneos em um de seus membros, provavelmente, causarão a contração dos músculos flexores desse membro, com o afastamento do membro do objeto estimulador. Esse é chamado *reflexo flexor*.

O reflexo flexor, na sua forma clássica, é provocado, mais fortemente, pela estimulação das terminações para dor, tais como alfinetada, calor, ferimento e, por essa razão, ele é, também, chamado *reflexo nociceptivo* ou, simplesmente, *reflexo à dor*. A estimulação dos receptores para o tato pode, também, provocar reflexo flexor mais fraco e menos prolongado.

Se alguma parte do corpo, exceto os membros, é estimulada, dolorosamente, essa parte, de modo semelhante, será *afastada do estímulo*, mas o reflexo pode não se restringir aos músculos flexores, embora seja, basicamente, o mesmo tipo de reflexo. Portanto, os vários padrões desses reflexos em diferentes áreas do corpo são chamados *reflexos de retirada*.

**Mecanismo Neuronal do Reflexo Flexor.** A parte esquerda da Figura 54-9 mostra as vias neuronais para o reflexo flexor. Nesse caso, estímulo doloroso foi aplicado na mão; como resultado, os músculos flexores do braço foram excitados, afastando, assim, a mão do estímulo doloroso.

As vias que provocam o reflexo flexor não passam, diretamente, para os neurônios motores anteriores, mas primeiro passam pelo conjunto de interneurônios da medula espinhal e, apenas, de forma secundária, para os neurônios motores. O circuito mais curto possível é a via de três ou quatro neurônios; entretanto, a maioria dos sinais do reflexo trafega por muitos neurônios e envolve os seguintes tipos básicos de circuitos: (1) circuitos divergentes para propagar o reflexo para os músculos neces-

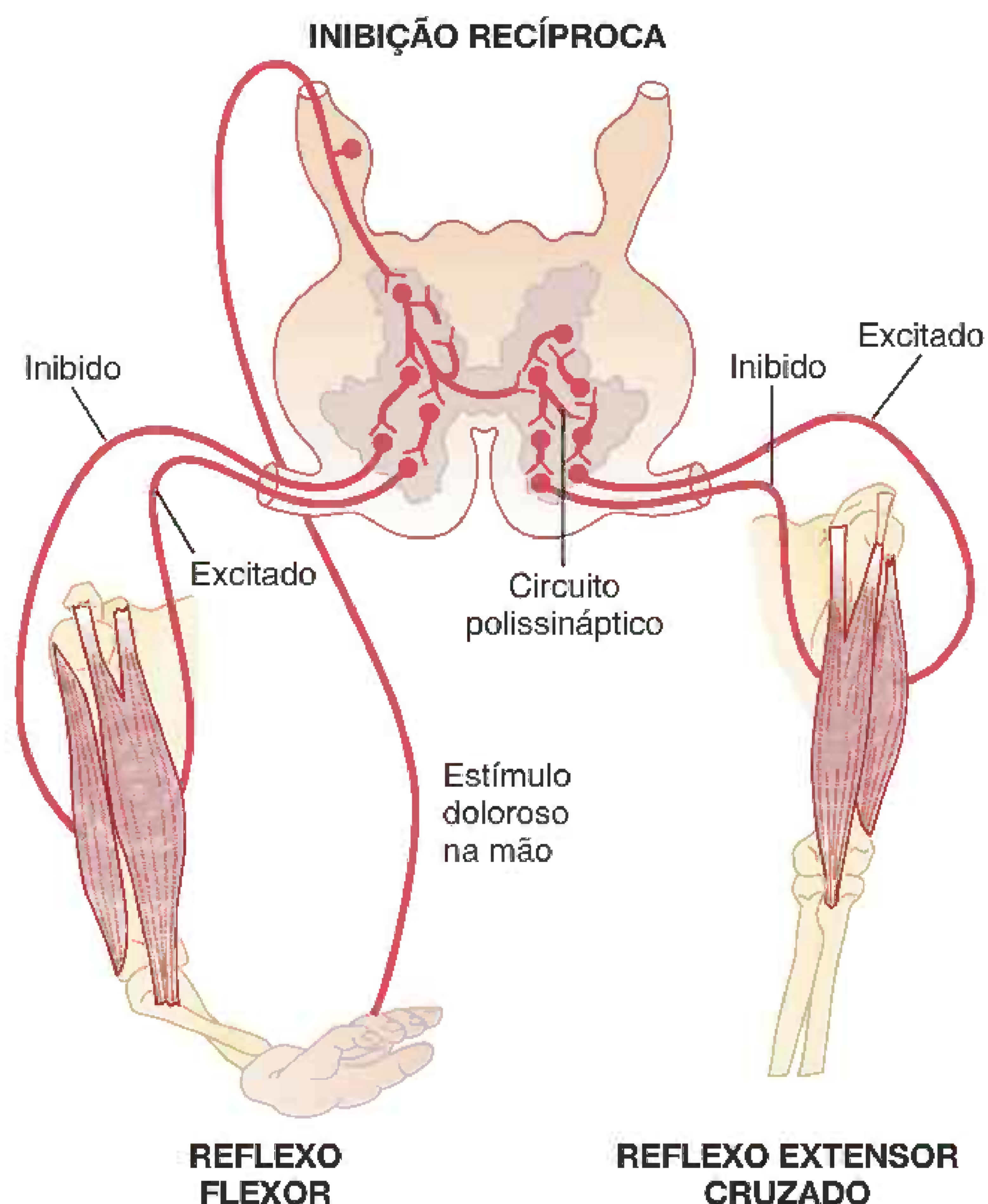



**Figura 54-9** Reflexo flexor, reflexo extensor cruzado e inibição recíproca.

sários para a retirada; (2) circuitos para a inibição dos músculos antagonistas, chamados *circuitos de inibição recíproca*; e (3) circuitos que promovem a *pós-descarga*, com duração de muitas frações de segundo, após o estímulo ter terminado.

A Figura 54-10 mostra miograma típico de um músculo flexor durante um reflexo flexor. O reflexo flexor aparece, em poucos milissegundos, após o nervo relacionado à dor ter sido estimulado. Então, nos próximos poucos segundos, o reflexo começa a entrar em *fadiga*, o que é característico de quase todos os reflexos integrativos complexos da medula espinhal. Finalmente, após o estímulo ter terminado, a contração do músculo retorna ao nível basal mas, devido à pós-descarga, leva muitos milissegundos para que isso ocorra. A duração da pós-descarga depende da intensidade do estímulo sensorial que provocou o reflexo; estímulo tátil fraco quase não provoca pós-descarga, enquanto estímulo doloroso forte provoca pós-descarga que pode durar por 1 segundo ou mais.

A pós-descarga, que ocorre no reflexo flexor resulta, quase certamente, de ambos os tipos de circuitos de descargas repetitivas, como discutido no Capítulo 46. Estudos eletrofisiológicos indicam que a pós-descarga imediata, com a duração de 6 a 8 milissegundos, é resultado do disparo repetitivo dos interneurônios excitados. A pós-descarga que ocorre, após estímulo doloroso forte, também, quase certamente é resultado de vias recorrentes que iniciam a oscilação nos circuitos de interneurônios reverberantes. Esses, por sua vez, transmitem impulsos para os neurônios motores anteriores, algumas vezes, por vários segundos, após o sinal sensorial ter terminado.

Assim, o reflexo flexor é organizado, apropriadamente, para retirar (afastar) a parte do corpo irritada ou dolorida pelo estímulo. Além disso, devido à pós-descarga, o reflexo pode manter a parte irritada distante do estímulo por 0,1 a 3 segundos, após a irritação ter terminado. Durante esse tempo, outros reflexos e ações do sistema nervoso central podem mover todo o corpo para longe do estímulo doloroso.

**Padrão de Retirada.** O padrão de retirada do reflexo flexor, quando provocado, depende do nervo sensorial que é estimulado. Assim, o estímulo doloroso na face interna do braço provoca a contração dos músculos flexores do braço e, também, a contração dos músculos abdutores, empurrando o braço para fora. Em outras palavras, os centros integrativos da medula espinhal induzem a contração dos músculos que podem, mais efetivamente, remover a parte dolorida do corpo para longe do objeto que causa dor. Embora esse princípio, chamado princípio do "sinal local", se aplique a qualquer parte do corpo, ele é, especialmente, aplicável aos membros, devido aos seus reflexos flexores muito desenvolvidos.

## Reflexo Extensor Cruzado

Aproximadamente, 0,2 a 0,5 segundo após o estímulo provocar reflexo flexor no membro, o membro oposto começa a se estender. Isso é chamado *reflexo extensor cruzado*. A extensão do membro oposto pode empurrar todo o corpo para longe do objeto, que causa o estímulo doloroso no membro retirado.

**Mecanismo Neuronal do Reflexo Extensor Cruzado.** A parte direita da Figura 54-9 mostra o circuito neuronal responsável pelo reflexo extensor cruzado, demonstrando que os sinais dos nervos sensoriais cruzam para o lado oposto da medula espinhal para excitar os músculos extensores. Uma vez que o reflexo extensor cruzado, geralmente, não se inicia antes de 200 a 500 milissegundos, após o início do estímulo doloroso inicial, certamente, muitos interneurônios estão envolvidos no circuito, entre os neurônios sensoriais aferentes e os neurônios motores do lado oposto da medula, responsáveis pela extensão cruzada. Após a remoção do estímulo doloroso, o reflexo extensor cruzado tem período mais longo de pós-descarga do que o reflexo flexor. Novamente, presume-se que essa pós-descarga prolongada seja o resultado de circuitos reverberantes entre interneurônios.

A Figura 54-11 mostra miograma típico, registrado de músculo envolvido no reflexo extensor cruzado. Isso demonstra a latência, relativamente longa, antes de o reflexo se iniciar e a longa pós-descarga ao final do estímulo. A pós-descarga prolongada auxilia na manutenção da área dolorida do corpo afastada do objeto que causou a dor, até que outras reações do sistema nervoso afastem todo o corpo do estímulo.

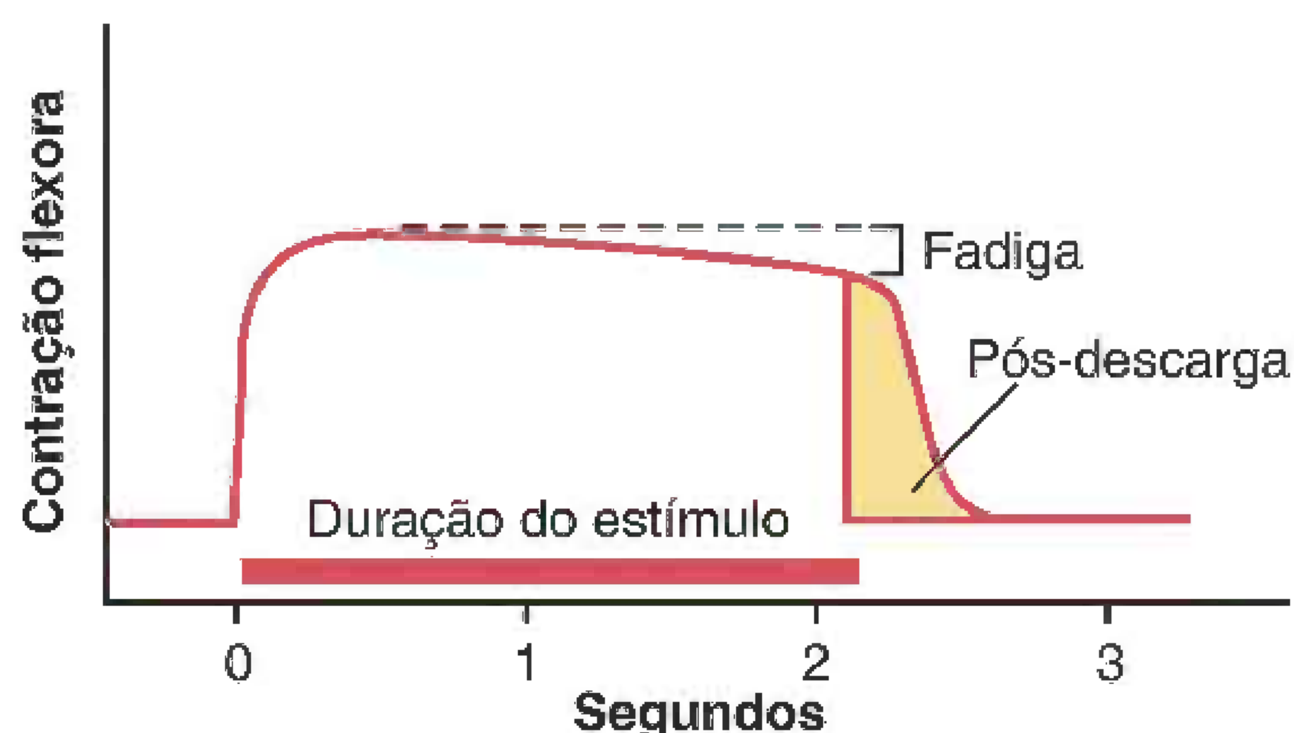



**Figura 54-10** Miograma do reflexo flexor mostrando o início rápido do reflexo, um intervalo de fadiga, e, finalmente, a pós-descarga que ocorre após o término do estímulo.

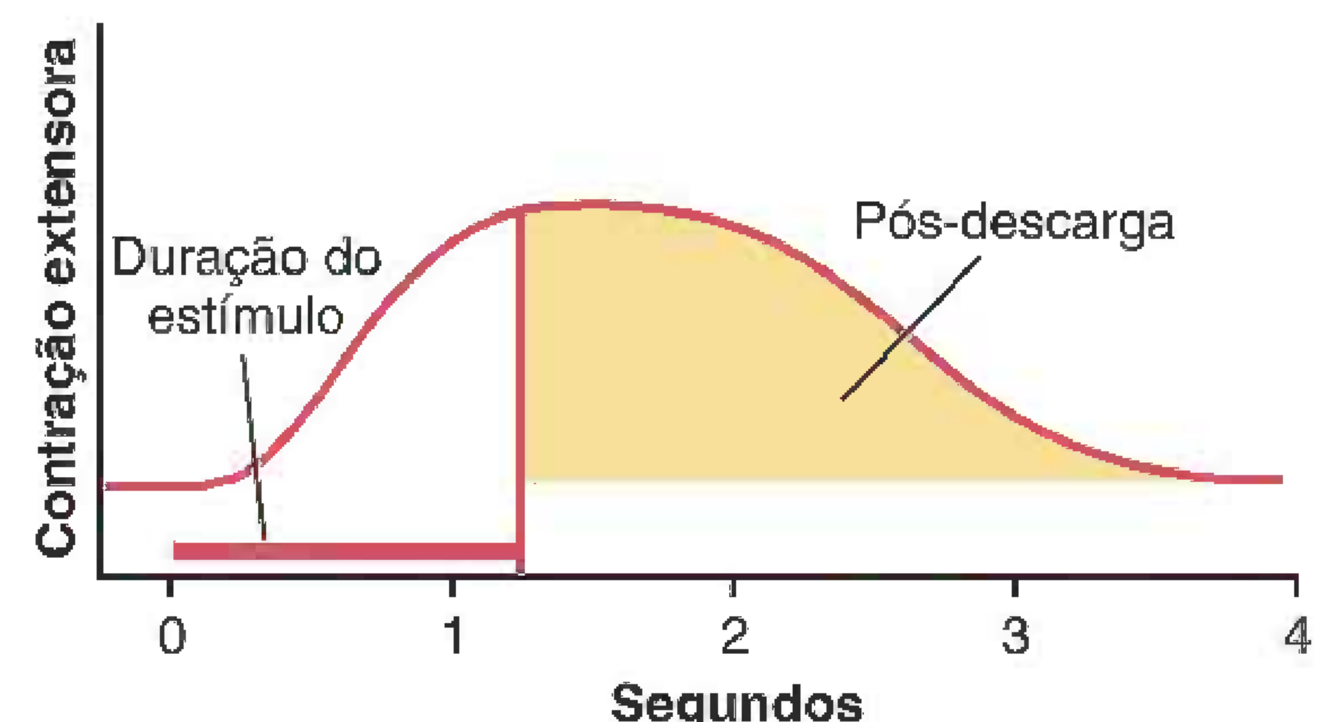



**Figura 54-11** Miograma do reflexo extensor cruzado, mostrando o início lento, mas a pós-descarga prolongada.

## Inibição Recíproca e Inervação Recíproca

Salientamos, muitas vezes, que a excitação de grupo de músculos está, em geral, associada à inibição de outro grupo. Por exemplo, quando o reflexo de estiramento excita um músculo, este, com frequência, inibe, simultaneamente, os músculos antagonistas. Este é o fenômeno de *inibição recíproca* e o circuito neuronal responsável por essa relação recíproca é chamado *inervação recíproca*. Da mesma forma, existem, frequentemente, relações recíprocas entre os músculos dos dois lados do corpo, como exemplificado pelos reflexos dos músculos extensor e flexor, descritos anteriormente.

A Figura 54-12 mostra exemplo típico de inibição recíproca. Nesse caso, reflexo flexor, moderado, mas prolongado, é provocado em membro do corpo; enquanto esse reflexo está, ainda, sendo provocado, reflexo flexor mais forte é induzido no membro equivalente do lado oposto do corpo. Esse reflexo mais forte envia sinais inibitórios recíprocos para o primeiro membro e reduz seu grau de flexão. Finalmente, a remoção do reflexo mais forte permite que o reflexo original reassuma sua intensidade prévia.

## Reflexos Posturais e Locomoção

### Reflexos Posturais e Locomotores da Medula Espinhal

**Reação de Suporte Positivo ou Sustentação Positiva.** A pressão, no coxim plantar da pata de animal descerebrado, faz com que o membro se estenda contra a pressão aplicada no pé. De fato, esse reflexo é tão forte que, se um animal, meses após a transecção da medula espinhal — isto é, quando os reflexos ficam exagerados — é colocado sobre seus pés, o reflexo é, em geral, suficiente para enrijecer os membros de modo a suportar o peso do corpo. Esse reflexo é chamado *reação de suporte positivo* ou *reação de sustentação positiva*.

Essa reação de suporte positivo envolve circuito complexo nos interneurônios, semelhante aos circuitos responsáveis pelos reflexos flexor e extensor cruzado. O local da pressão no coxim do pé determina a direção na qual o membro irá se estender; a pressão de um lado causa a extensão nessa direção, efeito chamado *reação magnética*. Ela impede que o animal caia para esse lado.

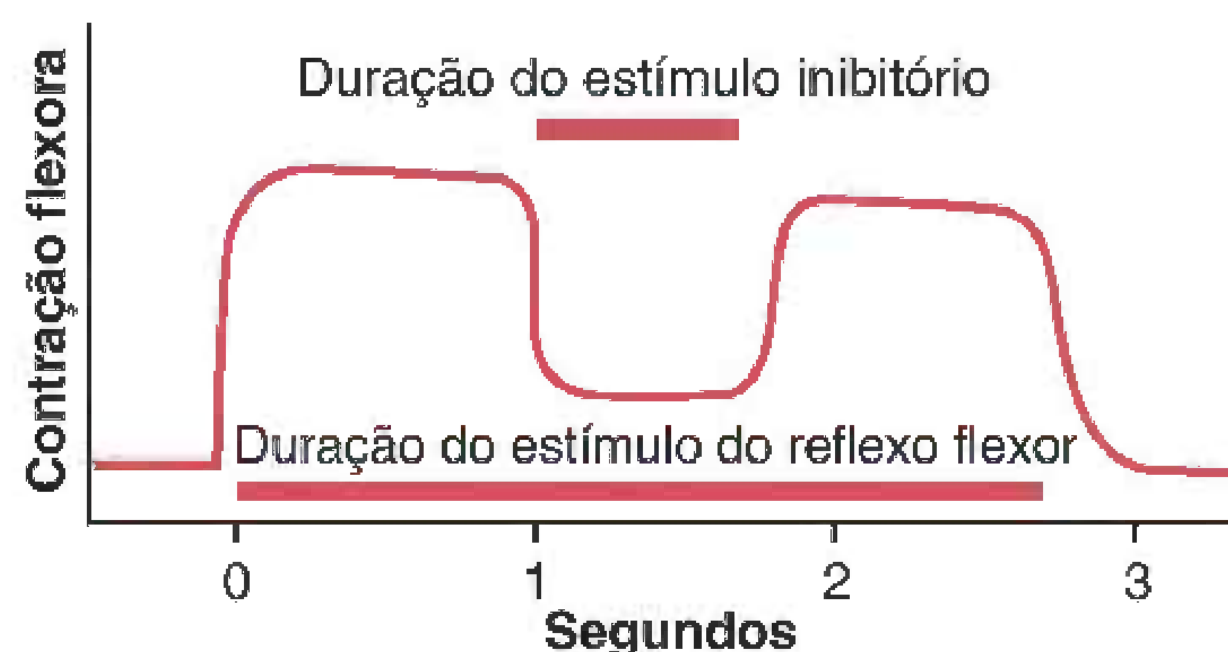



**Figura 54-12** Miograma do reflexo flexor, mostrando a inibição recíproca causada por estímulo inibitório de reflexo flexor mais forte, no lado oposto do corpo.

**Reflexos Espinhais de "Endireitamento".** Quando o animal espinhal é deitado sobre um dos lados do corpo, ele fará movimentos, não coordenados, tentando assumir a postura em pé. Este é chamado *reflexo espinhal de endireitamento*. Tal reflexo demonstra que alguns reflexos, relativamente complexos, associados à postura são integrados na medula espinhal. De fato, animal com a medula torácica transeccionada e bem cicatrizada, entre os níveis que dão origem à inervação dos membros anteriores e a dos membros posteriores, se pode ficar de pé, da posição deitada e, pode, mesmo, andar usando tanto suas patas posteriores quanto as anteriores. No caso de gambá com transecção semelhante da medula torácica, os movimentos de andar dos membros posteriores são, apenas, pouco diferentes dos de gambá normal — a diferença é que os movimentos de andar dos membros posteriores não são sincronizados com os dos membros anteriores.

### Movimentos de Andar e de Marcha

**Movimentos de Marcha Rítmicos de um Só Membro.** Movimentos rítmicos de marcha são observados, frequentemente, nos membros de animais espinhais. De fato, mesmo quando a porção lombar da medula espinhal é separada do restante da medula e secção longitudinal central é feita abaixo, para bloquear as conexões neuronais, entre os dois lados da medula e entre os dois membros, cada membro inferior ainda pode realizar funções de marcha individuais. A flexão para a frente do membro é seguida, em aproximadamente, 1 segundo, por extensão para trás. Então, ocorre nova flexão, e o ciclo é repetido muitas vezes.

Essa oscilação para trás e para frente, entre os músculos flexores e extensores, pode ocorrer mesmo após os nervos sensoriais terem sido cortados, e isso parece resultar, principalmente, dos circuitos de inibição mutuamente recíprocos, dentro da matriz da medula espinhal, oscilando entre os neurônios que controlam os músculos agonistas e os antagonistas.

Os sinais sensoriais dos coxins plantares e dos sensores de posição, em torno das articulações, têm papel importante no controle da pressão do pé e na frequência da marcha, quando é permitido que o pé ande sobre uma superfície. Realmente, o mecanismo espinhal, para o controle da marcha, pode ser mesmo mais complexo. Por exemplo, se o topo do pé encontra obstrução, durante impulso para a frente, este será interrompido por certo tempo; então, em rápida sequência, o pé será erguido mais alto e seguirá para a frente, para ser colocado sobre a obstrução. Esse é o *reflexo de tropeço*. Assim, a medula espinhal é controlador inteligente do andar.

**Movimentos de Marcha Recíprocos dos Membros Opostos.** Se a medula espinhal lombar não for seccionada medialmente no sentido longitudinal, toda vez que a marcha ocorrer com um membro se projetando para a frente, o membro oposto, em geral se moverá para trás.

Esse efeito é resultado da inervação recíproca entre os dois membros.

**Movimentos de Marcha em Diagonal dos Quatro Membros — Reflexo da "Marcha".** Se animal espinhal bem cicatrizado (com transecção espinhal cervical, acima da área dos membros anteriores na medula) é suspenso acima do chão e suas pernas ficarem pendentes, o estiramento dos membros pode, ocasionalmente, provocar os reflexos de marcha, envolvendo os quatro membros. Em geral, a marcha ocorre, diagonalmente, entre os membros anteriores e posteriores. Essa resposta diagonal é outra manifestação da inervação recíproca, neste caso, envolvendo os membros anteriores e os posteriores. Esse andar com os quatro membros é chamado *reflexo da marcha*.

**Reflexo de Galope.** Outro tipo de reflexo que se desenvolve, ocasionalmente, em animal espinhal é o reflexo de galope, em que ambos os membros anteriores se movem para trás e, em harmonia, os membros posteriores movem-se para a frente. Isso ocorre, em geral, quando estímulos de pressão ou de estiramento, quase iguais, são aplicados aos membros de ambos os lados do corpo, ao mesmo tempo; estímulos diferentes provocam o reflexo de andar diagonal. Isso está de acordo com o padrão normal de andar e galopar pois, no andar, somente o membro anterior e o membro posterior são estimulados ao mesmo tempo, o que predispõe o animal a continuar andando. Ao contrário, quando o animal bate no chão durante o galope, ambos os membros anteriores e ambos os membros posteriores são estimulados, quase igualmente, o que predispõe o animal a manter o galope e, portanto, continuar o padrão de movimento.

## Reflexo de Coçar

Reflexo espinhal, especialmente, importante, em alguns animais, é o reflexo de coçar, que é deflagrado pela *sensação de coceira* ou *cócega*. Ele envolve duas funções: (1) a *sensação de posição*, que possibilita que a pata encontre o local exato da irritação na superfície do corpo, e (2) o *movimento de vaivém de coçar*.

A *sensação de posição* do reflexo de coçar é função muito desenvolvida. Se uma pulga está se movimentando em local bem anterior, como o ombro de animal espinhal, a pata anterior pode ainda encontrar essa posição, embora 19 músculos no membro devam ser contraídos, simultaneamente, em padrão preciso para trazer a pata até a posição da pulga. Para tornar o reflexo ainda mais complexo, quando a pulga cruza a linha média, a primeira pata para de coçar e a pata oposta começa o movimento de vaivém de coçar, e por fim encontra a pulga.

O *movimento de vaivém de coçar*, da mesma forma que os movimentos de marcha da locomoção, envolve os circuitos de inervação recíproca que causam a oscilação.

## Reflexos Espinhais Que Provocam Espasmo Muscular

Nos seres humanos, o espasmo muscular local é observado com frequência. Na maioria, se não em todos os casos, a causa do espasmo local é a dor localizada.

**Espasmo Muscular Resultante de um Osso Quebrado.** Tipo de espasmo clinicamente importante ocorre nos músculos que circundam o osso quebrado. Ele resulta de impulsos dolorosos, iniciados nas bordas quebradas do osso, o que faz com que os músculos que revestem a área se contraiam tonicamente. A injeção de anestésico local, nas bordas do osso, aliviando a dor, abrandam o espasmo; uma anestesia geral profunda, tal como a anestesia com éter, também alivia o espasmo. Em geral, um desses dois procedimentos anestésicos é necessário até que o espasmo possa ser superado suficientemente para que as duas extremidades do osso retornem à sua posição apropriada.

**Espasmo do Músculo Abdominal na Peritonite.** Outro tipo de espasmo local, causado por reflexos espinhais, é o espasmo abdominal que resulta da irritação do peritônio parietal pela peritonite. Neste caso, também, o alívio da dor, provocado pela peritonite, permite que o músculo espástico relaxe. O mesmo tipo de espasmo ocorre, em geral, durante operações cirúrgicas; por exemplo, durante as cirurgias abdominais, impulsos das sensações de dor, no peritônio parietal, em geral, fazem com que os músculos abdominais se contraiam fortemente, algumas vezes empurrando os intestinos através do corte cirúrgico. Por isso, a anestesia profunda é, geralmente, necessária para as cirurgias intra-abdominais.

**Câibra Muscular.** Outro tipo ainda de espasmo local é a típica câibra muscular. Estudos eletromiográficos indicam que as causas de alguns tipos de câibras musculares, como descritos a seguir, são: qualquer fator irritante local ou anormalidade metabólica do músculo, como frio intenso, ausência de fluxo sanguíneo, ou excesso de exercício, pode provocar dor ou outros sinais sensoriais, transmitidos do músculo para a medula espinhal que, por sua vez, causa a contração do músculo por *feedback* reflexo. Acredita-se que a contração estimule, adicionalmente, os mesmos receptores sensoriais, o que faz com que a medula espinhal aumente a intensidade da contração. Assim, é desenvolvido *feedback* positivo; pequena irritação inicial induz mais e mais contração, até que resulte em câibra muscular plena.

## Reflexos Autônomos da Medula Espinhal

Muitos tipos de reflexos autônomos segmentares são integrados na medula espinhal, a maioria dos quais está discutida em outros capítulos. Resumidamente, eles incluem: (1) alterações do tônus vascular, resultante de alterações do aquecimento local da pele (Cap. 73); (2) transpiração que resulta do aquecimento localizado na superfície do corpo (Cap. 73); (3) reflexos intestino-intestinais que controlam algumas funções motoras do intestino (Cap. 62); (4) reflexos peritônio-intestinais que inibem a motilidade gastrointestinal, em resposta à irritação peritoneal (Cap. 66); e (5) reflexos de evacuação do cólon (Cap. 63) ou do esvaziamento da bexiga urinária (Cap. 31). Além desses, todos os reflexos segmentares podem, algumas vezes, ser deflagrados, simultaneamente, na forma do chamado *reflexo em massa*, descrito a seguir.

**Reflexo em Massa.** Em animal espinhal ou no ser humano, a medula espinhal, algumas vezes, passa a ser rápida e excessivamente ativa, provocando descarga maciça, em grandes porções da medula espinhal. O estímulo mais comum que causa esse evento é dor forte na pele ou o enchimento exces-

sivo de víscera, tal como a distensão excessiva da bexiga ou do intestino. Independente do tipo de estímulo, o reflexo resultante, chamado *reflexo em massa*, envolve grandes porções ou mesmo toda a medula espinhal. Os efeitos são (1) parte muito importante dos músculos esqueléticos do corpo apresenta forte espasmo flexor; (2) haverá evacuação do cólon e esvaziamento vesical; (3) a pressão arterial aumenta, geralmente, para valores máximos, chegando à pressão sistólica, algumas vezes, a valores bem acima de 200 mmHg; e (4) grandes áreas do corpo irrompem em uma sudorese intensa.

Devido ao fato de que o reflexo em massa pode durar por minutos, ele, provavelmente, resulta da ativação de grande número de circuitos reverberantes que excitam em conjunto grandes áreas da medula espinhal. Isso se assemelha aos mecanismos de convulsões epiléticas, que envolvem circuitos reverberantes existentes no encéfalo, em vez de na medula espinhal.

## Transecção da Medula Espinhal e Choque Espinhal

Quando a medula espinhal é, de modo abrupto, transeccionada nos níveis cervicais altos, de início, praticamente, todas as funções da medula espinhal, incluindo os reflexos espinhais, ficam, imediatamente, diminuídas, até o ponto de quase total silêncio, reação chamada *choque espinhal*. A razão para que isto ocorra é que a atividade normal dos neurônios da medula espinhal depende, em grande parte, da excitação tônica contínua pelas descargas das fibras nervosas que entram na medula provenientes dos centros superiores, em particular as descargas transmitidas pelos tratos reticuloespinhal, vestibuloespinhal e corticoespinhal.

Os neurônios espinhais retomam sua excitabilidade, após algumas horas ou algumas semanas. Essa parece ser característica natural dos neurônios em qualquer parte do sistema nervoso — isto é, após perda de sua fonte de impulsos excitatórios, eles aumentam sua própria excitabilidade, compensando, ainda que parcialmente, a perda. Na maioria dos não primatas, a excitabilidade dos centros espinhais retorna, praticamente, ao normal em cerca de algumas horas ou até 1 dia, mas nos seres humanos, o retorno, geralmente, é atrasado por muitas semanas e, ocasionalmente, nunca ocorre; por sua vez, algumas vezes, a recuperação é excessiva, resultando em hiperexcitabilidade de algumas ou de todas as funções da medula espinhal.

Algumas das funções espinhais especificamente afetadas durante ou após o choque espinhal são as seguintes:

1. No início do choque espinhal, a pressão arterial cai instantânea e drasticamente — às vezes, a pressões tão baixas como 40 mmHg — demonstrando, assim, que a atividade do sistema nervoso simpático fica quase completamente bloqueada. A pressão arterial, geralmente, retorna ao normal em poucos dias, mesmo nos seres humanos.
2. Todos os reflexos musculares esqueléticos de integração espinhal são bloqueados, durante os estágios iniciais do choque espinhal. Em animais inferiores, são necessárias algumas horas ou alguns dias para que esses reflexos retornem ao normal; nos seres humanos, às vezes, são necessários de 2 semanas a alguns meses. Tanto em animais, como nos seres humanos, alguns reflexos acabam ficando hiperexcitáveis, particularmente, se apenas algumas poucas vias excitatórias descendentes permanecerem intactas, enquanto o restante da medula foi transeccionado. Os primeiros reflexos a retornar são os reflexos de estiramento, seguidos pelos reflexos progressivamente mais complexos: reflexos flexores, reflexos antigravitacionais posturais e remanescentes dos reflexos de marcha.
3. Os reflexos sacrais, para o controle da evacuação do cólon e esvaziamento da bexiga, são suprimidos, nos seres humanos, nas primeiras semanas após a transecção da medula mas, na maioria dos casos, eles acabam retornando. Esses efeitos são discutidos nos Capítulos 31 e 66.

## Referências


Alvarez FJ, Fyffe RE: The continuing case for the Renshaw cell, *J Physiol* 584:31, 2007.

Buffelli M, Busetto G, Bidoia C, et al: Activity-dependent synaptic competition at mammalian neuromuscular junctions. *News Physiol Sci* 19:85, 2004.

Dietz V, Sinkjaer T: Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics, *Lancet Neurol* 6:725, 2007.

Dietz V: Proprioception and locomotor disorders. *Nat Rev Neurosci* 3:781, 2002.

Duysens J, Clarac F, Cruse H: Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. *Physiol Rev* 80:83, 2000.

Frigon A: Reconfiguration of the spinal interneuronal network during locomotion in vertebrates, *J Neurophysiol* 101:2201, 2009.

Glover JC: Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord. *Physiol Rev* 80:615, 2000.

Goulding M: Circuits controlling vertebrate locomotion: moving in a new direction, *Nat Rev Neurosci* 10:507, 2009.

Grillner S: The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci* 4:573, 2003.

Grillner S: Muscle twitches during sleep shape the precise muscles of the withdrawal reflex. *Trends Neurosci* 27:169, 2004.

Heckman CJ, Hyngstrom AS, Johnson MD: Active properties of motoneurone dendrites: diffuse descending neuromodulation, focused local inhibition, *J Physiol* 586:1225, 2008.

Ivanenko YP, Poppele RE, Lacquaniti F: Distributed neural networks for controlling human locomotion: lessons from normal and SCI subjects, *Brain Res Bull* 78:13, 2009.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Kiehn O: Locomotor circuits in the mammalian spinal cord, *Annu Rev Neurosci* 29:279, 2006.

Marchand-Pauvert V, Iglesias C: Properties of human spinal interneurones: normal and dystonic control, *J Physiol* 586:1247, 2008.

Marder E, Goaillard JM: Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function, *Nat Rev Neurosci* 7:563, 2006.

Pearson KG: Generating the walking gait: role of sensory feedback. *Prog Brain Res* 143:123, 2004.

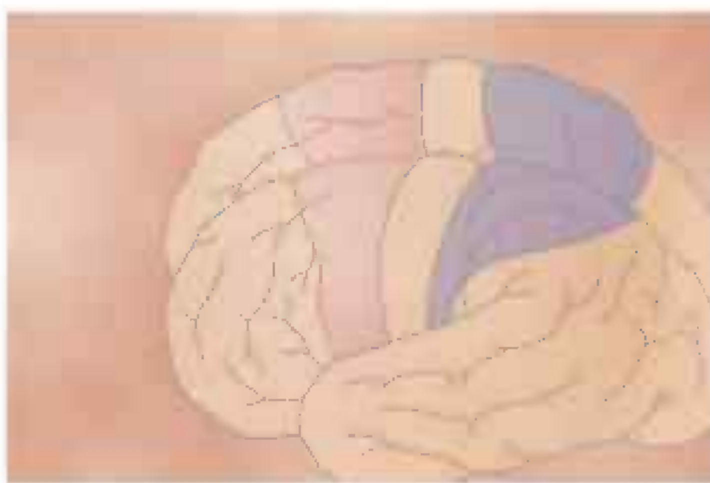
Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiol Rev* 80:767, 2000.

Rossignol S, Barrière G, Alluin O, et al: Re-expression of locomotor function after partial spinal cord injury, *Physiology (Bethesda)* 24:127, 2009.

Rossignol S, Barrière G, Frigon A, et al: Plasticity of locomotor sensorimotor interactions after peripheral and/or spinal lesions. *Brain Res Rev* 57:228, 2008.

CAPÍTULO 55

# Controle Cortical e do Tronco Cerebral da Função Motora



A maioria dos movimentos "voluntários" iniciados pelo córtex cerebral é produzida quando o córtex ativa "padrões" funcionais armazenados nas áreas cerebrais inferiores — medula, tronco cerebral, núcleos da base e cerebelo. Esses centros inferiores, por sua vez, enviam sinais de controle específicos para os músculos.

Para alguns tipos de movimentos, contudo, o córtex tem quase uma via direta, dirigida para os neurônios motores anteriores da medula, sobrepondo-se a alguns centros no caminho. Isso é, especialmente, verdade para o controle dos movimentos finos e com a destreza das mãos e dos dedos. Este capítulo e o Capítulo 56 explicam a inter-relação entre diferentes áreas motoras do cérebro e da medula espinhal, para proporcionar a síntese global da função motora voluntária.

## Córtex Motor e Trato Corticoespinhal

A Figura 55-1 mostra algumas áreas funcionais do córtex cerebral. Anterior ao sulco cortical central, ocupando, aproximadamente, o terço posterior dos lobos frontais, fica o *córtex motor*. Posterior ao sulco central, existe o *córtex somatossensorial* (área discutida com detalhes em capítulos anteriores), que envia ao córtex motor muitos dos sinais que iniciam as atividades motoras.

O próprio córtex motor é dividido em três subáreas, cada uma das quais com sua própria representação topográfica de grupos musculares e de funções motoras específicas: (1) o *córtex motor primário*, (2) a *área pré-motora*, e (3) a *área motora suplementar*.

### Córtex Motor Primário

O córtex motor primário, mostrado na Figura 55-1, se situa na primeira convolução dos lobos frontais, anterior ao sulco central. Começa, lateralmente, na fissura cerebral lateral, estende-se para cima até a parte mais alta do hemisfério cerebral, e, então, mergulha, na profundidade da fissura longitudinal. (Essa área é a mesma que a área 4, na classificação de Brodmann, das áreas corticais cerebrais mostradas na Fig. 47-5.)

A Figura 55-1 relaciona representações topográficas, aproximadas, das diferentes áreas musculares do corpo, no córtex motor primário, começando com a região da face e da boca, perto da fissura de Sylvius; o braço e a área da mão, na parte média do córtex motor primário; o tronco, perto do ápice do cérebro; e as áreas da perna e do pé, na parte do córtex motor primário que mergulha na fissura longitudinal. Essa organização topográfica é mostrada, de modo mais esquemático, na Figura 55-2, que mostra os graus de representação das diferentes áreas musculares, mapeadas por Penfield e Rasmussen. Esse mapeamento foi feito por estimulação elétrica das diferentes áreas do córtex motor, em pacientes humanos submetidos a neurocirurgias. Observe que mais da metade de todo o córtex motor primário está relacionada ao controle dos músculos das mãos e dos músculos da fala. A estimulação puntiforme, nessas áreas motoras das mãos e da fala causa, em raras ocasiões, contração

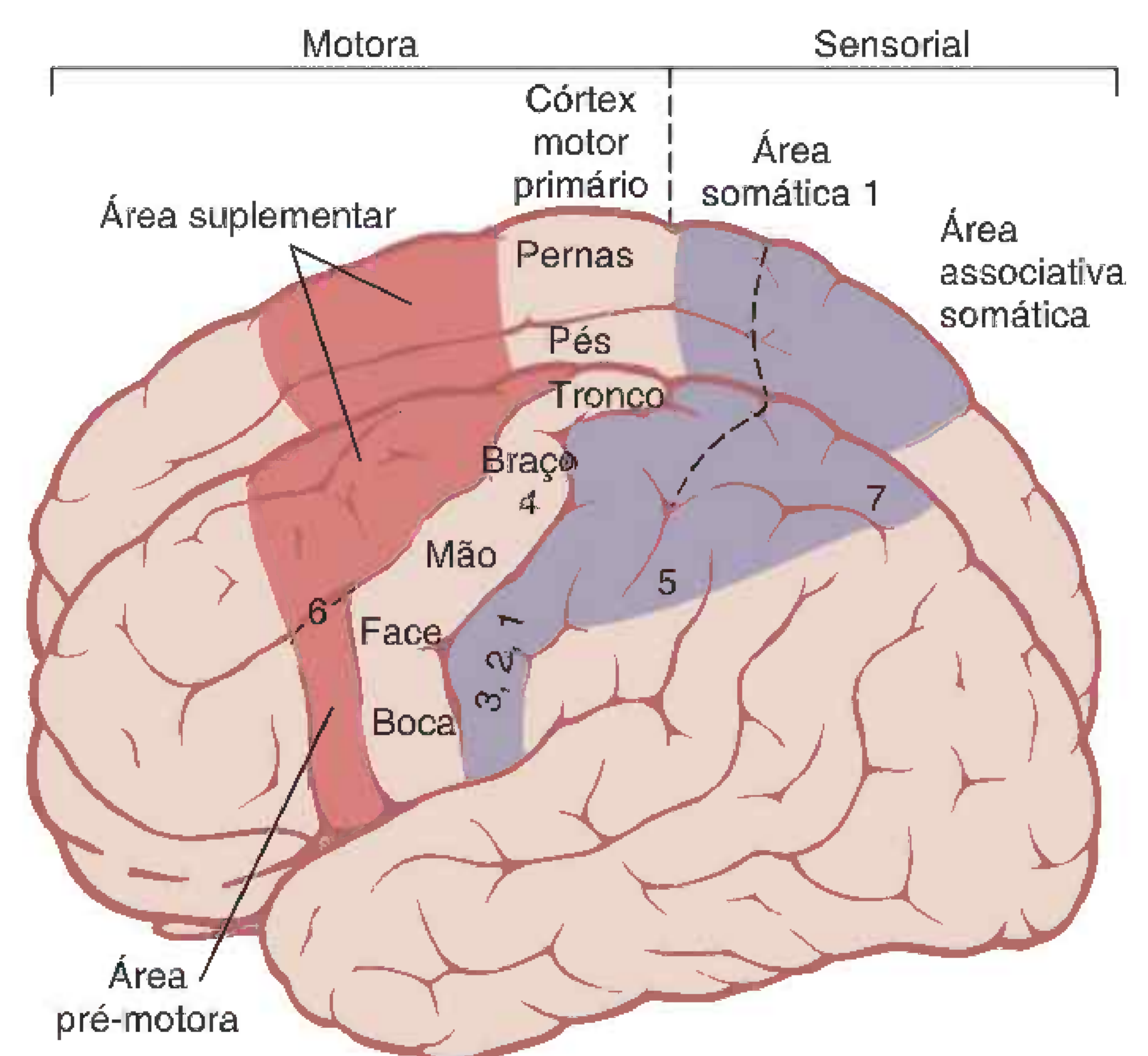



**Figura 55-1** Áreas funcionais motoras e somatossensoriais do córtex cerebral. Os números *4, 5, 6* e *7* são as áreas corticais de Brodmann, como explicado no Capítulo 47.

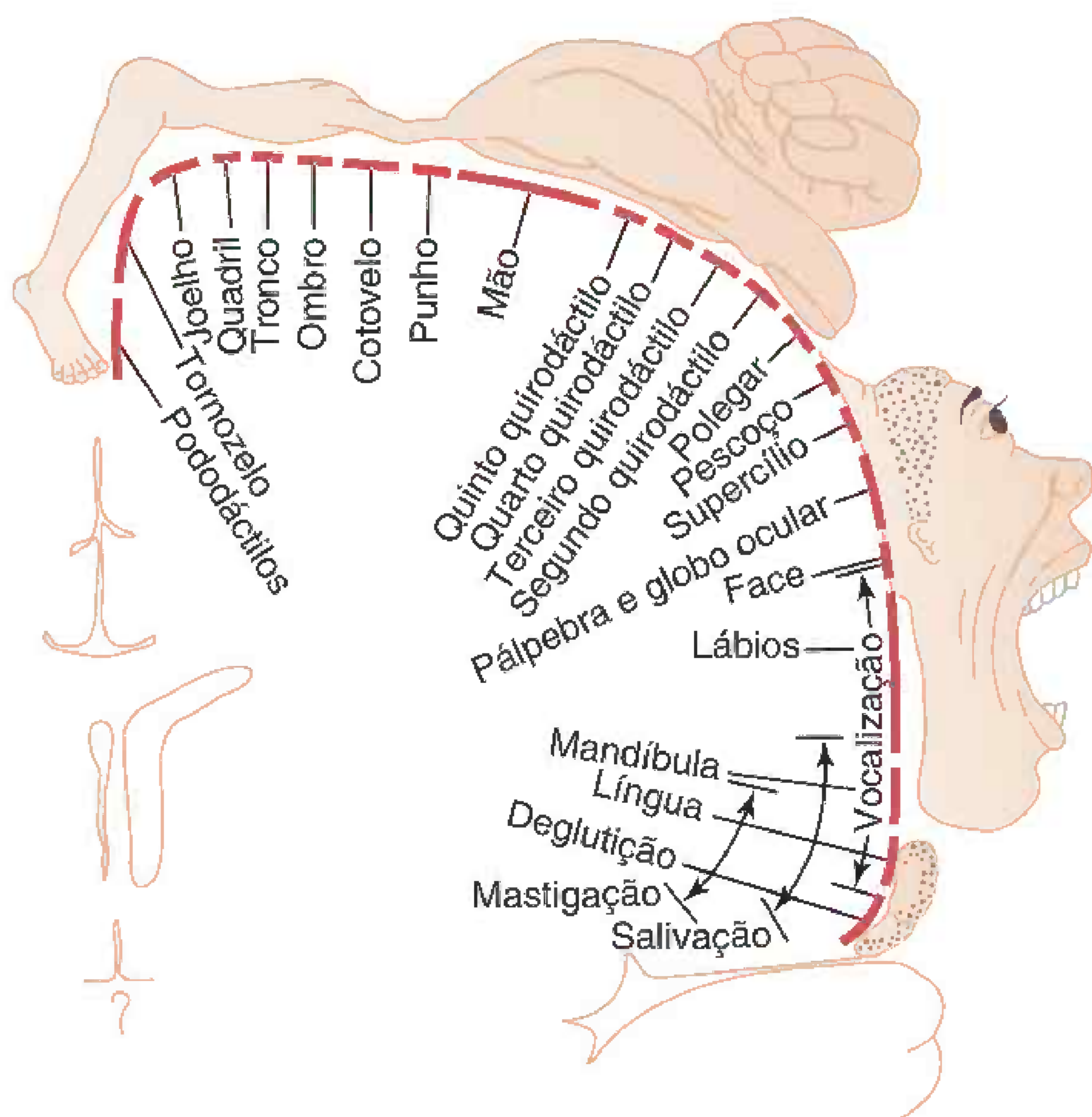



**Figura 55-2** Grau de representação dos diferentes músculos do corpo no córtex motor. (Redesenhada de Penfield W, Rasmussen T; The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Havner, 1698.)

de um só músculo; mais frequentemente, a estimulação produz contração de grupo de músculos. Para expressar isso de outro modo, a excitação de um só neurônio do córtex motor, em geral excita um movimento específico e, não, um músculo específico. Para fazer isso, excita um "padrão" de músculos separados, cada um dos quais contribui com sua própria direção e força de movimento muscular.

## Área Pré-motora

A área pré-motora, também mostrada na Figura 55-1, situa-se 1 a 3 centímetros anterior ao córtex motor primário, estendendo-se, para baixo, para a fissura de Sylvius e, para cima, na fissura longitudinal, onde tem contato com a área motora suplementar, que tem funções semelhantes às da área pré-motora. A organização topográfica do córtex pré-motor é, aproximadamente, a mesma que a do córtex motor primário, com as áreas da boca e da face localizadas mais lateralmente; à medida que se vai em direção cranial, são encontradas as áreas da mão, do braço, do tronco e da perna.

Os sinais neurais gerados na área pré-motora causam "padrões" muito mais complexos de movimento do que os discretos padrões gerados no córtex motor primário. Por exemplo, o padrão pode ser a posição dos ombros e braços, de modo que as mãos fiquem orientadas apropriadamente para realizar tarefas específicas. Para obter esses resultados, a parte mais anterior da área pré-motora desenvolve, primeiro, uma "imagem motora" do movimento muscular total que deve ser realizado. Depois, no córtex pré-motor posterior, essa imagem excita cada padrão de atividade muscular sucessivo, necessário para atender à imagem. Essa parte posterior do córtex pré-motor envia seus sinais diretamente para o córtex motor primário, para excitar músculos específicos ou, mais frequentemente, por meio dos núcleos da base e do tálamo, de volta ao córtex motor primário.

Classe especial de neurônios chamada *neurônios-espelho*, ficam ativos quando a pessoa executa tarefa motora específica ou quando ela observa a mesma tarefa executada por outros. Assim, a atividade desses neurônios "espelha" o comportamento de outra pessoa, como se o observador estivesse executando a tarefa motora específica. Os neurônios-espelho estão localizados no córtex pré-motor e no córtex parietal inferior (e, talvez, em outras regiões do cérebro) e foram, primeiro, descobertos em macacos. Porém, estudos da imagem cerebral indicam que esses neurônios estão, também, presentes nos seres humanos e podem apresentar as mesmas funções observadas em macacos — transformar representações sensoriais de ações que são ouvidas ou sentidas, em representações dessas ações. Muitos neurofisiologistas acreditam que esses neurônios-espelho podem ser importantes para entender as ações de outras pessoas e para aprender novas habilidades por imitação. Desse modo, o córtex pré-motor, os núcleos da base, o tálamo e o córtex motor primário constituem sistema global complexo, para o controle de padrões complexos de atividade muscular coordenada.

## Área Motora Suplementar

A área motora suplementar ainda tem outra organização topográfica, para o controle da função motora. Ele se situa, principalmente, na fissura longitudinal, mas se estende, por alguns centímetros, até o córtex frontal superior. As contrações desencadeadas pela estimulação dessa área costumam ser bilaterais, e não unilaterais. Por exemplo, sua estimulação, frequentemente, leva a movimentos bilaterais de agarrar simultaneamente com ambas as mãos; esses movimentos, talvez, sejam rudimentos das funções manuais necessárias para escalar lugares. Em geral, essa área funciona em conjunto com a área pré-motora, para gerar movimentos responsáveis pela postura geral de todo o corpo, movimentos de fixação de diferentes segmentos do corpo, movimentos de posição da cabeça e dos olhos, e assim por diante, como base para o controle motor mais fino dos braços e das mãos, pela área pré-motora e pelo córtex motor primário.

## Algumas Áreas Especializadas do Controle Motor Encontradas no Córtex Motor Humano

Algumas regiões motoras altamente especializadas, do córtex cerebral humano (mostradas na Fig. 55-3), controlam funções motoras específicas. Essas regiões foram localizadas por estimulação elétrica ou por observação da perda da função motora, quando ocorrem lesões destrutivas, em áreas corticais específicas. Algumas das regiões mais importantes são as seguintes.

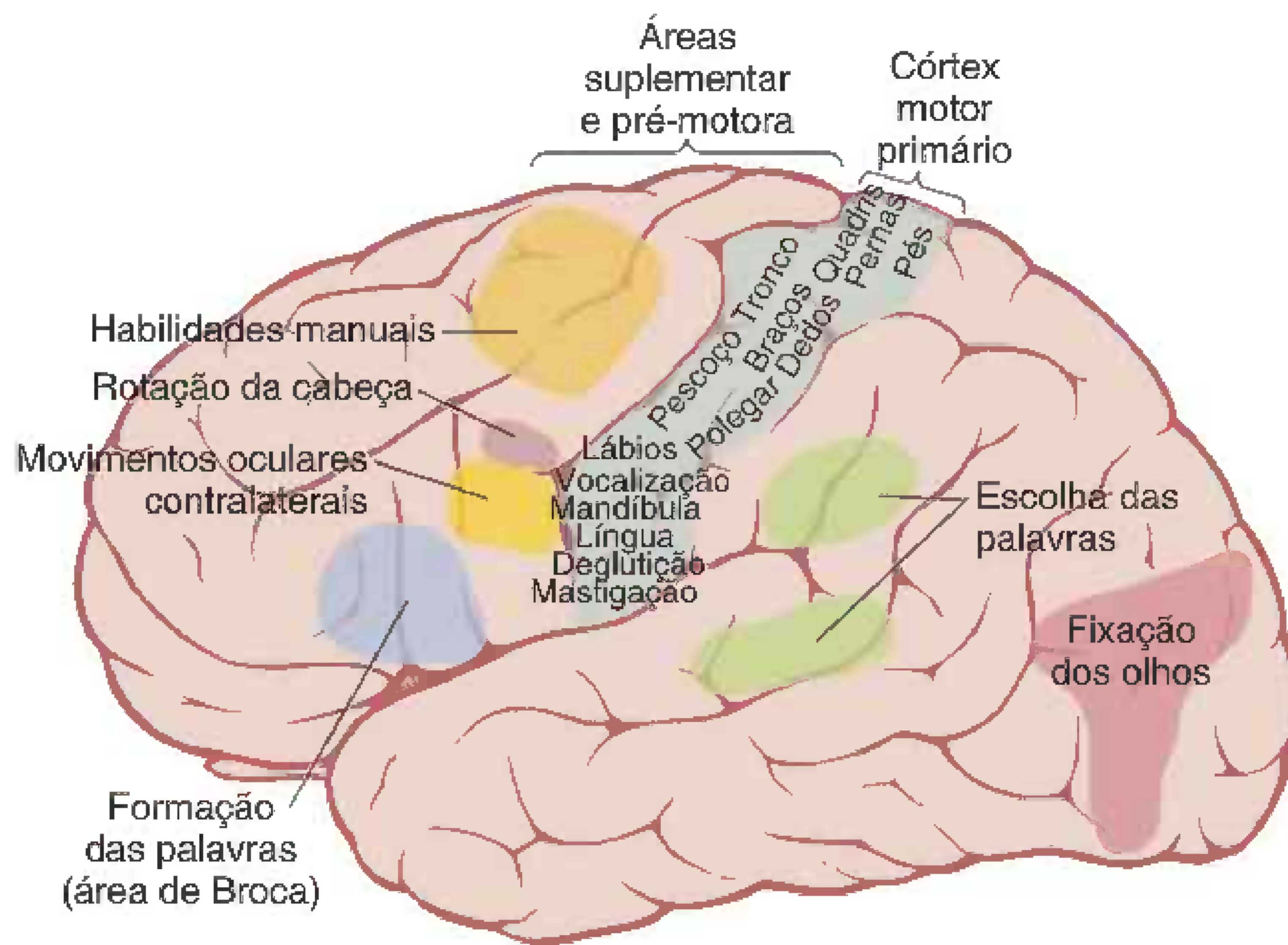



**Figura 55-3** Representação dos diferentes músculos do corpo no córtex motor e localização de outras áreas corticais responsáveis por tipos específicos de movimentos motores.

**Área de Broca e a Fala.** A Figura 55-3 mostra a área pré-motora rotulada de "formação das palavras", situada imediatamente antes do córtex motor primário e acima da fissura lateral cerebral. Essa região é chamada *área de Broca*. A sua lesão não impede a pessoa de vocalizar, mas torna impossível para o indivíduo pronunciar palavras inteiras e expressões vocais isoladas sem coordenação ou palavra simples ocasional, como "não" ou "sim". Área cortical estreitamente associada também causa função respiratória apropriada, assim, a ativação respiratória das cordas vocais pode ocorrer, simultaneamente, com os movimentos da boca e da língua, durante a fala. Por isso, as atividades neuronais pré-motoras, relacionadas à fala são altamente complexas.

**Campo dos Movimentos Oculares "Voluntários".** Na área pré-motora, imediatamente acima da área de Broca, fica local para o controle dos movimentos oculares voluntários. A lesão dessa área impede o indivíduo de movimentar *voluntariamente* os olhos em direção a diferentes objetos. Em lugar disso, os olhos tendem a travar, involuntariamente, sobre objetos específicos, efeito controlado por sinais do córtex visual occipital, como explicado no Capítulo 51. Essa área frontal também controla os movimentos das pálpebras, como o piscar.

**Área de Rotação da Cabeça.** Pouco mais acima, na área de associação motora, a estimulação elétrica desencadeia a rotação da cabeça. Essa área se associa, estreitamente, ao campo de movimentos oculares; ela direciona a cabeça em direção a diferentes objetos.

**Área para Habilidades Manuais.** Na área pré-motora, imediatamente anterior à área do córtex motor primário, relacionada às mãos e dedos, fica a região que é importante para "habilidades manuais". Isso significa que, quando tumores ou outras lesões causam destruição dessa área, os movimentos manuais ficam sem coordenação e sem propósito, patologia chamada *apraxia motora*.

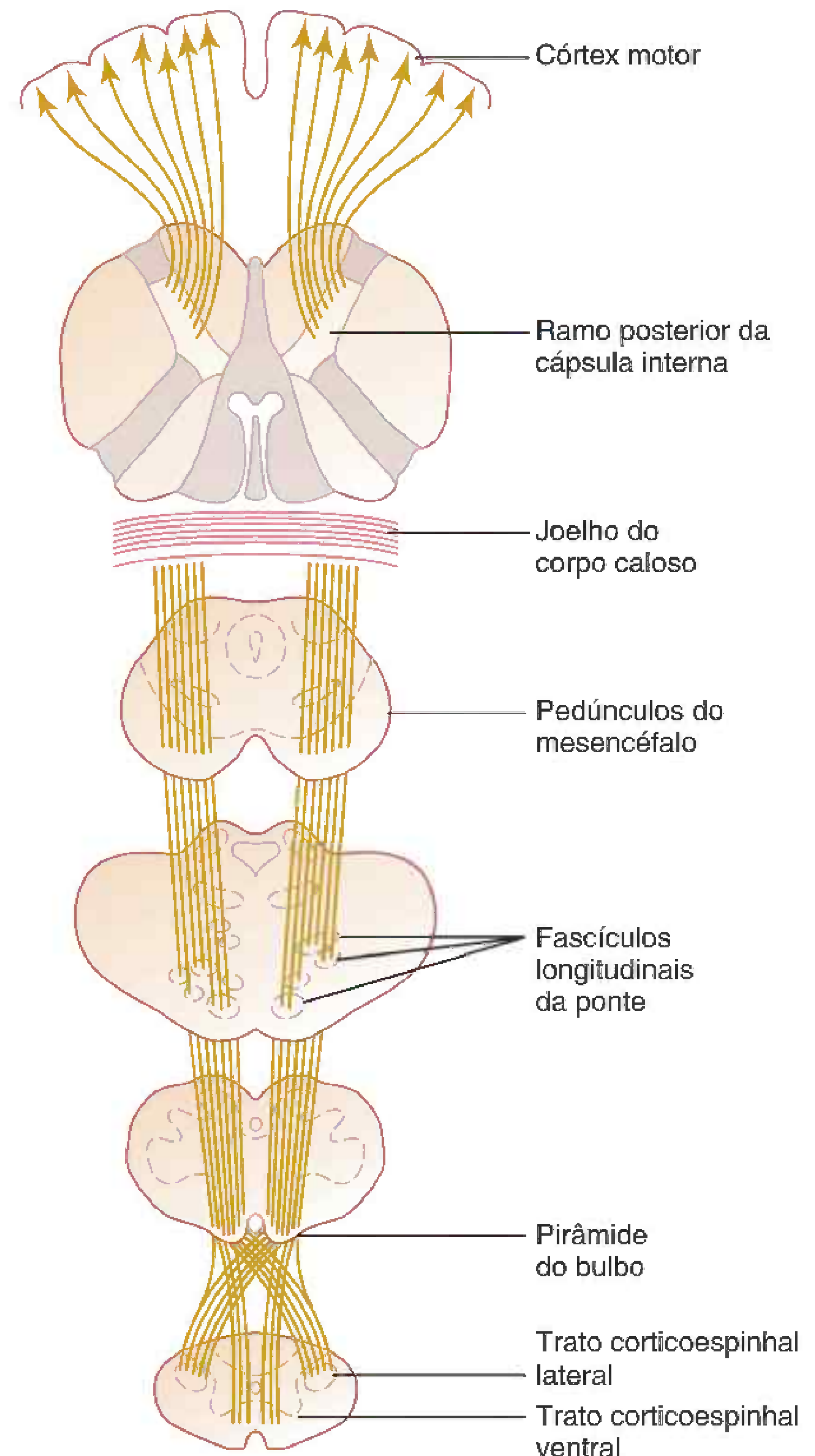



**Figura 55-4** Trato piramidal corticospinhal. (Modificada de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

## Transmissão de Sinais do Córtex Motor para os Músculos

Os sinais motores são transmitidos, diretamente, do córtex para a medula espinhal pelo *trato corticoespinhal* e, de modo indireto por múltiplas vias acessórias que envolvem os *núcleos da base*, o *cerebelo* e vários *núcleos do tronco cerebral*. Em geral, as vias diretas estão mais relacionadas aos movimentos discretos e detalhados, em especial dos segmentos distais das extremidades, particularmente das mãos e dos dedos.

### Trato Corticoespinhal (Piramidal)

A via de saída mais importante do córtex motor é o *trato corticoespinhal*, também chamado *trato piramidal*, mostrado na Figura 55-4. O trato corticoespinhal se origina, em cerca de 30% das vezes, do córtex motor primário, em 30% das áreas motoras suplementares e da área pré-motora, e em 40% das áreas somatossensoriais posteriores ao sulco central.

Depois de sair do córtex, suas fibras passam pelo ramo posterior da cápsula interna (entre o núcleo caudado e o putâmen dos núcleos da base) e, depois, desce pelo tronco cerebral, formando as *pirâmides bulbares.* A maior parte das fibras piramidais, então, cruza na parte inferior do bulbo, para o lado oposto, e desce pelos *tratos corticoespinhais laterais* da medula espinhal, para por fim terminarem, em sua maioria, nos interneurônios das regiões intermediárias da substância cinzenta da medula; algumas fibras terminam em neurônios sensoriais de segunda ordem no corno dorsal, e pouquíssimas terminam, diretamente, nos neurônios motores anteriores que causam a contração muscular.

Algumas das fibras não cruzam para o lado oposto no bulbo, mas passam ipsilateralmente, formando os *tratos corticoespinhais ventrais* da medula espinhal. Muitas, se não todas as fibras desse trato, acabam, finalmente, cruzando para o lado oposto da medula, seja em regiões cervicais, seja na região torácica alta. Essas fibras podem estar relacionadas ao controle dos movimentos posturais bilaterais, pelo córtex motor suplementar.

As fibras mais impressionantes, no trato piramidal, são a população de grandes fibras mielinizadas, com diâmetro médio de 16 micrômetros. Essas fibras se originam de *células piramidais gigantes,* as chamadas *células de Betz,* encontradas, apenas, no córtex motor primário. As células de Betz têm cerca de 60 micrômetros de diâmetro, e suas fibras transmitem impulsos nervosos para a medula espinhal na velocidade de cerca de 70 m/s, a velocidade mais rápida de transmissão de qualquer sinal do cérebro à medula. Existem cerca de 34.000 dessas grandes fibras das células de Betz, em cada trato corticoespinhal. O número total de fibras, em cada trato corticoespinhal, é de mais de um milhão, de modo que essas grandes fibras representam apenas 3% do total. Os outros 97% são, em sua maioria fibras com menos de 4 micrômetros de diâmetro que conduzem sinais para o tônus basal para as áreas motoras da medula.

**Outras Vias de Fibras Provenientes do Córtex Motor.** O córtex motor dá origem a grande número de fibras adicionais, principalmente, delgadas, que vão para regiões subcorticais telencefálicas e do tronco cerebral, incluindo os seguintes:

1. Os axônios das células de Betz gigantes emitem colaterais curtos de volta ao próprio córtex. Acredita-se que esses colaterais inibam regiões adjacentes do córtex, quando as células de Betz descarregam, tornando, assim, mais "nítidos" os limites do sinal excitatório.
2. Grande número de fibras se dirige do córtex motor para o *núcleo caudado* e o *putâmen.* Daí, vias adicionais se estendem para o tronco cerebral e a medula espinhal, como discutido no próximo capítulo, principalmente, para controlar as contrações dos músculos posturais do corpo.
3. Número moderado de fibras motoras passa para os *núcleos rubros* do mesencéfalo. Desses núcleos, fibras adicionais descem para a medula espinhal pelo *trato rubroespinhal.*
4. Número moderado de fibras motoras se desvia para a *substância reticular* e os *núcleos vestibulares* do tronco cerebral; daí, sinais vão para a medula, por meio dos *tratos reticuloespinhal* e *vestibuloespinhal,* e outros vão para o cerebelo, por meio dos *tratos reticulocerebelar* e *vestibulocerebelar.*
5. Grande número de fibras motoras faz sinapse em núcleos da ponte, que dão origem às *fibras pontocerebelares* que carreiam sinais para os hemisférios cerebelares.
6. Colaterais, também, terminam nos *núcleos olivares inferiores,* e, daí, *fibras olivocerebelares* secundárias transmitem sinais para múltiplas áreas do cerebelo.

Desse modo, os núcleos da base, o tronco cerebral e o cerebelo recebem fortes sinais motores do sistema corticoespinhal, todas as vezes que um sinal é transmitido à medula espinhal para causar uma atividade motora.

### Vias de Fibras Sensoriais Aferentes ao Córtex Motor

As funções do córtex motor são controladas, em grande parte, por sinais neurais do sistema somatossensorial mas, também, em certo grau, de outros sistemas sensoriais, como a audição e a visão. Uma vez recebida a informação sensorial, o córtex motor opera em associação dos núcleos da base e o cerebelo para dar seguimento apropriado ao curso da ação motora. As mais importantes vias aferentes do córtex motor são as seguintes:

1. Fibras subcorticais de regiões adjacentes do córtex cerebral, especialmente de (a) áreas somatossensoriais do córtex parietal, (b) áreas adjacentes do córtex frontal anteriores ao córtex motor e (c) córtices visual e auditivo.
2. Fibras subcorticais que chegam, pelo corpo caloso, provenientes do hemisfério cerebral oposto. Essas fibras conectam áreas correspondentes dos córtices nos dois lados do cérebro.
3. Fibras somatossensoriais que chegam, diretamente, do complexo ventrobasal do tálamo. Retransmitem, principalmente, sinais táteis cutâneos e sinais articulares e musculares da periferia do corpo.
4. Tratos dos núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo que, por sua vez, recebem sinais do cerebelo e dos núcleos da base. Esses tratos fornecem os sinais necessários para a coordenação entre as funções de controle motor do córtex motor, dos núcleos da base e do cerebelo.
5. Fibras dos núcleos intralaminares do tálamo. Essas fibras controlam o nível geral de excitabilidade do córtex motor, do mesmo modo como controlam o nível geral de excitabilidade da maioria das outras regiões do córtex cerebral.

## O Núcleo Rubro como uma Via Alternativa para Transmitir Sinais Corticais para a Medula Espinhal

O *núcleo rubro,* localizado no mesencéfalo, funciona em estreita associação com o trato corticoespinhal. Como mostrado na Figura 55-5, ele recebe grande número de fibras diretas do córtex motor primário, pelo *trato corticorrubral,* bem como colaterais do trato corticoespinhal, quando atravessa o mesencéfalo. Essas fibras fazem sinapse na porção mais inferior do núcleo rubro, a *parte magnocelular,* que contém grandes neurônios com di-

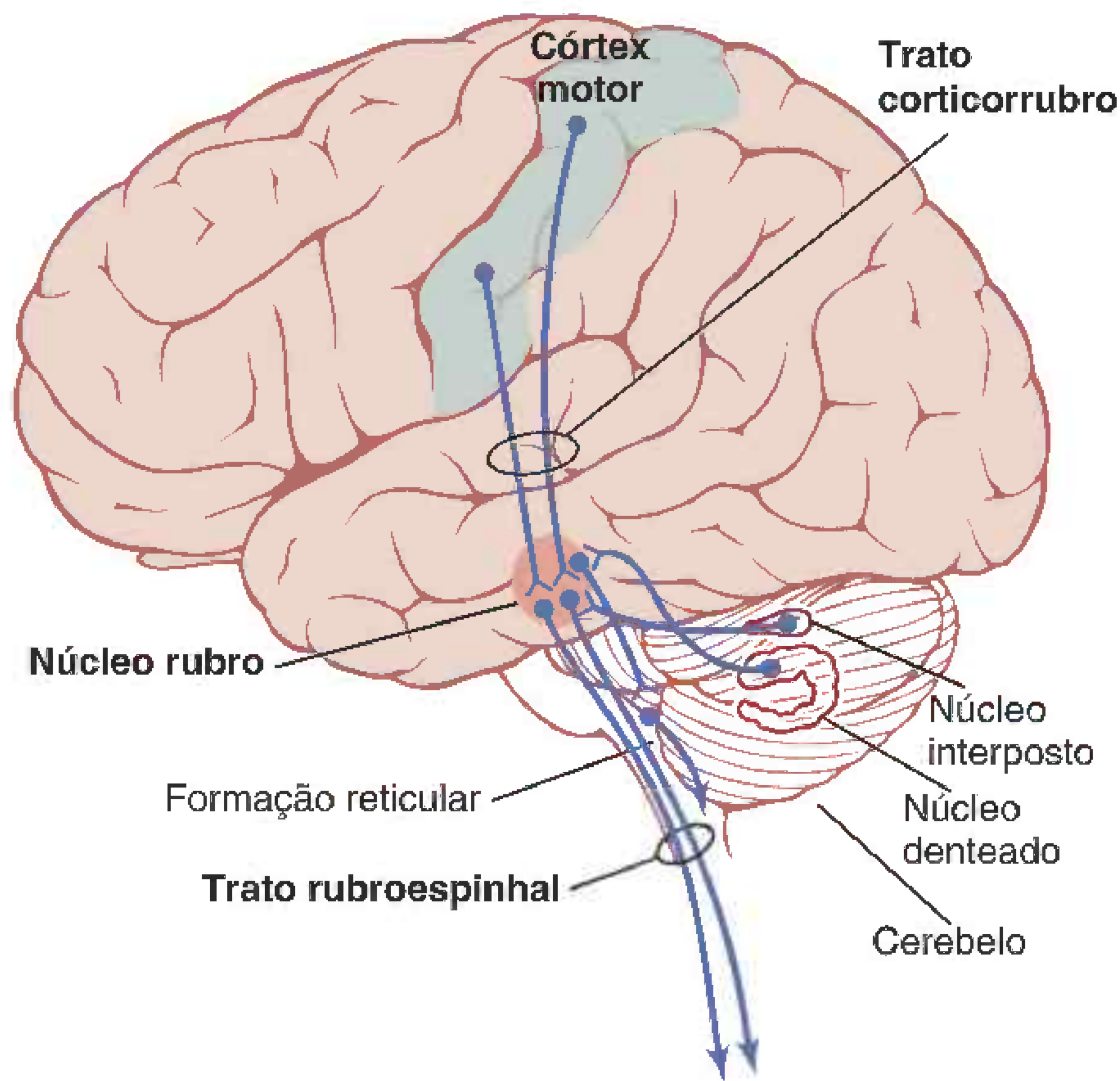



**Figura 55-5** Via corticorrubroespinal para o controle motor, mostrando, também, a relação dessa via com o cerebelo.

mensões semelhantes às das células de Betz, no córtex motor. Esses grandes neurônios, então, dão origem ao *trato rubroespinhal*, que cruza para o lado oposto, na parte inferior do tronco cerebral, seguindo trajeto imediatamente adjacente e anterior ao trato corticoespinhal, passando pelas colunas laterais da medula espinhal.

As fibras rubroespinhais terminam, em sua maioria, nos interneurônios das áreas intermediárias da substância cinzenta da medula, juntamente com fibras corticoespinhais, mas algumas das fibras rubroespinhais terminam diretamente nos neurônios motores do corno anterior, junto com algumas fibras corticoespinhais. O núcleo rubro também tem conexões estreitas com o cerebelo, semelhantes às conexões entre o córtex motor e o cerebelo.

**Função do Sistema Corticorrubroespinhal.** A parte magnocelular do núcleo rubro tem representação somatográfica de todos os músculos do corpo, como acontece com o córtex motor. Portanto, a estimulação de ponto único, nessa parte do núcleo rubro causa contração de músculo isolado ou de pequeno grupo de músculos. No entanto, a precisão de representação, dos diferentes músculos, é muito menos desenvolvida neles do que no córtex motor. Isto é especialmente verdade nos seres humanos, com núcleos rubros relativamente pequenos.

A via corticorrubroespinhal serve como rota acessória para transmissão de sinais relativamente discretos do córtex motor para a medula espinhal. Quando as fibras corticoespinhais são destruídas, mas a via corticorrubroespinhal fica intacta, ainda podem ocorrer alguns movimentos discretos, exceto os movimentos para controle fino dos dedos e mãos, que ficam consideravelmente comprometidos. Os movimentos do punho ainda podem ser funcionais, o que não é o caso quando a via corticorrubroespinhal também é bloqueada.

Dessa forma, a via, pelo núcleo rubro para a medula espinhal se associa ao sistema corticoespinhal. Além disso, o trato rubroespinhal se situa nas colunas laterais da medula espinhal, juntamente com o trato corticoespinhal lateral, e termina nos interneurônios e neurônios motores, que controlam os músculos mais distais das extremidades. Portanto, os tratos corticoespinhais e rubroespinhais são chamados de *sistema motor lateral da medula*, distinguindo-se do sistema vestibulorreticuloespinhal, situado, em grande proporção, na parte medial da medula, referido como *sistema motor medial da medula*, conforme será, ainda, discutido neste capítulo.

**Sistema "Extrapiramidal"**

O termo *sistema motor extrapiramidal* é muito usado nos círculos clínicos para denotar todas as partes do cérebro e do tronco cerebral que contribuem para o controle motor, mas que não fazem parte do sistema corticoespinhal-piramidal direto. Eles incluem vias pelos núcleos da base, pela formação reticular do tronco cerebral, pelos núcleos vestibulares e, muitas vezes, pelo núcleo rubro. Esse é grupo tão completamente inclusivo e diverso, de áreas de controle motoras, que é difícil atribuir funções neurofisiológicas específicas ao chamado sistema extrapiramidal como um todo. De fato, os sistemas piramidal e extrapiramidal são, extensamente, interligados e interagem para o controle dos movimentos. Por essas razões, o termo "extrapiramidal" está sendo cada vez menos usado na clínica e na fisiologia.

## Excitação das Áreas de Controle Motor da Medula Espinhal pelo Córtex Motor Primário e o Núcleo Rubro

**Disposição Colunar Vertical dos Neurônios no Córtex Motor.** Nos Capítulos 47 e 51, destacamos que as células, no córtex somatossensorial e no córtex visual, são organizadas em *colunas verticais de células*. De modo semelhante, as células do córtex motor são organizadas em colunas verticais, com diâmetro de fração de milímetro, com milhares de neurônios em cada coluna.

Cada coluna de células funciona como uma unidade, em geral, estimulando grupo de músculos sinérgicos mas, algumas vezes, estimulando apenas um músculo. De igual modo, cada coluna tem seis camadas de células distintas, como ocorre em quase todo o córtex cerebral. Todas as células piramidais que dão origem às fibras corticoespinhais se situam na quinta camada de células da superfície cortical. Inversamente, os sinais das aferências entram todos por meio das camadas 2 a 4. E a sexta camada dá origem, principalmente, a fibras que se comunicam com outras regiões do próprio córtex cerebral.

**Função de Cada Coluna de Neurônios.** Os neurônios de cada coluna operam como sistema de processamento integrativo, usando informações de múltiplas fontes de aferências para determinar a resposta de saída da coluna. Ademais, cada coluna pode funcionar como sistema de amplificação, para estimular grande número de fibras piramidais, para o mesmo músculo ou para mús-

culos sinérgicos, simultaneamente. Isso é importante, porque a estimulação de uma só célula piramidal quase nunca consegue excitar um músculo. Geralmente, 50 a 100 células piramidais precisam ser excitadas, simultaneamente ou em rápida sucessão para se obter a contração muscular definitiva.

**Sinais Dinâmicos e Estáticos São Transmitidos pelos Neurônios Piramidais.** Se sinal forte for enviado ao músculo, para causar contração rápida inicial, então, sinal contínuo muito mais fraco pode manter a contração por longos períodos daí em diante. Essa é a maneira usual pela qual a excitação causa contrações musculares. Para fazer isso, cada coluna de células excita duas populações de neurônios de células piramidais, uma chamada *neurônios dinâmicos*, e a outra, *neurônios estáticos*. Os neurônios dinâmicos são excitados, em alta velocidade, por curto período, no começo de uma contração, causando o *desenvolvimento da força* rápido inicial. Depois, os neurônios estáticos descarregam em frequência muito mais lenta, mas continuam a disparar nesta lenta faixa para *manter a força* de contração, enquanto for necessária a contração.

Os neurônios do núcleo rubro têm características dinâmicas e estáticas semelhantes, exceto que maior porcentagem de neurônios dinâmicos é encontrada no núcleo rubro e porcentagem maior de neurônios estáticos no córtex motor primário. Isso pode estar relacionado ao fato de que o núcleo rubro está aliado estreitamente ao cerebelo, que desempenha papel importante no início rápido da contração muscular, como explicado no próximo capítulo.

## O *Feedback* Somatossensorial para o Córtex Motor Ajuda a Controlar a Precisão da Contração Muscular

Quando os sinais neurais do córtex motor causam contração muscular, sinais somatossensoriais percorrem de volta todo o caminho da região ativada do corpo, para os neurônios no córtex motor que estejam iniciando a ação. A maioria desses sinais somatossensoriais se origina em (1) fusos musculares, (2) órgãos tendinosos dos tendões musculares ou (3) receptores táteis da pele que recobre os músculos. Esses sinais somáticos costumam causar aumento do *feedback* positivo da contração muscular pelo seguinte modo: no caso dos fusos musculares, se as fibras fusimotoras musculares, nos fusos, se contraírem mais que as grandes fibras musculoesqueléticas, as partes centrais dos fusos ficarão estiradas e, portanto, excitadas. Sinais desses fusos, então, retornam rapidamente às células piramidais, no córtex motor, para advertir que as grandes fibras musculares não se contraíram o suficiente. As células piramidais excitam, ainda mais, o músculo, ajudando sua contração a alcançar a contração dos fusos musculares. No caso dos receptores táteis, se a contração muscular causar compressão da pele contra um objeto, como a compressão dos dedos em torno do objeto agarrado, os sinais dos receptores da pele poderão, se necessário, causar, ainda mais, excitação dos músculos e, portanto, aumentar a firmeza do aperto da mão.

## Estimulação dos Neurônios Motores Espinhais

A Figura 55-6 mostra corte transversal de segmento da medula espinhal, demonstrando: (1) múltiplos tratos de controle motor e sensitivomotor que entram no segmento medular e (2) neurônio motor anterior representativo, no meio da substância cinzenta do corno anterior. O trato corticoespinhal e o trato rubroespinhal se situam nas partes dorsais das colunas brancas laterais. Suas fibras terminam, principalmente, em interneurônios na área intermediária da substância cinzenta medular.

Na intumescência cervical da medula, onde as mãos e os dedos são representados, grande número de fibras corticoespinhais e rubroespinhais também termina, diretamente, nos neurônios motores anteriores, permitindo desse modo a via direta do cérebro para ativar a contração muscular. Isso corrobora o fato de que o córtex motor primário tem grau extremamente alto de representação, para o controle fino de ações da mão, dos dedos e do polegar.

**Padrões de Movimento Desencadeados pelos Centros da Medula Espinhal.** Do Capítulo 54, deve ser lembrado que a medula espinhal pode fornecer certos padrões reflexos específicos de movimento, em resposta à estimulação sensorial. Muitos desses padrões também são importantes, quando os neurônios motores anteriores da medula são excitados por sinais cerebrais. Por exemplo, o reflexo de estiramento é funcional, em todas as vezes, ajudando a abafar qualquer oscilação dos movimentos motores, iniciados no cérebro e, provavelmente, também fornecendo pelo menos parte da força motora necessária, para causar contrações musculares quando as fibras intrafusais dos fusos musculares se contraem mais do que as grandes fibras musculoesqueléticas o fazem, desencadeando a estimulação reflexa do músculo, "servo-assistida", além da estimulação direta pelas fibras corticoespinhais.

De igual modo, quando o sinal cerebral excita o músculo, em geral não é necessário transmitir um sinal inverso para relaxar o músculo antagonista, ao mesmo

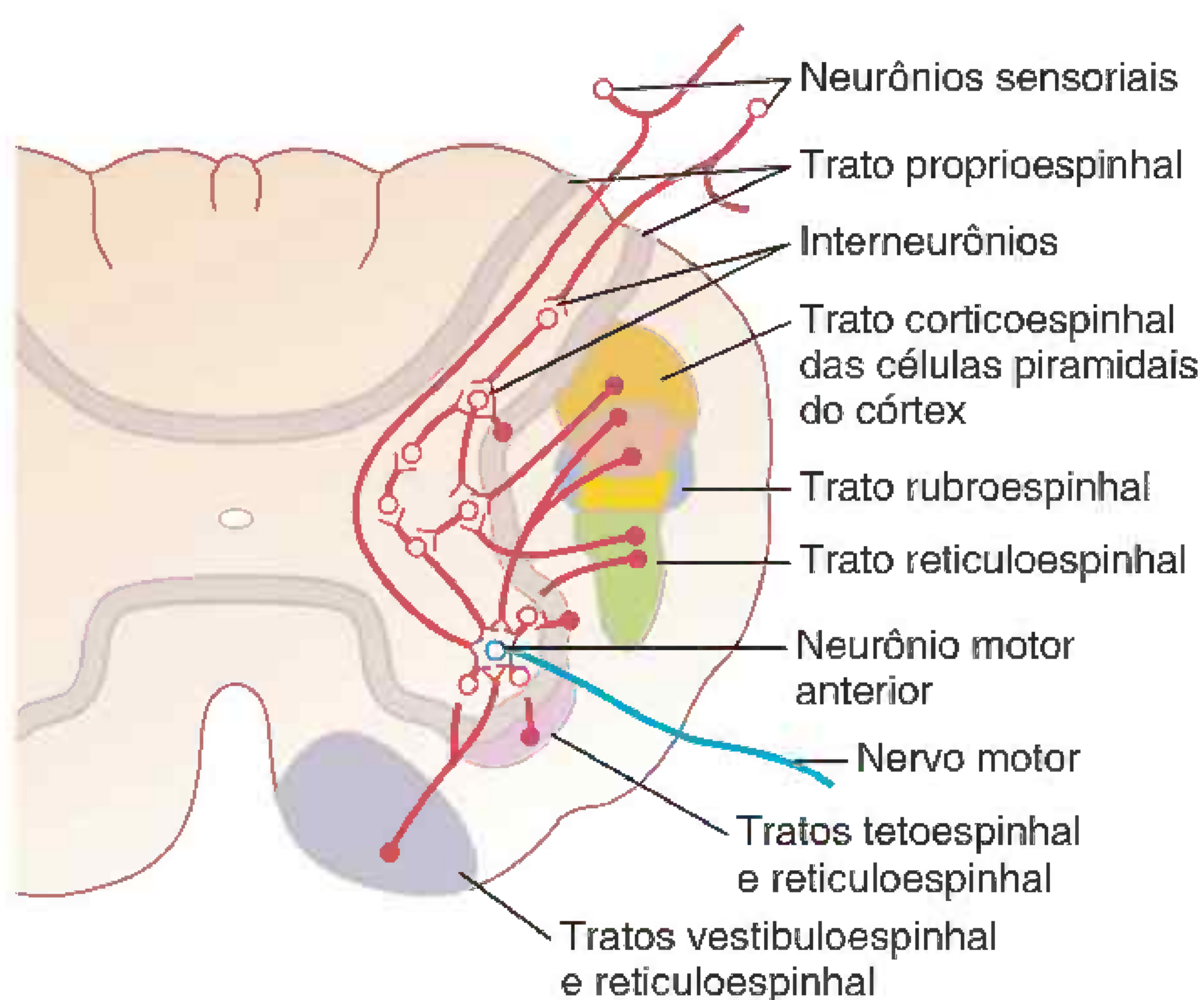



**Figura 55-6** Convergência de diferentes vias de controle motor sobre os neurônios motores anteriores.

tempo; isto é obtido pelo circuito de *inervação recíproca* que sempre está presente na medula para coordenar a função dos pares de músculos antagonistas.

Por fim, outros mecanismos reflexos medulares, como o de retirada, o de andar, o da marcha, o de coçar e os mecanismos posturais, podem ser ativados por sinais de "comando" de estruturas cerebrais. Desse modo, sinais de comando simples do cérebro podem iniciar muitas atividades motoras normais, particularmente, para funções como andar e a produção de atitudes posturais do corpo.

**Efeito das Lesões no Córtex Motor ou na Via Corticoespinhal — O "Acidente Vascular Cerebral"**

O sistema de controle motor pode ser lesado pela anormalidade comum chamada "acidente vascular cerebral" ou, popularmente, "derrame". Isso é causado por ruptura de vaso que sangra no cérebro ou por trombose de uma das artérias principais que irrigam o cérebro. Em qualquer dos casos, o resultado é a perda da irrigação para o córtex ou para o trato corticoespinhal, no ponto em que atravessa a cápsula interna, entre o núcleo caudado e o putâmen. Da mesma maneira, foram realizados experimentos, em animais, para remover, seletivamente, diferentes partes do córtex motor.

**Remoção do Córtex Motor Primário (Área Piramidal).** A remoção de parte do córtex motor primário — a área que contém as células piramidais gigantes de Betz — causa graus variáveis de paralisia dos músculos representados. Se o núcleo caudado subjacente e as áreas motoras pré-motora e motoras suplementares adjacentes não forem lesados, ainda poderão ocorrer movimentos posturais grosseiros e "fixação" de extremidades, mas ocorre *perda do controle voluntário de movimentos discretos dos segmentos distais das extremidades, especialmente, das mãos e dos dedos.* Isso não significa que os músculos das mãos e dos dedos, em si mesmos, não possam se contrair; em lugar disso, a *capacidade de controlar os movimentos finos é o que se perde.* Partindo dessas observações, pode-se concluir que a área piramidal é essencial para o início voluntário dos movimentos finamente controlados, especialmente, das mãos e dos dedos.

**Espasticidade Muscular Causada por Lesões Que Atinjam Grandes Áreas Adjacentes ao Córtex Motor.** O córtex motor primário, normalmente, exerce efeito estimulador tônico e contínuo sobre os neurônios motores da medula espinhal; quando esse efeito estimulador é removido, ocorre *hipotonia*. A maioria das lesões do córtex motor, especialmente as causadas por *AVC*, envolve, não apenas o córtex motor primário mas, também, partes adjacentes do cérebro, como os núcleos da base. Nesses casos, quase invariavelmente, ocorre *espasmo muscular* nas áreas musculares afetadas no *lado oposto* do corpo (porque as vias motoras cruzam para o lado oposto). Esse espasmo resulta, principalmente, da lesão de vias acessórias das partes não piramidais do córtex motor. Essas vias, normalmente, inibem os núcleos motores vestibulares e reticulares do tronco cerebral. Quando esses núcleos perdem seu estado de inibição (*i. e.*, são "desinibidos"), ficam, espontaneamente, ativos e causam tônus espástico excessivo nos músculos envolvidos, como ainda discutiremos de maneira mais completa, neste capítulo. Isso é a espasticidade que, usualmente, acompanha o "AVC" no ser humano.

## Papel do Tronco Cerebral no Controle da Função Motora

O tronco cerebral é formado pelo *bulbo, ponte* e *mesencéfalo*. Por um lado, ele é a extensão da medula espinhal, na cavidade craniana, porque contém núcleos motores e sensoriais que realizam as funções motoras e sensoriais da face e da cabeça, do mesmo modo que a medula espinhal é responsável por essas funções, para regiões do pescoço para baixo. Mas por outro lado, o tronco cerebral é, diretamente, responsável por muitas funções especiais de controle, como as seguintes:

1. Controle da respiração
2. Controle do sistema cardiovascular
3. Controle parcial da função gastrointestinal
4. Controle de muitos movimentos estereotipados do corpo
5. Controle do equilíbrio
6. Controle dos movimentos oculares

Finalmente, o tronco cerebral serve como estação de passagem para "sinais de comando" dos centros neurais superiores. Nas seções a seguir, discutiremos o papel do tronco cerebral no controle do movimento corporal total e no equilíbrio. Especialmente importante, para essas finalidades, são os *núcleos reticulares* e os *núcleos vestibulares* do tronco cerebral.

### Sustentação do Corpo contra Gravidade — Papéis dos Núcleos Reticulares e Vestibulares

A Figura 55-7 mostra as localizações dos núcleos reticulares e vestibulares, no tronco cerebral.

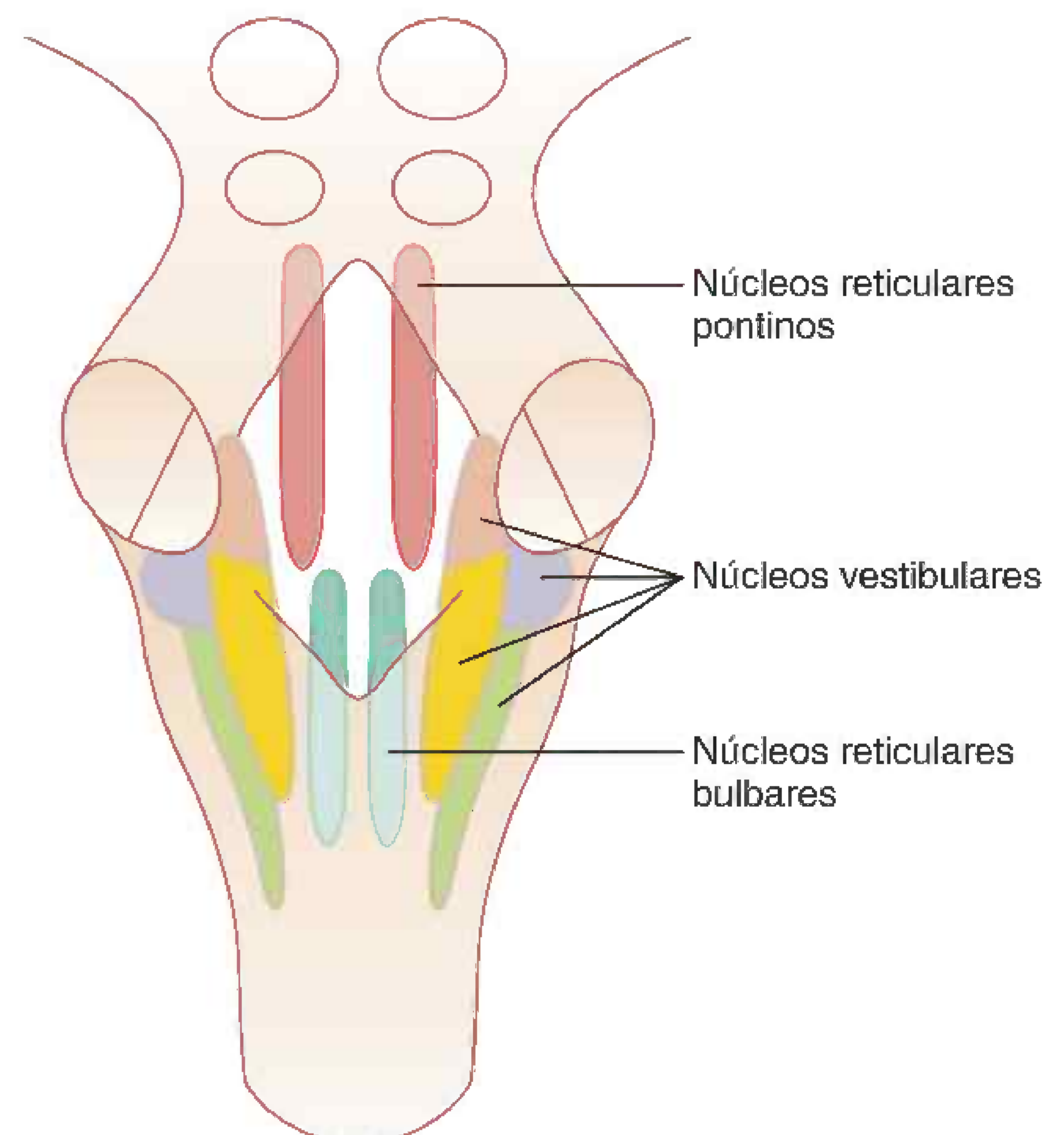



**Figura 55-7** Localizações dos núcleos reticulares e vestibulares no tronco cerebral.

## Antagonismo Excitatório-Inibitório Entre Núcleos Reticulares Pontinos e Bulbares

Os núcleos reticulares se dividem em dois grupos principais: (1) *núcleos reticulares pontinos*, localizados um pouco posterior e lateral à ponte, estendendo-se para o mesencéfalo e (2) *núcleos reticulares bulbares*, que se estendem por todo o bulbo, situando-se ventral e medialmente, perto da linha média. Esses dois grupos de núcleos funcionam, principalmente, de maneira antagônica entre si, com os pontinos excitando os músculos antigravitários, e os bulbares relaxando os mesmos músculos.

**Sistema Reticular Pontino.** Os núcleos reticulares pontinos transmitem sinais excitatórios descendentes para a medula espinhal pelo *trato reticuloespinhal pontino*, na coluna anterior da medula, como mostrado na Figura 55-8. As fibras dessa via terminam nos neurônios motores anteriores mediais, responsáveis pela excitação dos músculos axiais do corpo, que sustentam o corpo contra a gravidade — isto é, os músculos da coluna vertebral (paravertebrais) e os músculos extensores das extremidades.

Os núcleos reticulares pontinos têm alto grau de excitabilidade natural. Ademais, recebem fortes sinais excitatórios dos núcleos vestibulares, bem como dos núcleos profundos do cerebelo. Portanto, quando o sistema excitatório pontino fica sem oposição, pelo sistema reticular bulbar, provoca excitação tão poderosa dos músculos antigravitários, em todo o corpo, que animais quadrúpedes, quando colocados na posição em pé, sustentam o corpo contra a gravidade, sem qualquer sinal dos níveis mais altos do cérebro.

**Sistema Reticular Bulbar.** Os núcleos reticulares bulbares transmitem sinais *inibitórios* para os mesmos neurônios motores anteriores antigravitários, por meio de trato diferente, o *trato reticuloespinhal bulbar*, localizado na coluna lateral da medula, como, também, é mostrado na Figura 55-8. Os núcleos reticulares bulbares recebem fortes colaterais de aferência: (1) do trato corticoespinhal, (2) do trato rubroespinhal e (3) de outras vias motoras. Estes, normalmente, ativam o sistema inibitório reticular bulbar para contrabalançar os sinais excitatórios do sistema reticular pontino, assim, sob condições normais, os músculos corporais não ficam, anormalmente, tensos.

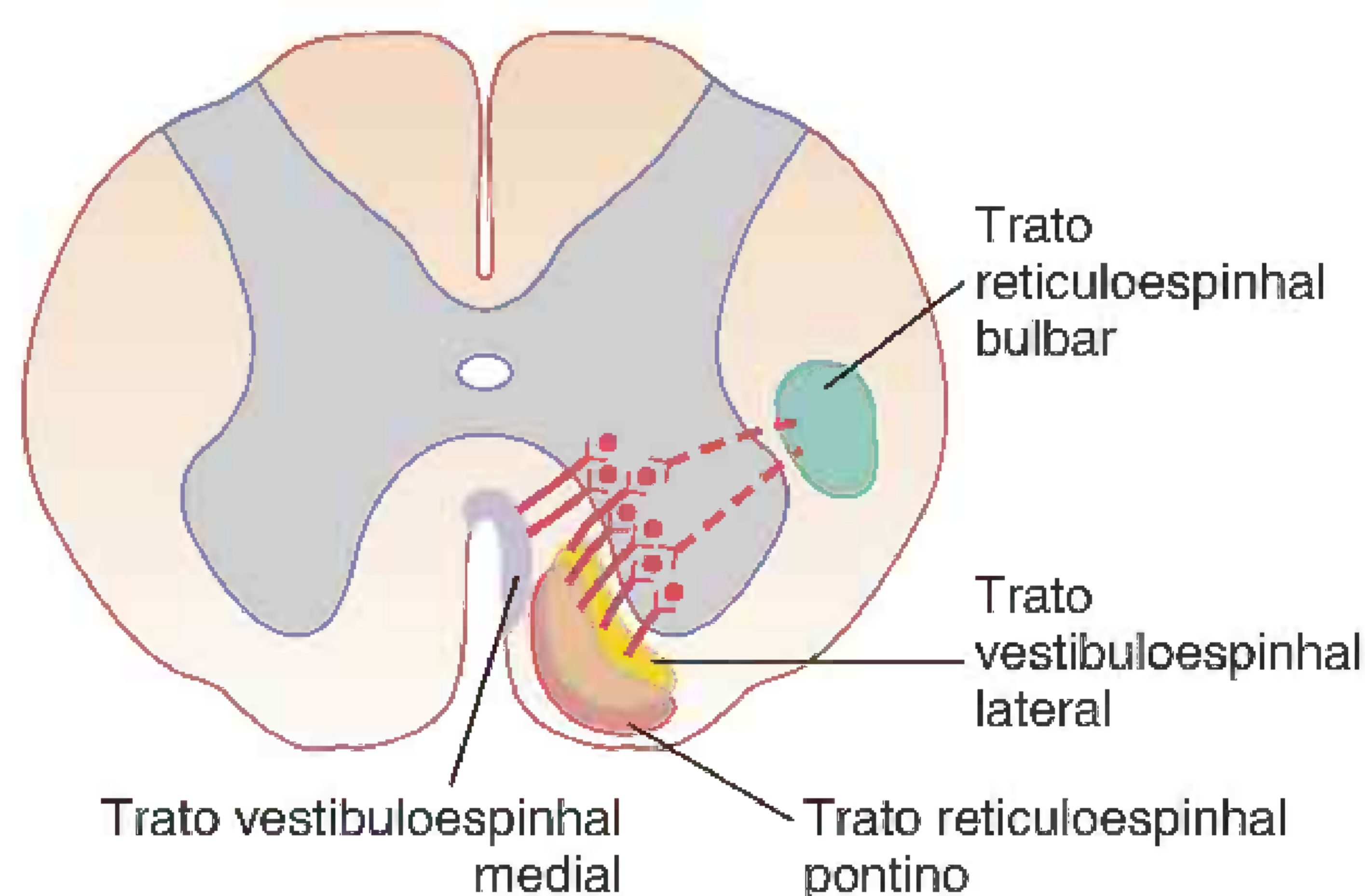



**Figura 55-8** Tratos vestibuloespinal e reticuloespinal, descendo pela medula espinhal, para excitar (*linhas contínuas*) ou inibir (*linhas tracejadas*) os neurônios motores anteriores que controlam a musculatura axial do corpo.

Ainda assim, alguns sinais de áreas superiores do encéfalo podem "desinibir" o sistema bulbar, quando se deseja excitar o sistema pontino, para que o indivíduo fique em pé. Em outras ocasiões, a excitação do sistema reticular bulbar pode inibir músculos antigravitários, em certas partes do corpo, para permitir que essas partes realizem atividades motoras especiais. Os núcleos reticulares excitatórios e inibitórios formam sistema controlável que é manipulado por sinais motores do córtex cerebral e de outras partes, provocando contrações musculares de fundo, necessárias para ficar em pé contra a gravidade e para inibir os grupos de músculos apropriados, conforme necessário, para que outras funções possam ser realizadas.

## Papel dos Núcleos Vestibulares para Excitar os Músculos Antigravitários

Todos os *núcleos vestibulares*, mostrados na Figura 55-7, funcionam em associação com os núcleos reticulares pontinos, para controlar os músculos antigravitários. Os núcleos vestibulares transmitem fortes sinais excitatórios para os músculos antigravitários, por meio dos *tratos vestibuloespinhais lateral* e *medial*, nas colunas anteriores da medula espinhal, como mostrado na Figura 55-8. Sem essa sustentação dos núcleos vestibulares, o sistema reticular pontino perderia grande parte de sua excitação dos músculos antigravitários axiais.

O papel específico dos núcleos vestibulares, contudo, é o de controlar, *seletivamente*, os sinais excitatórios para os diferentes músculos antigravitários, para manter o equilíbrio *em resposta a sinais do sistema vestibular*. Discutimos isso, mais completamente, adiante, neste capítulo.

### O Animal Descerebrado Desenvolve Rigidez Espástica

Quando o tronco cerebral de animal é seccionado, abaixo do nível médio do mesencéfalo mas seus sistemas reticulares da ponte e do bulbo, bem como o sistema vestibular, são deixados intactos, o animal desenvolve a patologia chamada *rigidez de descerebração*. Essa rigidez não ocorre em todos os músculos do corpo, mas ocorre nos músculos antigravitários — os músculos do pescoço e do tronco e os extensores das patas.

A causa da rigidez de descerebração é o bloqueio da aferência, normalmente intensa, do córtex cerebral, dos núcleos rubros e dos núcleos da base para os núcleos reticulares bulbares. Na falta dessa aferência, o sistema inibidor reticular bulbar fica sem função; ocorre hiperatividade completa do sistema excitatório pontino e se desenvolve rigidez. Veremos, ainda, que ocorrem outras causas de rigidez em outras doenças neuromotoras, especialmente nas lesões dos núcleos da base.

## Sensações Vestibulares e Manutenção do Equilíbrio

### Sistema Vestibular

O sistema vestibular, mostrado na Figura 55-9, é o órgão sensorial para detectar sensações do equilíbrio. Encerrado em sistema de tubos e câmaras ósseos, localizado na parte petrosa do osso temporal, o chamado *labirinto ósseo*. Dentro desse sistema estão tubos e câmaras membranosos, no chamado *labirinto membranoso*. Esse é a parte funcional do sistema vestibular.

A parte superior da Figura 55-9 mostra o labirinto membranoso. Ele é composto, principalmente, pela *cóclea* (ducto coclear); três *canais semicirculares*; e duas grandes câmaras, o *utrículo* e o *sáculo*. A cóclea é o principal órgão sensorial para a audição (Cap. 52) e tem pouco a ver com o equilíbrio. No entanto, os *canais semicirculares*, o *utrículo* e o *sáculo* são todos partes integrantes do mecanismo de equilíbrio.

"Máculas" — Órgãos Sensoriais do Utrículo e do Sáculo, para Detectar a Orientação da Cabeça com Respeito à Gravidade. Localizada na superfície interna de cada utrículo e sáculo, mostrada no diagrama superior da Figura 55-9, existe pequena área sensorial discreta com 2 milímetros de diâmetro, chamada *mácula*. A *mácula do utrículo* se situa, em sua maior parte, no *plano horizontal*, na superfície inferior do utrículo e desempenha papel importante na determinação da orientação da cabeça, quando ela está em posição ereta. Inversamente, a *mácula do sáculo* está localizada, também, em sua maior parte, no *plano vertical* e sinaliza a orientação da cabeça, quando a pessoa está em decúbito.

Cada mácula é coberta por camada gelatinosa, onde ficam imersos muitos pequenos cristais de carbonato de cálcio, chamados *estatocônias*. Estão, também, na mácula milhares de *células ciliadas*, uma das quais é mostrada na Figura 55-10; elas projetam *cílios* para cima, na camada gelatinosa. As bases e os lados das células ciliadas fazem sinapse com as terminações sensoriais do *nervo vestibular*.

As estatocônias calcificadas têm *gravidade específica* duas a três vezes maior que a gravidade do líquido e dos tecidos circunjacentes. O peso das estatocônias curva os cílios na direção da tração gravitacional.

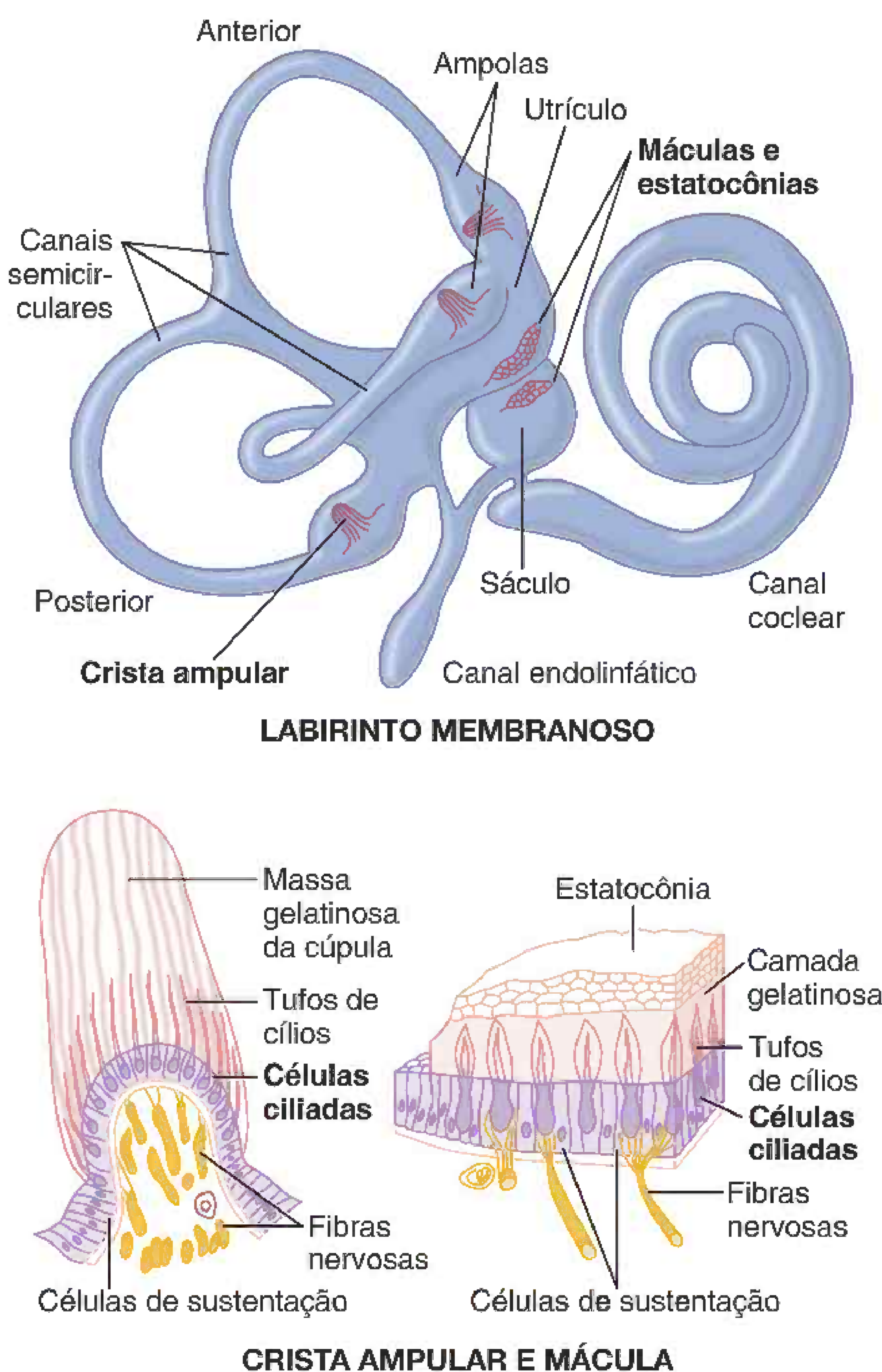



**Figura 55-9** Labirinto membranoso e organização da crista ampular e da mácula.

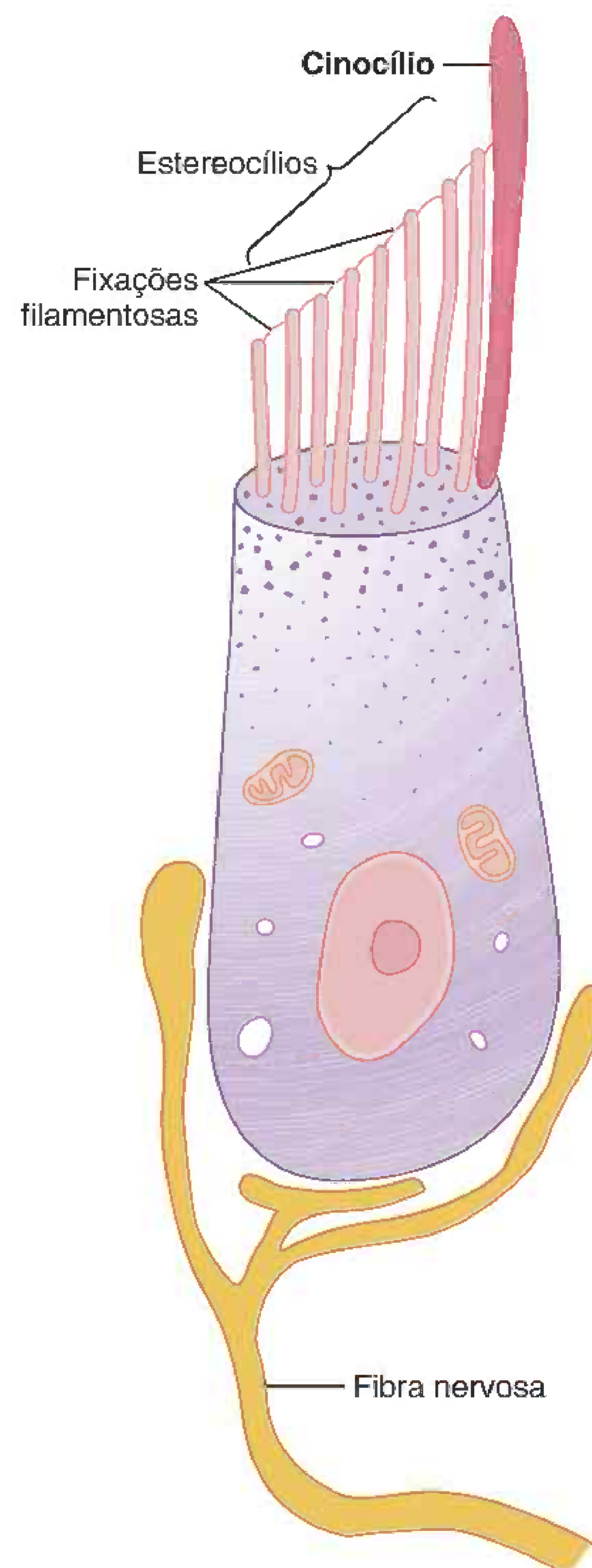



**Figura 55-10** Célula ciliada do aparelho do equilíbrio e suas sinapses com o nervo vestibular.

**Sensibilidade Direcional das Células Ciliadas — Cinocílio.** Cada célula ciliada tem 50 a 70 pequenos cílios, chamados *estereocílios* e mais um grande cílio, o *cinocílio*, como mostrado na Figura 55-10. O cinocílio sempre está localizado de um lado, e os estereocílios ficam cada vez mais curtos em direção ao outro lado da célula. Diminutas ligações filamentosas, quase invisíveis até ao microscópio eletrônico, unem a ponta de cada estereocílio ao próximo estereocílio mais longo e, finalmente, ao cinocílio.

Devido a essas conexões, quando os estereocílios e o cinocílio se curvam na direção do cinocílio, os filamentos puxam, em sequência, os estereocílios, afastando-os do corpo celular. Isso abre várias centenas de canais, na membrana celular neuronal, em torno das bases dos estereocílios, e esses canais são capazes de conduzir grande número de íons positivos. Portanto, ocorre influxo considerável de íons positivos, para o interior da célula, de líquido endolinfático circunjacente, causando *despolarização da membrana do receptor*. Inversamente, a deformação do conjunto de estereocílios na direção oposta (de volta oposta ao cinocílio), reduz a tensão nas fixações; isso fecha os canais iônicos, causando, assim, *hiperpolarização do receptor*.

Sob condições normais de repouso, as fibras nervosas que saem das células ciliadas transmitem, continuamente, impulsos nervosos na frequência de cerca de 100 por segundo. Quando os estereocílios se curvam em direção ao cinocílio, aumenta o tráfego de impulsos, muitas vezes para várias centenas por segundo; inversamente, a deformação dos cílios para longe do cinocílio diminui o tráfego de impulsos, muitas vezes o inibindo completamente. Portanto, à medida que muda a orientação da cabeça, no espaço e o peso das estatocônias distorce os cílios, são transmitidos sinais apropriados, para o sistema nervoso central controlar o equilíbrio.

Em cada mácula, cada uma das células ciliadas é orientada em direção diferente, para que algumas delas sejam estimuladas, quando se deformam para trás, enquanto outras são estimuladas quando se deformam para um lado e assim por diante. Portanto, ocorre padrão diferente de excitação nas fibras nervosas maculares, para cada orientação da cabeça, no campo gravitacional. É esse "padrão" que notifica o sistema nervoso central sobre a orientação da cabeça no espaço.

**Canais Semicirculares.** Os três canais semicirculares, em cada órgão vestibular, conhecidos como *canais semicirculares anterior, posterior* e *lateral* (*horizontal*), ficam dispostos em ângulos retos entre si, de modo que representem todos os três planos no espaço. Quando a cabeça é curvada para a frente por cerca de 30 graus, os canais semicirculares laterais ficam, aproximadamente, horizontais em relação à superfície da Terra; os canais anteriores estão nos planos verticais que se projetam *para a frente e 45 graus para fora*, enquanto os canais posteriores estão nos planos verticais que se projetam *para trás e 45 graus para fora*.

Cada ducto semicircular tem alargamento em uma de suas extremidades, chamado *ampola*, e os canais e as ampolas ficam cheios do líquido chamado *endolinfa*. O fluxo desse líquido ao longo dos canais e de sua ampola excita o órgão sensorial da ampola da seguinte maneira: a Figura 55-11 mostra, em cada ampola, pequena crista, chamada *crista ampular*. Na parte superior dessa crista, existe massa de tecido gelatinoso frouxo, a *cúpula*. Quando a cabeça da pessoa começa a girar em qualquer direção, a inércia do líquido, em um ou mais dos canais semicirculares faz com que o líquido permaneça estacionário enquanto o canal semicircular gira com a cabeça. Isso faz com que o líquido flua do ducto para a ampola, deformando a cúpula para um lado, como mostrado pela posição da cúpula colorida na Figura 55-11. A rotação da cabeça na direção oposta faz com que a cúpula se deforme para o lado oposto.

Na cúpula, se projetam centenas de cílios das células ciliadas localizadas na crista ampular. Os cinocílios dessas células ciliadas são todos orientados na mesma direção da cúpula, e a deformação da cúpula nessa direção causa despolarização das células ciliadas, enquanto a deformação na direção oposta hiperpolariza as células. Em seguida, pelas células ciliadas, são enviados sinais apropriados por meio do *nervo vestibular*, para notificar o sistema nervoso central sobre a *alteração da rotação* da cabeça e da *velocidade da alteração* em cada um dos três planos do espaço.

### Função do Utrículo e do Sáculo na Manutenção do Equilíbrio Estático

É especialmente importante que as células ciliadas estejam todas orientadas em direções diferentes, nas máculas dos utrículos e dos sáculos, para que, com diferentes posições da cabeça, células ciliadas distintas sejam esti-

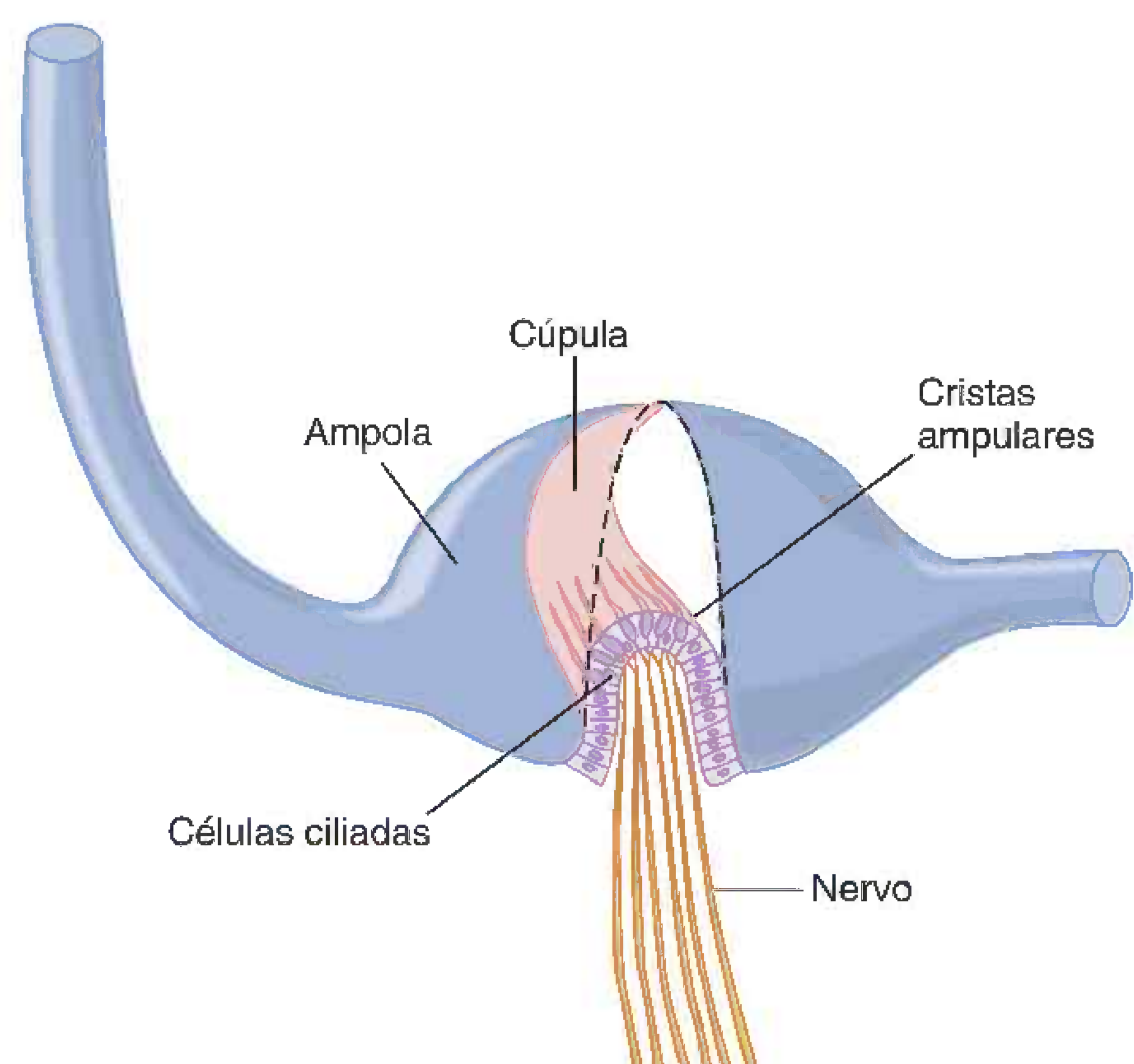



**Figura 55-11** Movimento da cúpula e dos cílios imersos, no início da rotação.

muladas. Os "padrões" de estimulação das diferentes células ciliadas notificam o sistema nervoso central sobre a posição da cabeça, em relação à tração da gravidade. Por sua vez, os sistemas nervosos vestibular, cerebelar e motor reticular excitam os músculos posturais, apropriados, para manter o equilíbrio.

Este sistema de utrículo e sáculo funciona de modo extremamente eficaz para manter o equilíbrio, quando a cabeça está na posição quase vertical. Na verdade, a pessoa é capaz de detectar não apenas meio grau de desequilíbrio, quando o corpo se inclina da posição ereta precisa.

**Detecção de Aceleração Linear pelas Máculas do Utrículo e do Sáculo.** Quando o corpo, subitamente, é empurrado para a frente — isto é, quando o corpo se acelera — as estatocônias, com inércia de massa maior do que o líquido circunjacente, se desloquem para trás, sobre os cílios das células ciliadas, é enviada informação de desequilíbrio para os centros nervosos, fazendo com que o indivíduo sinta como se estivesse caindo para trás. Isso, automaticamente, faz com que o indivíduo se incline para a frente até que o desvio anterior resultante das estatocônias iguale, exatamente, a tendência das estatocônias caírem para trás, devido à aceleração. Nesse ponto, o sistema nervoso detecta estado de equilíbrio apropriado e não mais inclina o corpo para a frente. Desse modo, as máculas operam para manter o equilíbrio, durante a aceleração linear, exatamente do mesmo modo que operam durante o equilíbrio estático.

As máculas *não* operam para a detecção de *velocidade* linear. Quando corredores começam a correr, precisam se inclinar para a frente, para impedir queda para trás, devido à *aceleração* inicial mas, uma vez atingida a velocidade de corrida, se eles estivessem correndo no vácuo, não teriam de se inclinar para a frente. Quando correm no ar, inclinam-se para a frente, para manter o equilíbrio, somente devido à resistência do ar, contra seus corpos; nesse caso, não são as máculas que os fazem se inclinar mas a pressão do ar atuando sobre os receptores de pressão na pele, o que inicia ajustes apropriados do equilíbrio, para impedir quedas.

## Detecção da Rotação da Cabeça pelos Ductos Semicirculares

Quando a cabeça, subitamente, começa a girar em qualquer direção (a chamada *aceleração angular*), a endolinfa, nos canais semicirculares, devido à sua inércia, tende a continuar estacionária, enquanto os canais semicirculares giram. Isso causa fluxo relativo do líquido nos canais na direção oposta à rotação da cabeça.

A Figura 55-12 mostra típico sinal de atividade de célula ciliada na crista ampular, quando o animal é girado por 40 segundos, demonstrando que (1) mesmo quando a cúpula está em sua posição de repouso, a célula ciliada emite descarga tônica de cerca de 100 impulsos por segundo; (2) quando o animal começa a girar, as células ciliadas se deformam para um lado, e a frequência de descarga aumenta muito; e (3) com rotação contínua, o excesso de descarga da célula ciliada, gradualmente, retorna de volta ao nível de repouso, durante os segundos seguintes.

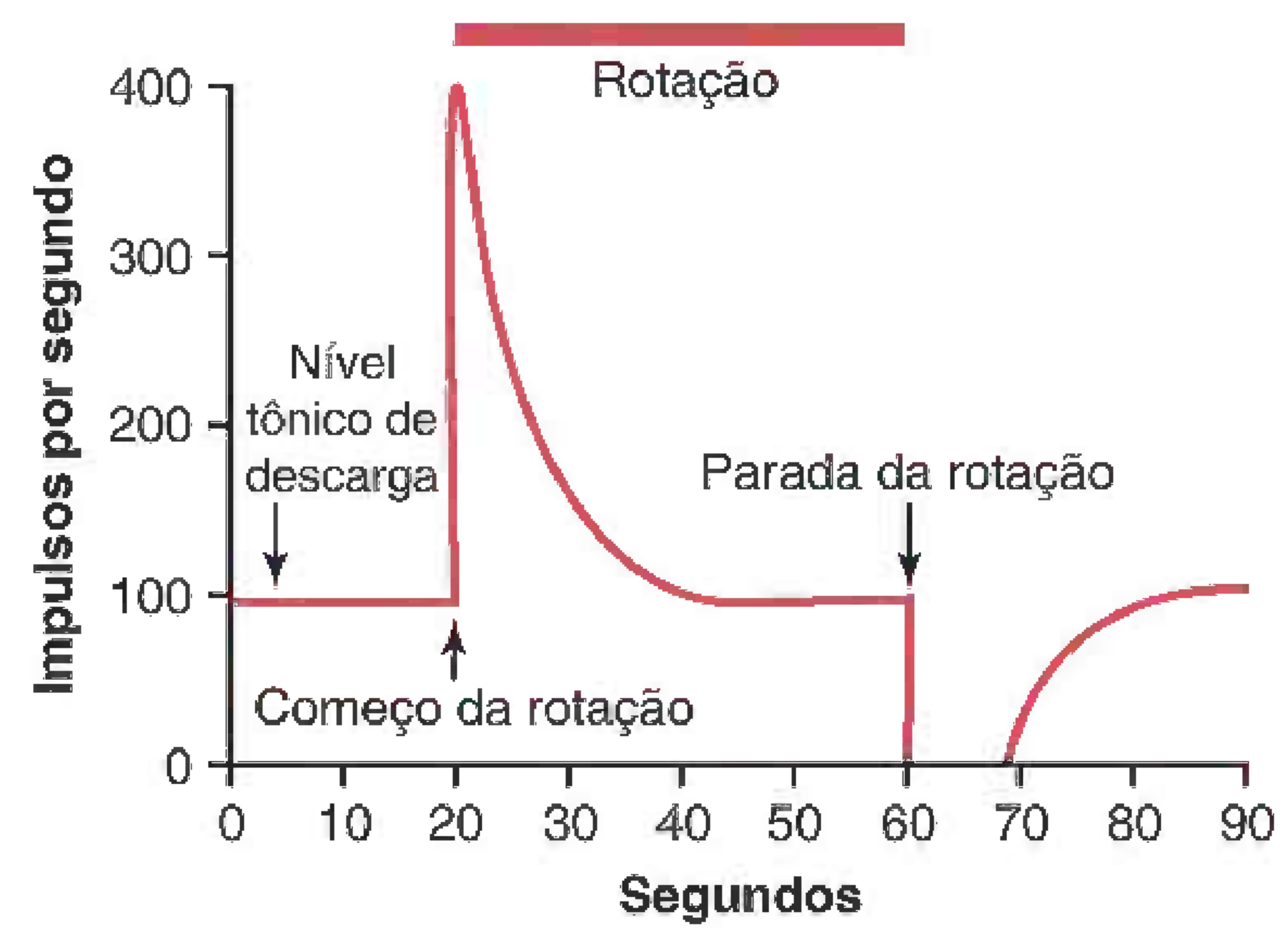



**Figura 55-12** Resposta de célula ciliada, quando canal semicircular é estimulado, primeiro, pelo início da rotação da cabeça e, depois, pela parada da rotação.

A razão para essa adaptação do receptor é que, durante os primeiros segundos de rotação, vencida a resistência inercial ao fluxo de líquido no canal semicircular e, após a deformação da cúpula, a endolinfa começa a se deslocar tão rapidamente quanto o próprio canal semicircular; depois, em mais 5 a 20 segundos, a cúpula, de modo lento, retorna à sua posição de repouso, no meio da ampola, devido à sua própria retração elástica.

Quando a rotação, de súbito, para, ocorrem precisamente os efeitos opostos: a endolinfa continua a girar, enquanto o canal semicircular para. Nesse momento, a cúpula se deforma na direção oposta, fazendo com que a célula ciliada pare, inteiramente, de descarregar. Depois de alguns segundos, a endolinfa para de se movimentar e a cúpula, gradualmente, retorna à sua posição de repouso, permitindo assim que a descarga das células ciliadas retorne a seu nível tônico normal, como mostrado à direita na Figura 55-12. Desse modo, o canal semicircular transmite sinal com uma polaridade quando a cabeça *começa* a girar e da polaridade oposta, quando ele *para* de girar.

**Função "Preditiva" do Sistema de Canais Semicirculares na Manutenção do Equilíbrio.** Como os canais semicirculares não detectam que o corpo está fora de equilíbrio, na direção para a frente, na direção lateral ou na direção para trás, poder-se-ia perguntar: qual é a função dos canais semicirculares, na manutenção do equilíbrio? Tudo o que eles detectam é que a cabeça do indivíduo está *começando* ou *parando* de girar em uma direção ou em outra. Portanto, a função dos canais semicirculares não é a de manter o equilíbrio estático ou manter o equilíbrio, durante movimentos direcionais ou rotacionais constantes. Ainda assim, a perda da função dos canais semicirculares, realmente, faz com que a pessoa tenha pouco equilíbrio, quando tenta realizar movimentos corporais, *com variações intrincadas rápidas*.

A função dos canais semicirculares pode ser explicada pela seguinte ilustração: se a pessoa está correndo rapidamente, para a frente e depois começa, de súbito a virar para um lado, *ela sairá do equilíbrio uma fração de segundo mais tarde*, a menos que sejam feitas *antecipadamente* correções apropriadas. Mas as máculas do utrículo e do sáculo não podem detectar se ela está fora de equilíbrio, até *depois* que isso tenha ocorrido. Os canais semicirculares, contudo, já terão detectado que a pessoa está virando, e essa informação pode, facilmente, notificar o sistema nervoso central do fato de que a pessoa *sairá* do equilíbrio, na próxima fração de segundo, a menos que seja feita alguma *correção antecipatória*.

Em outras palavras, o mecanismo dos canais circulares *prediz* se o desequilíbrio vai ocorrer, e, assim, faz com que os centros do equilíbrio realizem ajustes preventivos antecipatórios apropriados. Isso ajuda a pessoa a manter o equilíbrio, antes que a situação possa ser corrigida.

A remoção dos lobos floculonodulares do cerebelo impede a detecção normal de sinais do canal semicircular, mas tem pouco efeito na detecção dos sinais maculares. É, especialmente, interessante que o cerebelo sirva como órgão "preditivo", para os movimentos corporais mais rápidos, bem como para os relacionados ao equilíbrio. Essas outras funções do cerebelo são discutidas no capítulo seguinte.

### Mecanismos Vestibulares para Estabilizar os Olhos

Quando a pessoa muda sua direção de movimento, rapidamente, ou mesmo inclina a cabeça para o lado, para a frente ou para trás, seria impossível manter imagem estável nas retinas, a menos que ele tivesse algum mecanismo de controle automático para estabilizar a direção do olhar. Ademais, os olhos seriam de pouco uso para detectar uma imagem, a menos que permanecessem "fixos" em cada objeto, por tempo suficiente, para conseguir imagem clara. Felizmente, a cada vez que a cabeça subitamente é rodada, sinais dos canais semicirculares fazem com que os olhos se desviem em direção igual e oposta à rotação da cabeça. Isso resulta de reflexos, transmitidos pelos *núcleos vestibulares* e pelo *fascículo longitudinal medial* para os *núcleos oculomotores*. Esses reflexos são descritos no Capítulo 51.

### Outros Fatores Relacionados ao Equilíbrio

**Proprioceptores do Pescoço.** O sistema vestibular detecta a orientação e o movimento *apenas da cabeça*. Portanto, é essencial que os centros nervosos também recebam informações apropriadas, sobre a orientação da cabeça, em relação ao corpo. Essa informação é transmitida, dos proprioceptores do pescoço e do corpo, diretamente para os núcleos vestibulares e reticulares, no tronco cerebral, e, por via indireta, pelo cerebelo.

Entre as informações proprioceptivas mais importantes, necessárias para manter o equilíbrio, está a transmitida por *receptores articulares do pescoço*. Quando a cabeça está inclinada em uma direção, por curvatura do pescoço, impulsos dos proprioceptores cervicais impedem os sinais, originados no aparelho vestibular, de dar à pessoa senso de desequilíbrio. Eles fazem isso por transmissão de sinais que se opõem, exatamente, aos sinais transmitidos do sistema vestibular. No entanto, *quando o corpo inteiro* se inclina em uma direção, os impulsos do aparelho vestibular *não recebem oposição* dos sinais dos proprioceptores do pescoço; portanto, nesse caso, a pessoa, realmente, percebe alteração do estado de equilíbrio do corpo inteiro.

**Informações Proprioceptivas e Exteroceptivas de Outras Partes do Corpo.** As informações proprioceptivas, de outras partes do corpo que não o pescoço, também são importantes na manutenção do equilíbrio. Por exemplo, as sensações de pressão nas plantas dos pés dizem à pessoa (1) se o peso está distribuído, igualmente, entre os dois pés e (2) se o peso nos pés é mais para a frente ou para trás.

Informações exteroceptivas são, especialmente, necessárias para a manutenção do equilíbrio, quando a pessoa está correndo. A pressão do ar, contra a parte da frente do corpo, sinaliza que a força está se opondo ao corpo em direção diferente da causada pela tração gravitacional; como resultado, a pessoa se inclina para a frente, para se opor a isto.

**A Importância das Informações Visuais na Manutenção do Equilíbrio.** Depois da destruição do aparelho vestibular e, até, após a perda da maior parte das informações proprioceptivas do corpo, a pessoa ainda pode usar os mecanismos visuais, de modo razoavelmente eficaz, para manter o equilíbrio. Até mesmo, movimento linear ou rotacional discreto do corpo muda, instantaneamente, as imagens visuais na retina, e essas informações são retransmitidas aos centros do equilíbrio. Algumas pessoas, com destruição bilateral do aparelho vestibular, têm equilíbrio quase normal enquanto seus olhos estão abertos e todos os movimentos são realizados lentamente. Mas, quando o movimento é rápido ou, quando os olhos estão fechados, o equilíbrio é imediatamente perdido.

### Conexões Neuronais do Sistema Vestibular com o Sistema Nervoso Central

A Figura 55-13 mostra a conexão do nervo vestibular no cérebro posterior. A maior parte das fibras nervosas vestibulares termina nos *núcleos vestibulares* do tronco cerebral, que estão localizados, aproximadamente, na junção do bulbo e da ponte. Algumas fibras passam, diretamente, para os núcleos reticulares do tronco cerebral, sem fazer sinapse e, também, para os núcleos fastigiais e lobos uvular e floculonodular cerebelares. As fibras que terminam nos núcleos vestibulares do tronco cerebral fazem sinapse com neurônios de segunda ordem, que, também, enviam fibras para o cerebelo, para os tratos vestibuloespinhais, para o fascículo longitudinal medial e para outras áreas do tronco cerebral, particularmente os núcleos reticulares.

A via primária para os reflexos do equilíbrio começa nos nervos vestibulares, onde os nervos são excitados pelo sistema vestibular. A via, então, passa para os núcleos vestibulares e para o cerebelo. A seguir, são enviados sinais para os núcleos reticulares do tronco cerebral, bem como para a medula espinhal, por meio dos tratos vestibuloespinhais e reticuloespinhais. Os sinais, para a medula, controlam a inter-relação entre facilitação e inibição dos muitos músculos antigravitários, desse modo controlando, automaticamente, o equilíbrio.

Os lobos *floculonodulares* do cerebelo estão, especialmente, ligados a sinais do equilíbrio dinâmico dos canais

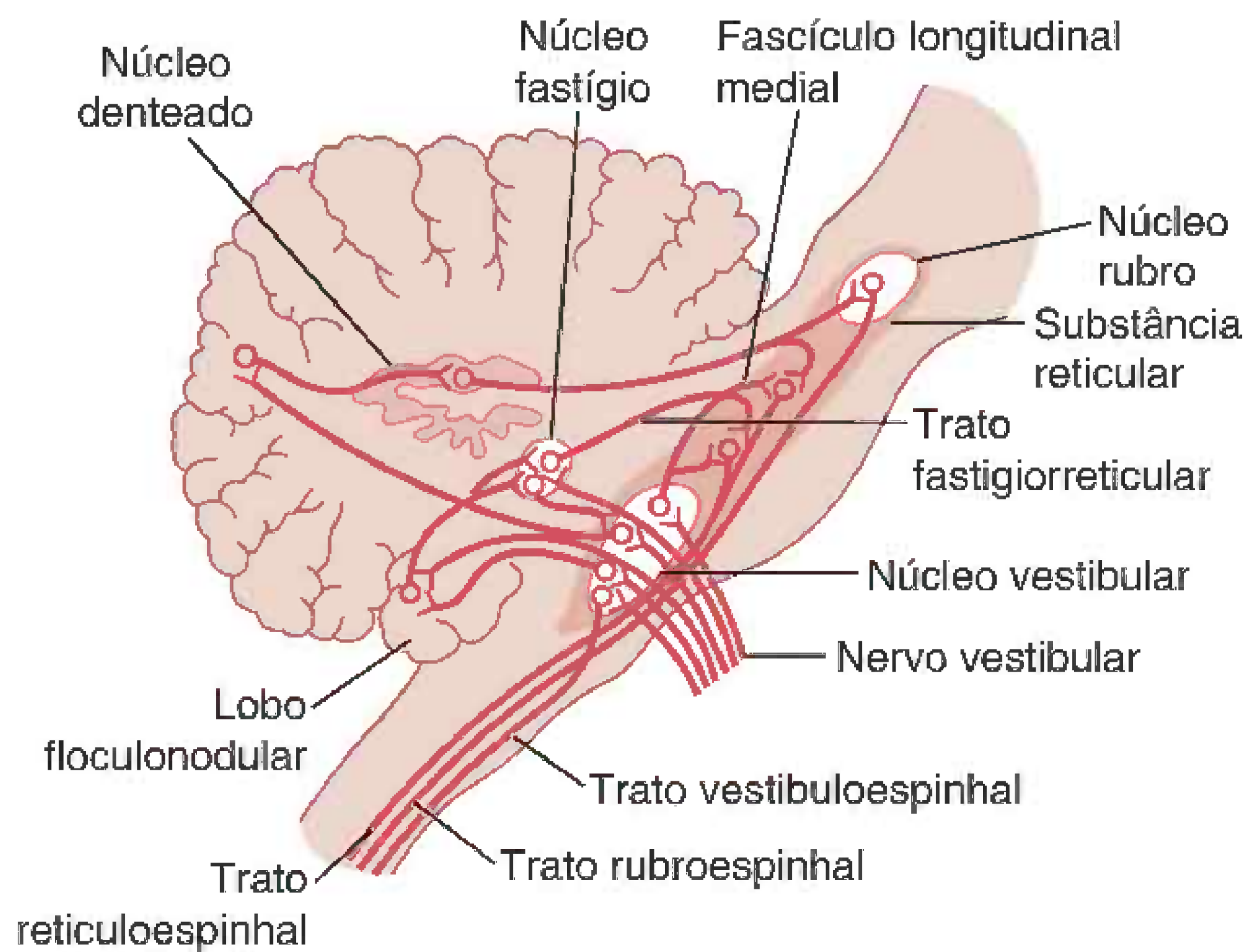



**Figura 55-13** Conexões dos nervos vestibulares, pelos núcleos vestibulares (*a grande área branca oval*), com outras áreas do sistema nervoso central.

semicirculares. De fato, a destruição desses lobos resulta, quase exatamente, nos mesmos sintomas clínicos que a destruição dos próprios canais semicirculares. Isso significa que lesão grave de qualquer dos lobos ou dos canais causa perda do equilíbrio dinâmico, durante *alterações rápidas da direção do movimento* mas, não perturba, intensamente, o equilíbrio sob condições estáticas. Acredita-se que a *úvula* do cerebelo desempenhe papel importante, semelhante no equilíbrio estático.

Sinais transmitidos, cranialmente, para o tronco cerebral e provenientes de ambos os núcleos vestibulares e do cerebelo, por meio do *fascículo longitudinal medial*, causam movimentos corretivos dos olhos cada vez que a cabeça gira, assim os olhos continuam fixados no objeto visual específico. Os sinais também ascendem (ou por esse mesmo trato ou por tratos reticulares) para o córtex cerebral, terminando no centro cortical primário para o equilíbrio, localizado no lobo parietal, profundamente na fissura cerebral lateral, no lado oposto da fissura da área auditiva do giro temporal superior. Esses sinais informam à psique sobre as condições de equilíbrio do corpo.

## Funções dos Núcleos do Tronco Cerebral no Controle de Movimentos Estereotipados e Subconscientes

Raramente, nasce bebê sem estruturas cerebrais acima da região mesencefálica, patologia chamada *anencefalia*. Alguns desses bebês são mantidos vivos por muitos meses. Eles são capazes de realizar movimentos estereotipados para alimentar-se, como sugar, fazer a expulsão da boca de alimento desagradável ao paladar e levar as mãos à boca para sugar os dedos. Ademais, eles podem bocejar e se esticar. Podem chorar e seguir objetos com movimentos dos olhos e da cabeça. Igualmente, pressionar as partes anteriores e superiores de suas pernas faz com que eles realizem esforço para assumir a posição sentada. Está claro que muitas das funções motoras estereotipadas do ser humano são integradas no tronco cerebral.

## Referências


Angelaki DE, Cullen KE: Vestibular System: the many facets of a multimodal sense, *Annu Rev Neurosci* 31: 125, 2008.

Baker SN: Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery, *Curr Opin Neurobiol* 17:649, 2007.

Briggs F, Usrey WM: Emerging views of corticothalamic function, *Curr Opin Neurobiol* 18:403, 2008.

Cullen KE, Roy JE: Signal processing in the vestibular system during active versus passive head movements. *J Neurophysiol* 91:1919, 2004.

Fabbri-Destro M, Rizzolatti G: Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans, *Physiology (Bethesda)* 23:171, 2008.

Holtmaat A, Svoboda K: Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain, *Nat Rev Neurosci* 10:647, 2009.

Horak FB: Postural compensation for vestibular loss, *Ann N Y Acad Sci* 1164:76, 2009.

Klier EM, Angelaki DE: Spatial updating and the maintenance of visual constancy, *Neuroscience* 156:801, 2008.

Lemon RN: Descending pathways in motor control, *Annu Rev Neurosci* 31:195, 2008.

Müller U: Cadherins and mechanotransduction by hair cells, *Curr Opin Cell Biol* 5:557, 2008.

Nachev P, Kennard C, Husain M: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas, *Nat Rev Neurosci* 9:856, 2008.

Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, et al: Broca's region: from action to language, *Physiology (Bethesda)* 20:60, 2005.

Nielsen JB, Cohen LG: The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? *J Physiol* 586:65, 2008.

Pierrot-Deseilligny C: Effect of gravity on vertical eye position, *Ann N Y Acad Sci* 1164:155, 2009.

Raineteau O: Plastic responses to spinal cord injury, *Behav Brain Res* 192:114, 2008.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 81:1305, 2001.

Schieber MH: Motor control: basic units of cortical output? *Curr Biol* 14:R353, 2004.

Scott SH: Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex, *J Physiol* 586:1217, 2008.

Scott SK, McGettigan C, Eisner F: A little more conversation, a little less action—candidate roles for the motor cortex in speech perception, *Nat Rev Neurosci* 10:295, 2009.

Stepien AE, Arber S: Probing the locomotor conundrum: descending the 'V' interneuron ladder, *Neuron* 60:1, 2008.

Umilta MA: Frontal cortex: goal-relatedness and the cortical motor system. *Curr Biol* 14:R204, 2004.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 56

# Contribuições do Cerebelo e dos Núcleos da Base para o Controle Motor Global



À parte das áreas, no córtex cerebral, que estimulam a contração muscular, duas outras estruturas cerebrais também são essenciais para a função motora normal. São o *cerebelo* e os *núcleos (ou gânglios) da base*. Ainda assim, nenhuma das duas pode controlar a função muscular por si só. Em lugar disso, *elas sempre funcionam em associação com outros sistemas de controle motor*.

*O cerebelo desempenha papéis importantes no ritmo das atividades motoras e na progressão homogênea rápida de um movimento muscular para o seguinte.* Ele, também, ajuda a controlar a intensidade da contração muscular, quando a carga muscular varia, bem como controlar a necessária inter-relação instantânea, entre grupos musculares agonistas e antagonistas.

*Os gânglios da base ajudam a planejar e a controlar padrões complexos dos movimentos musculares*, controlando as intensidades relativas dos movimentos distintos, as direções dos movimentos e o sequenciamento de múltiplos movimentos sucessivos e paralelos, com o objetivo de atingir metas motoras específicas e complexas. Este capítulo explica as funções básicas do cerebelo e dos núcleos da base e discute os mecanismos globais do sistema nervoso central, para conseguir a coordenação complexa da atividade motora total.

## O Cerebelo e suas Funções Motoras

O cerebelo, ilustrado nas Figuras 56-1 e 56-2, é, há muito, chamado *área silenciosa* do cérebro, principalmente porque a excitação elétrica do cerebelo não causa nenhuma sensação consciente e, raramente, causa qualquer movimento motor. A remoção do cerebelo, contudo, faz com que os movimentos corporais fiquem muito anormais. O cerebelo é, especialmente, vital durante atividades musculares rápidas, como correr, digitar, tocar piano e, até, conversar. A perda dessa área do sistema nervoso central pode causar o desaparecimento, quase total, da coordenação motora dessas atividades, embora sua perda não cause paralisia de qualquer músculo.

Mas, como é que o cerebelo pode ser tão importante, quando não tem capacidade direta de causar contração muscular? A resposta é que ele auxilia na *sequência das atividades motoras*, assim como é seu papel, também, *monitorar e fazer ajustes corretivos nas atividades motoras corporais, enquanto estão sendo executadas, de modo que elas fiquem de acordo com os programas motores elaborados pelo córtex motor cerebral e outras partes do sistema nervoso central.*

O cerebelo recebe das áreas de controle motor cerebrais informações continuamente atualizadas sobre a sequência das contrações musculares desejada; recebe também, continuamente, informações sensoriais das partes periféricas do corpo, informando sobre as mudanças sequenciais da situação de cada parte do corpo — sua posição, velocidade de movimento, forças que atuam sobre ela e assim por diante. O cerebelo, então, *compara* os movimentos reais, como retratados pelas informações sensoriais periféricas, com os movimentos originalmente programados, pelo sistema motor. Se houver discrepância entre as duas informações, então sinais corretivos subconscientes instantâneos são transmitidos de volta, para as estruturas envolvidas no controle motor, com o objetivo de aumentar ou diminuir os níveis de ativação de músculos específicos.

O cerebelo também auxilia o córtex cerebral no planejamento do próximo movimento sequencial, uma fração de segundo antes, enquanto o movimento do momento ainda está sendo executado, ajudando assim a pessoa a progredir homogeneamente, de um movimento para o próximo. De igual modo, ele aprende com seus erros — isto é, se um movimento não ocorre exatamente como planejado, o circuito cerebelar aprende a fazer movimento mais forte ou mais fraco, na próxima vez. Para fazer isto, *ocorrem alterações da excitabilidade de neurônios cerebelares apropriados, trazendo assim contrações musculares subsequentes até melhor correspondência com os movimentos pretendidos.*

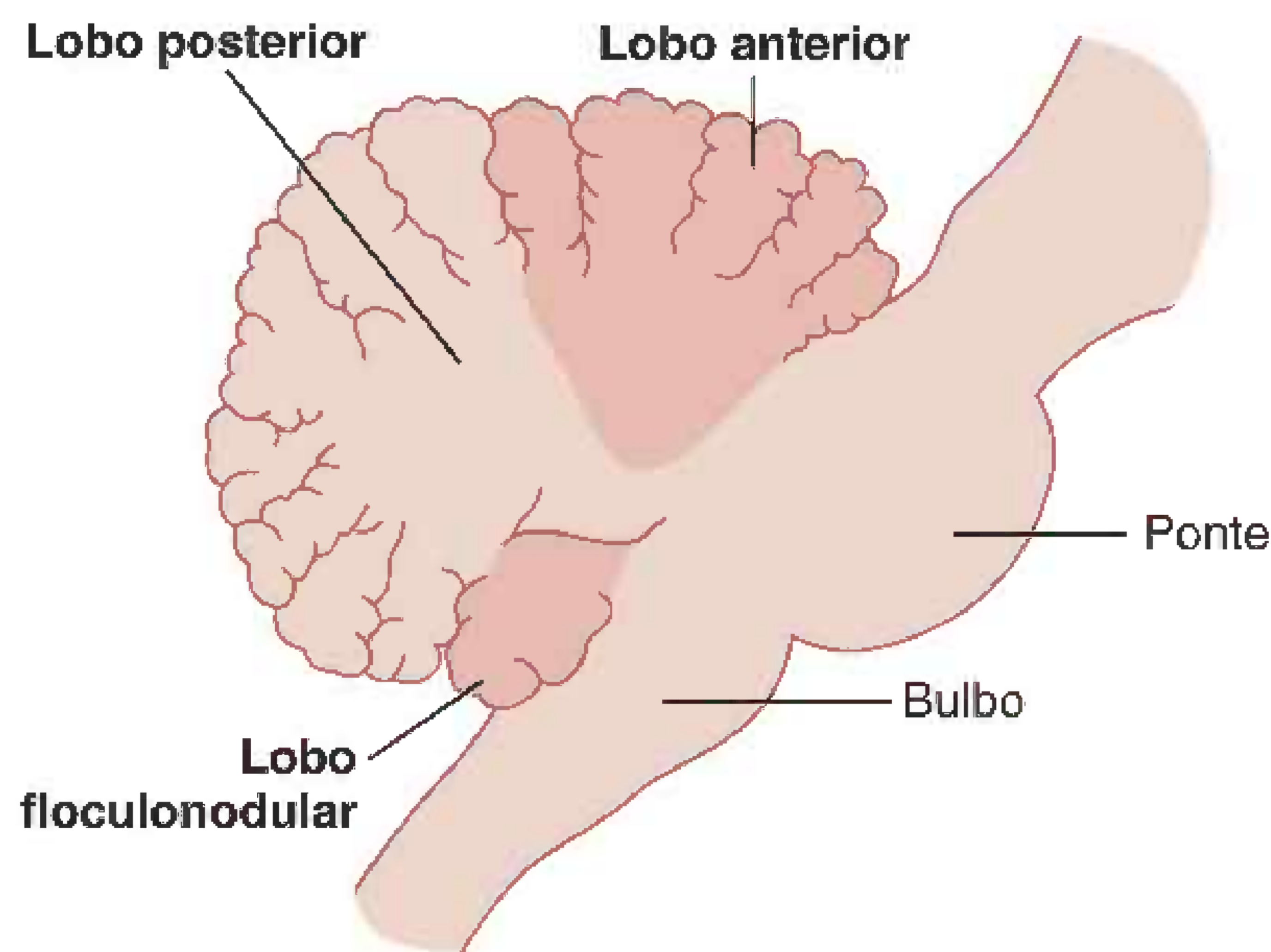



Figura 56-1 Lobos anatômicos do cerebelo vistos da parte lateral.

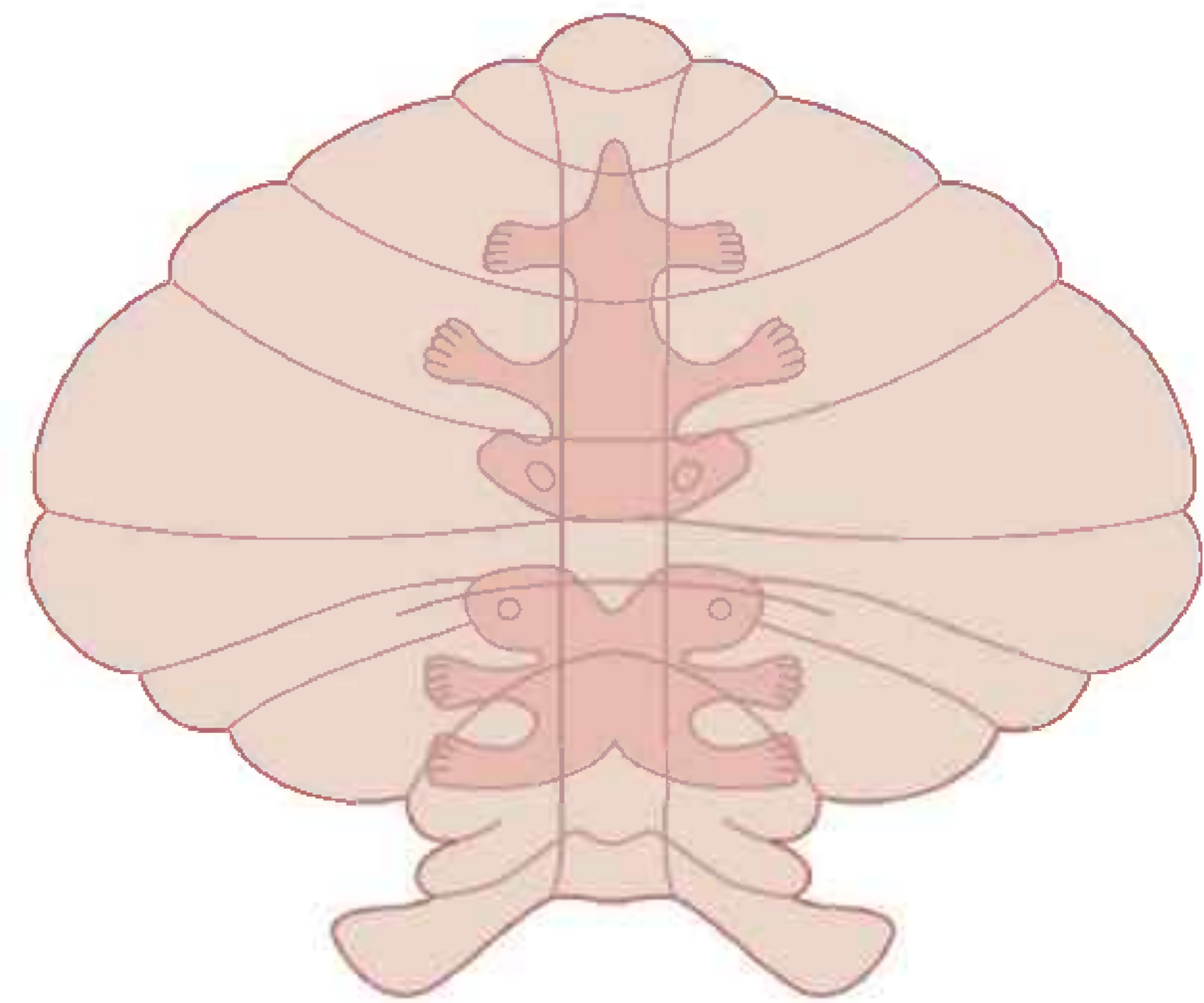


Figura 56-3 Áreas de projeção somatossensoriais no córtex cerebelar.

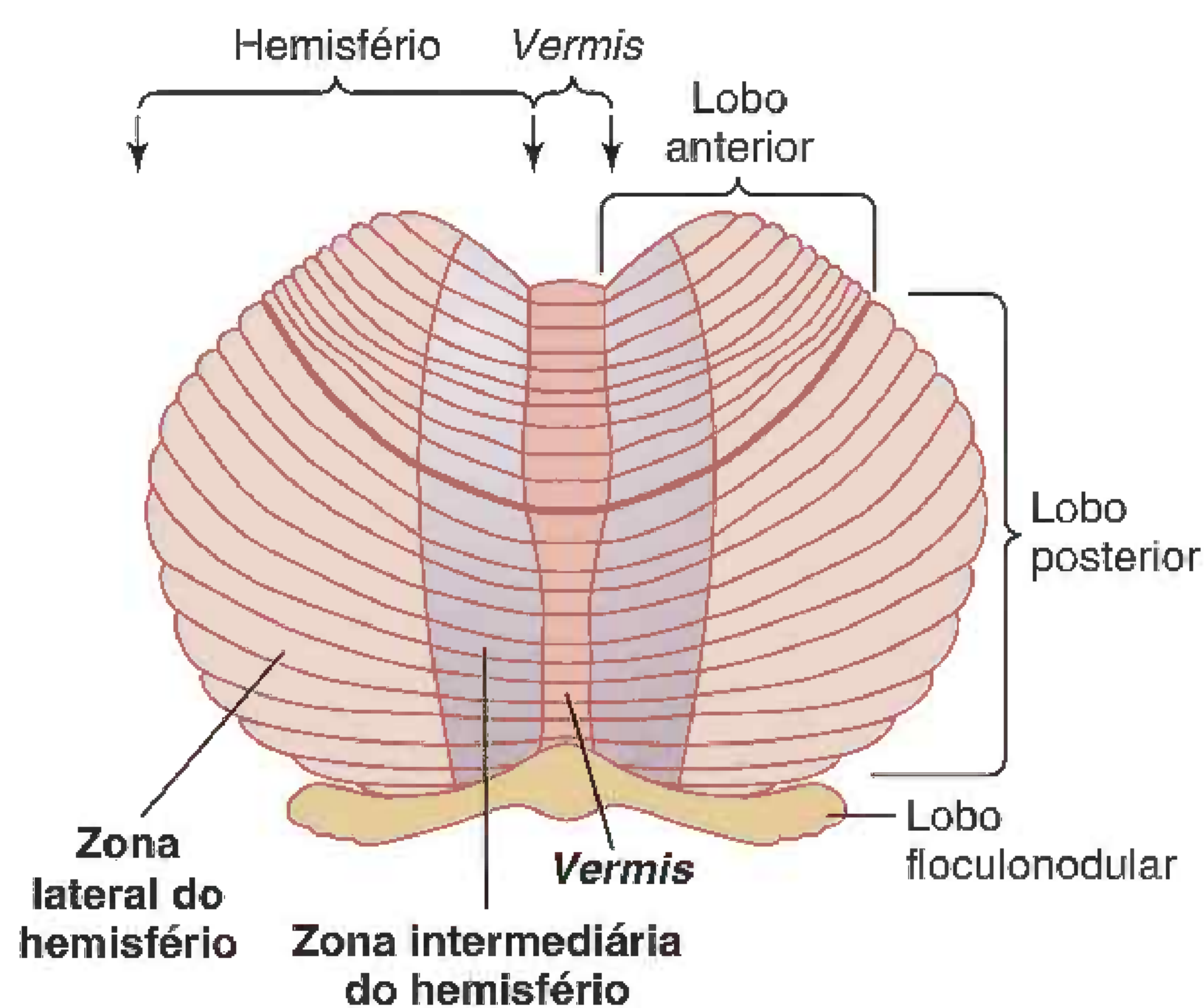



Figura 56-2 Partes funcionais do cerebelo vistas da projeção posteroinferior, com a parte mais inferior do cerebelo rebatida para fora.

**Áreas Anatômicas Funcionais do Cerebelo**

Anatomicamente, o cerebelo se divide em três lobos por duas fissuras profundas, como mostrado nas Figuras 56-1 e 56-2: (1) o *lobo anterior*, (2) o *lobo posterior* e (3) o *lobo floculonodular*. O lobo floculonodular é a mais antiga de todas as partes do cerebelo; desenvolveu-se junto com (e funciona com) o sistema vestibular, no controle do equilíbrio do corpo, conforme discutido no Capítulo 55.

**Divisões Funcionais Longitudinais dos Lobos Anterior e Posterior.** Do ponto de vista funcional, os lobos anterior e posterior são organizados não por lobos, mas ao longo do eixo longitudinal, conforme demonstrado na Figura 56-2, que mostra corte posterior do cerebelo humano depois que a extremidade inferior do cerebelo posterior foi rebatida de sua posição, normalmente, escondida. Observe, abaixo do centro do cerebelo, a estreita faixa chamada verme, separada do restante do cerebelo por sulcos rasos. Nessa área, fica localizada a maior parte das funções de controle cerebelar, para os movimentos musculares do *corpo axial, pescoço, ombros e quadris*.

A cada lado do *vermis*, existe grande *hemisfério cerebelar*, fazendo protrusão lateral, e cada um desses hemisférios se divide em *zona intermediária* e *zona lateral*.

A zona intermediária do hemisfério relaciona-se ao controle das contrações musculares, nas partes distais das extremidades superiores e inferiores, especialmente as mãos e os dedos e os pés e artelhos.

A zona lateral do hemisfério opera em nível muito mais remoto porque essa área se une ao córtex cerebral, no planejamento global de movimentos motores sequenciais. Sem essa zona lateral, a maioria das atividades motoras individualizadas do corpo perde seu ritmo e sequenciamento apropriados e, portanto, fica sem coordenação, como discutiremos mais à frente.

**Representação Topográfica do Corpo no *Vermis* e nas Zonas Intermediárias.** Do mesmo modo como ocorre com o córtex sensorial cerebral, o córtex motor, os núcleos da base, os núcleos rubros e a formação reticular, as diferentes partes do corpo estão topograficamente representadas, também, no *vermis* e nas zonas intermediárias do cerebelo. A Figura 56-3 mostra essas duas representações. Observe que as partes axiais do corpo se situam na parte vermiana do cerebelo, enquanto as extremidades e as regiões faciais se situam nas zonas intermediárias. Estas representações topográficas recebem sinais neurais aferentes de todas as respectivas partes do corpo, bem como de áreas motoras topograficamente correspondentes do córtex cerebral e do tronco encefálico. Por sua vez, enviam sinais motores para as mesmas áreas topográficas respectivas do córtex motor cerebral, bem como para áreas topográficas do núcleo rubro e da formação reticular no tronco encefálico.

Observe que as grandes partes laterais dos hemisférios cerebelares *não* têm representações topográficas do corpo. Essas áreas do cerebelo recebem seus sinais aferentes, quase exclusivamente, do córtex cerebral, especialmente, das áreas pré-motoras do córtex frontal e da área somatossensorial e de outras áreas de associação sensorial do córtex parietal. Acredita-se que essa associação neuroanatômica com o córtex cerebral permita às porções laterais dos hemisférios cerebelares desempenhar importantes papéis no planejamento e na coordenação das atividades musculares sequen-

ciais *rápidas* do corpo, que ocorrem uma após outra, em frações de segundo.

## Circuitos Neuronais do Cerebelo

O córtex cerebelar humano é, na realidade, grande lâmina dobrada com cerca de 17 centímetros de largura por 120 centímetros de comprimento, com as dobras ocorrendo transversalmente, como mostrado nas Figuras 56-2 e 56-3. Cada dobra é chamada folha. Situados, profundamente, sob o córtex cerebelar ficam os *núcleos cerebelares profundos.*

### Vias Aferentes para o Cerebelo

**Vias Aferentes de Outras Partes do Encéfalo.** As vias básicas de aferência para o cerebelo são mostradas na Figura 56-4. Via aferente extensa e importante é a *via corticopontocerebelar* que se origina nos *córtices motor* e *pré-motor cerebrais* e, também, no *córtex somatossensorial cerebral.* Essa via passa, por meio dos *núcleos pontinos* e *tratos pontocerebelares,* em sua maior parte para as divisões laterais dos hemisférios cerebelares contralaterais, relativamente às áreas cerebrais.

Além disso, tratos aferentes importantes se originam a cada lado do tronco encefálico; eles incluem: (1) *trato olivocerebelar* importante que, originado na *oliva inferior,* dirige-se para todas as partes do cerebelo, que é ativado, em sua origem na oliva inferior, por fibras do *córtex motor cerebral,* dos *gânglios da base,* de várias regiões da *formação reticular* e da *medula espinhal;* (2) *fibras vestibulocerebelares,* algumas das quais se originam, diretamente, no próprio aparelho vestibular e outras são originadas nos núcleos vestibulares do tronco encefálico — quase todas elas terminam no *lobo floculonodular* e no *núcleo fastígio* do cerebelo; e (3) *fibras reticulocerebelares* que se originam em diferentes porções da formação reticular do tronco encefálico e terminam nas áreas medianas cerebelares (principalmente, no verme).

**Vias Aferentes da Periferia.** O cerebelo, também, recebe importantes sinais sensoriais, diretamente, das partes periféricas do corpo, em grande parte, por meio de quatro tratos de cada lado da medula espinhal, dois dos quais têm localização dorsal e dois ventrais. Os dois tratos mais importantes são mostrados na Figura 56-5: o *trato espinocerebelar dorsal* e o *trato espinocerebelar ventral.* O trato dorsal chega ao cerebelo pelo pedúnculo cerebelar inferior e termina no verme e na zona intermediária do cerebelo, no mesmo lado de sua origem. O trato ventral entra no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior, mas termina em ambos os lados do cerebelo.

Os sinais transmitidos, pelos tratos espinocerebelares dorsais, vêm principalmente dos fusos musculares e, em menor grau, de outros receptores somáticos, em todo o corpo, como os órgãos tendinosos de Golgi, grandes receptores táteis da pele e receptores articulares. Todos esses sinais notificam o cerebelo sobre as condições momentâneas: (1) da contração muscular, (2) do grau de tensão sobre os tendões musculares, (3) das posições e velocidades de movimento das diferentes partes do corpo e (4) das forças que agem sobre a superfície do corpo.

Os tratos espinocerebelares ventrais recebem muito menos informações dos receptores periféricos. Em vez disso, eles são excitados, principalmente, por sinais motores que chegam aos cornos anteriores da medula espinhal vindos (1) do encéfalo pelos tratos corticoespinhal e rubroespinhal e (2) dos geradores de padrão motor interno, na própria medula. Desse modo, essa via ventral de fibras diz ao cerebelo quais sinais motores chegaram aos cornos anteriores; essa informação, levada ao cerebelo, é chamada *cópia de eferência,* ou seja, de todo o comando exercido, sobre o corno anterior da medula espinhal.

As vias espinocerebelares podem transmitir impulsos com velocidades de até 120 m/s, que é a condução mais rápida em qualquer via no sistema nervoso central. Essa condução extremamente rápida é importante para a notificação instantânea do cerebelo, sobre alterações das ações musculares periféricas.

Além dos sinais dos tratos espinocerebelares, os sinais são transmitidos para o cerebelo da periferia do corpo, pelo sistema da coluna dorsal para os núcleos da coluna dorsal do bulbo e, depois, retransmitidos ao cerebelo. Da mesma forma, sinais são transmitidos pela medula espinhal, pela *via*

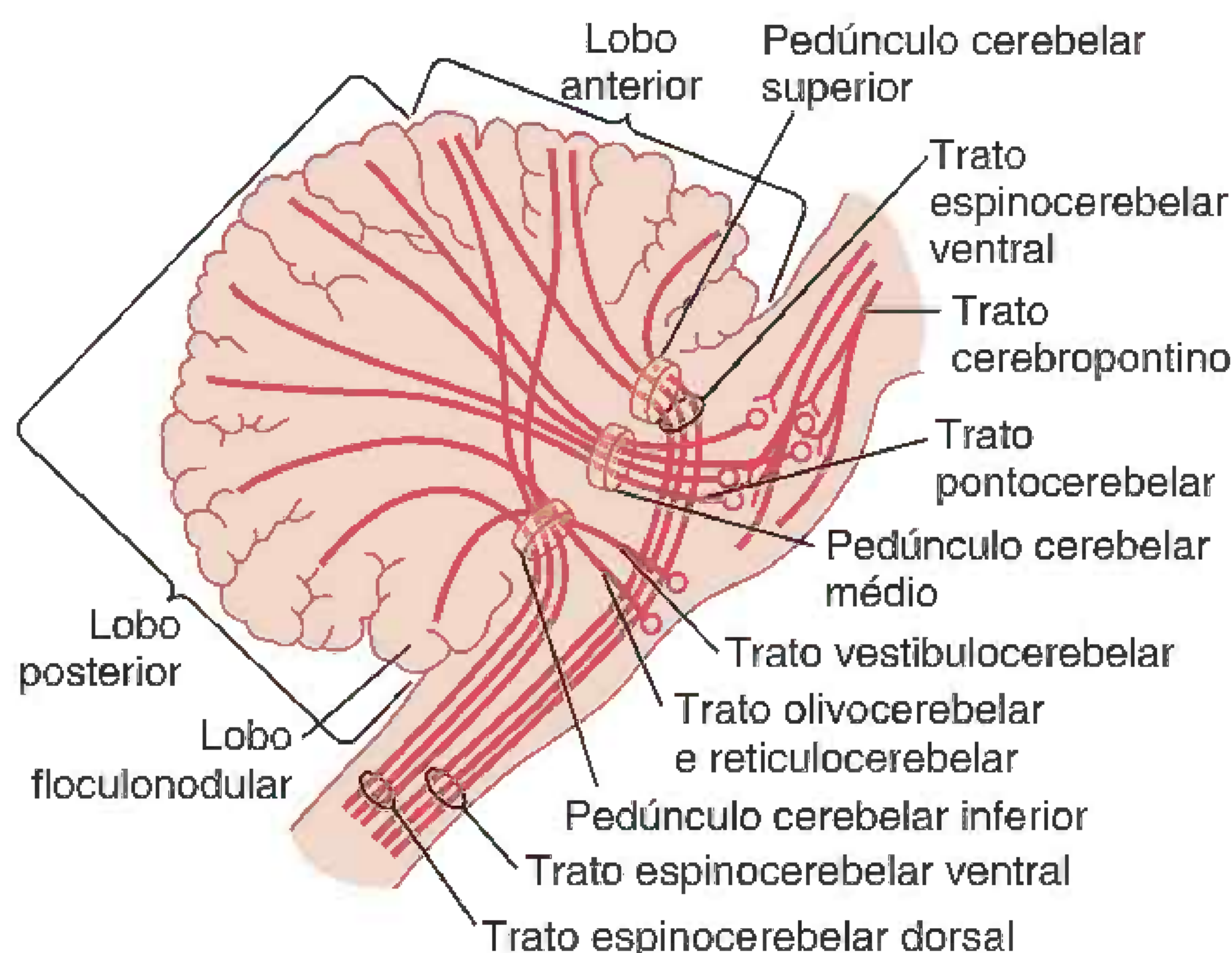



**Figura 56-4** Tratos *aferentes* principais para o cerebelo.

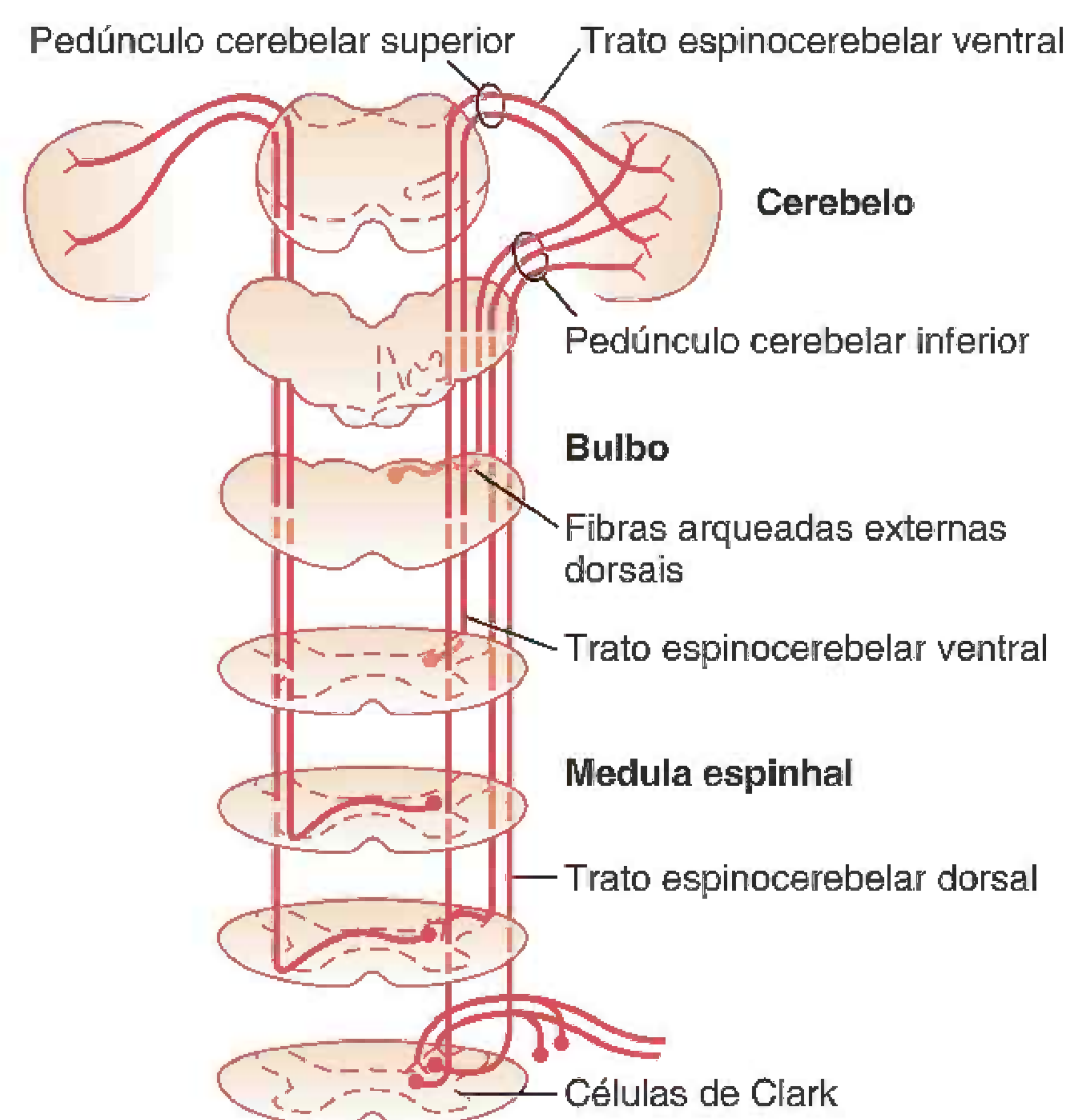



**Figura 56-5** Tratos espinocerebelares.

*espinorreticular*, para a formação reticular do tronco encefálico e, também, pela *via espinolivar* para o núcleo olivar inferior. Então, os sinais são retransmitidos de ambas essas áreas para o cerebelo. Desse modo, o cerebelo, continuamente, colhe informações sobre os movimentos e as posições de todas as partes do corpo, embora esteja operando em nível subconsciente.

### Sinais Eferentes Cerebelares

**Núcleos Cerebelares Profundos e Vias Eferentes.** Localizados, profundamente, na massa cerebelar, a cada lado, estão três *núcleos cerebelares profundos* — o *denteado*, o *interpósito* e o *fastígio*. (Os *núcleos vestibulares* no bulbo também funcionam, em alguns aspectos, como se fossem núcleos cerebelares profundos, devido às suas conexões diretas com o córtex do lobo floculonodular.) Todos os núcleos cerebelares profundos recebem sinais de duas fontes: (1) do córtex cerebelar e (2) dos tratos sensoriais profundos aferentes para o cerebelo.

Cada vez em que o sinal chega ao cerebelo, ele se divide e segue em duas direções: (1) diretamente, para um dos núcleos profundos cerebelares e (2) para a área correspondente do córtex cerebelar, que recobre o núcleo profundo. Depois, a fração de segundo mais tarde, o córtex cerebelar, retransmite sinal de saída *inibitório*, para o núcleo profundo. Desse modo, todos os sinais de entrada para o cerebelo, finalmente, terminam nos núcleos profundos, sob a forma de sinais excitatórios iniciais seguidos, a fração de segundo mais tarde, por sinais inibitórios. Dos núcleos profundos, os sinais de saída partem do cerebelo e são distribuídos para outras partes do sistema nervoso central.

O plano geral das grandes vias eferentes que levam os sinais efetores do cerebelo é mostrado na Figura 56-6 e consiste no seguinte:

1. A via que se origina nas *estruturas medianas do cerebelo* (o verme) e, depois, passa pelos *núcleos fastígios* dirige-se para as regiões *bulbares* e *pontinas do tronco encefálico*. Esse circuito funciona em íntima associação com as estruturas envolvidas com o equilíbrio e com os núcleos vestibulares do tronco encefálico, para controlar o equilíbrio, e, também, em associação com a formação reticular do tronco encefálico, para controlar as atitudes posturais do corpo. Isso foi discutido com detalhes no Capítulo 55, em relação ao equilíbrio.
2. A via que se origina em: (1) a zona intermediária do hemisfério cerebelar e, depois, passa pelo (2) núcleo interpósito para (3) os núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo e, então, para (4) o córtex cerebral, para (5) várias estruturas da linha média do tálamo e então para (6) os núcleos da base e (7) o núcleo rubro e a formação reticular da parte alta do tronco encefálico. Esse circuito complexo ajuda a coordenar, principalmente, as contrações recíprocas de músculos agonistas e antagonistas, nas partes periféricas das extremidades, especialmente, nas mãos, dedos e polegares.
3. A via que começa no córtex cerebelar, da zona lateral do hemisfério cerebelar e, então, passa para o núcleo denteado, a seguir para os núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo e, finalmente, para o córtex cerebral. Essa via desempenha papel importante de ajudar a coordenar atividades motoras sequenciais, iniciadas pelo córtex cerebral.

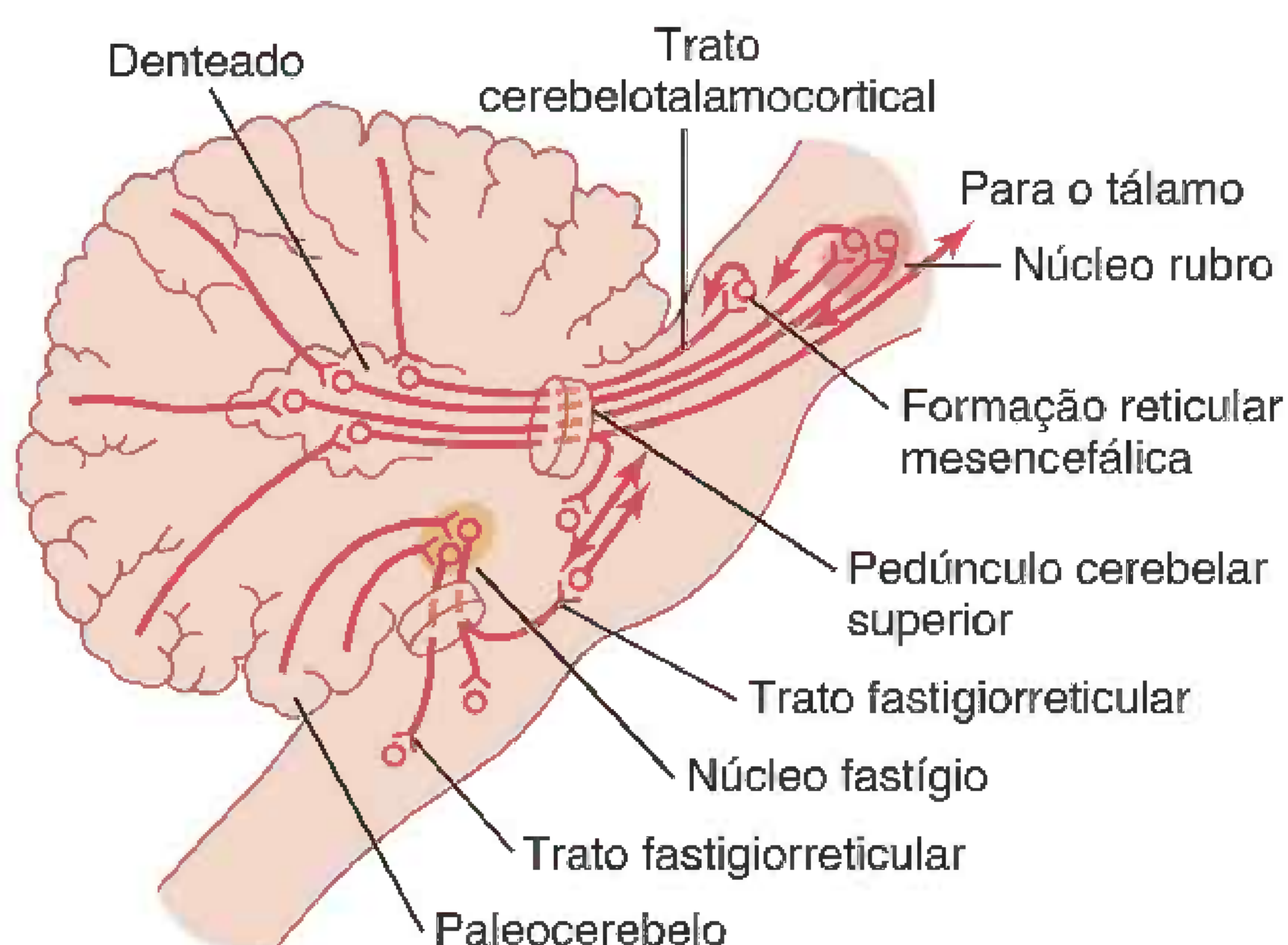



**Figura 56-6** Principais tratos *eferentes* do cerebelo.

## Unidade Funcional do Córtex Cerebelar — As Células de Purkinje e as Células Nucleares Profundas

O cerebelo tem cerca de 30 milhões de unidades funcionais quase idênticas, uma das quais é mostrada à esquerda na Figura 56-7. Essa unidade funcional é centralizada em *célula única de Purkinje*, muito grande, e em *célula nuclear profunda*, correspondente.

Na parte superior e à direita na Figura 56-7, são mostradas as três grandes camadas do córtex cerebelar: a *camada molecular*, a *camada de células de Purkinje* e a *camada de células granulosas*. Abaixo dessas camadas corticais, no centro da massa cerebelar, estão os núcleos cerebelares profundos que enviam sinais de saída para outras partes do sistema nervoso.

**Circuito Neuronal da Unidade Funcional.** Também é mostrado, na metade esquerda da Figura 56-7, o circuito neuronal da unidade funcional, que é repetido, com pouca variação, 30 milhões de vezes no cerebelo. A saída

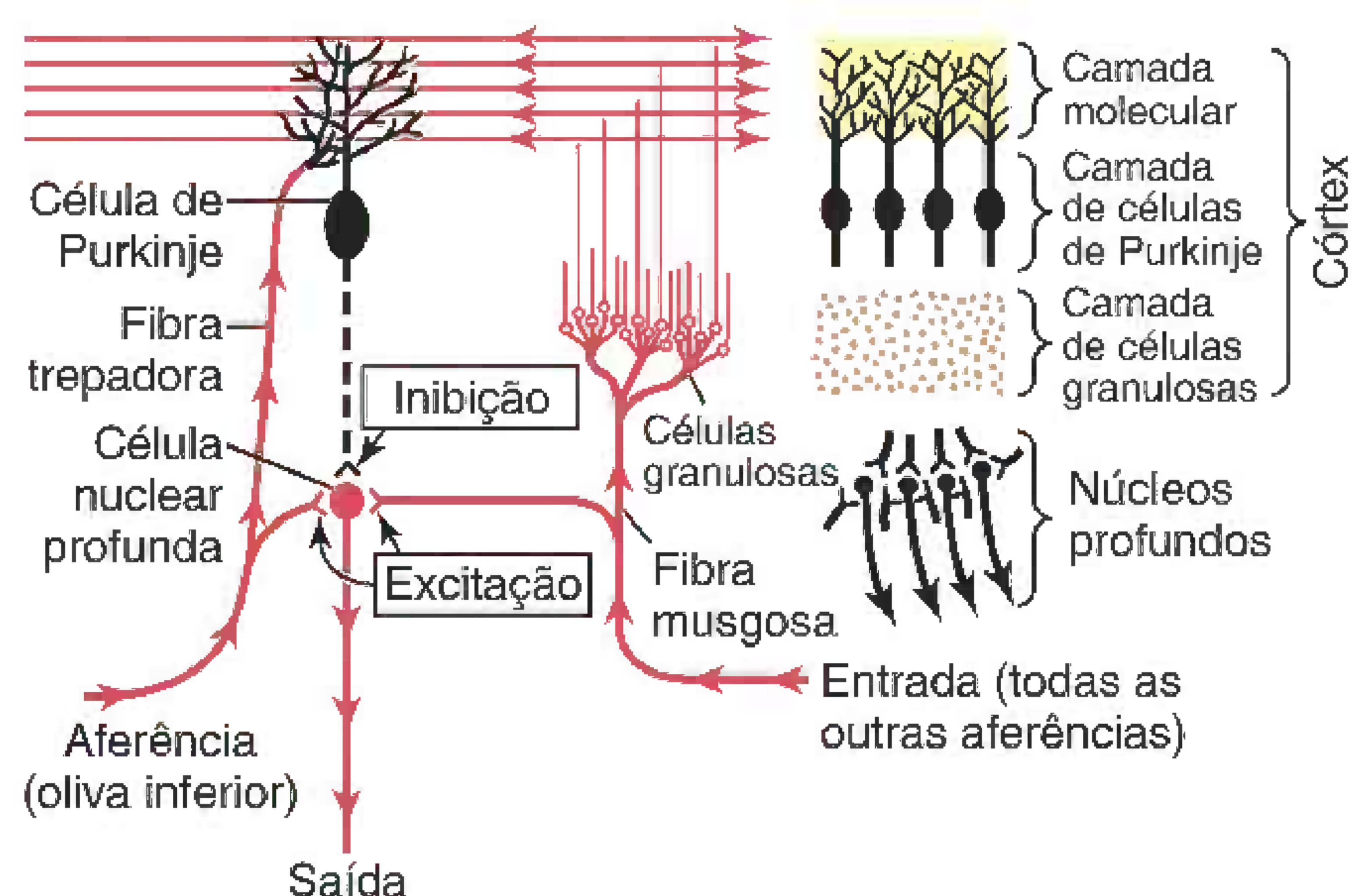



**Figura 56-7** O lado esquerdo dessa figura mostra o circuito neuronal básico do cerebelo, com neurônios excitatórios mostrados em *vermelho*, e a célula de Purkinje (um neurônio inibitório) mostrada em *preto*. À direita, mostra-se a relação física dos núcleos cerebelares profundos com o córtex cerebelar e suas três camadas.

da unidade funcional se dá por *célula nuclear profunda.* Essa célula está continuamente sob influências excitatórias e inibitórias. As influências excitatórias se originam de conexões diretas com fibras aferentes que entram no cerebelo vindas do sistema nervoso central ou da periferia. A influência inibitória se origina, inteiramente, da célula de Purkinje, no córtex cerebelar.

As aferências para o cerebelo são, em grande parte, de dois tipos de fibras, as *fibras trepadoras* e as *fibras musgosas.*

As fibras trepadoras *se originam, todas, das olivas inferiores do bulbo.* Existe uma fibra trepadora para cerca de cinco a 10 células de Purkinje. Depois de enviar ramos, para várias células nucleares profundas, a fibra trepadora continua por todo o trajeto, até as camadas externas do córtex cerebelar, onde faz cerca de 300 sinapses com o corpo celular e os dendritos de cada célula de Purkinje. Essa fibra trepadora se distingue pelo fato de que um só impulso nela sempre causará, em cada célula de Purkinje, um só potencial de ação peculiar, característico e prolongado (até 1 segundo), começando por grande potencial de ação seguido por série de potenciais em ponta secundários, mais fracos. Esse potencial de ação característico é chamado *espícula complexa.*

As fibras musgosas são todas as outras fibras que entram no cerebelo, originadas, todavia, de múltiplas fontes: de porções prosencefálicas, do tronco cerebral e da medula espinhal. Essas fibras, também, enviam colaterais para excitar as células nucleares profundas. Depois, prosseguem para a camada das células granulosas do córtex, onde fazem sinapses com centenas a milhares de *células granulosas.* Por sua vez, as células granulosas enviam axônios muito delgados, com menos de 1 micrômetro de diâmetro, até a camada molecular, na superfície externa do córtex cerebelar. Aí, os axônios se dividem em dois ramos que se estendem por 1 a 2 milímetros em cada direção paralelamente às folhas. Existem muitos milhões dessas *fibras nervosas paralelas* por existirem cerca de 500 a 1.000 células granulosas, para cada célula de Purkinje. É para essa camada molecular que os dendritos das células de Purkinje se projetam, e 80.000 a 200.000 fibras paralelas fazem sinapse com cada célula de Purkinje.

A aferência da fibra musgosa, para a célula de Purkinje, é bem diferente da aferência de fibra trepadora porque as conexões sinápticas são fracas, por isso, grande número de fibras musgosas precisa ser estimulado, simultaneamente, para excitar a célula de Purkinje. Além disso, a ativação, em geral, assume a forma de potencial de ação da célula de Purkinje, com curta duração e muito mais fraco, a chamada *espícula simples*, diferente do potencial de ação complexo e prolongado, causado pela aferência da fibra trepadora.

**As Células de Purkinje e as Células Nucleares Profundas Disparam, Continuamente, nas Condições Normais de Repouso.** Característica das células de Purkinje e das células nucleares profundas é que, normalmente, ambas disparam continuamente; a célula de Purkinje dispara cerca de 50 a 100 potenciais de ação por segundo, e as células nucleares profundas em frequências muito mais altas. Além disso, a atividade eferente de ambas as células pode ser modulada, tanto positiva, como negativamente.

**Balanço Entre Excitação e Inibição nos Núcleos Cerebelares Profundos.** Com referência, novamente, ao circuito da Figura 56-7, observe que a estimulação direta das células nucleares profundas, pelas fibras trepadoras e musgosas provoca sua excitação. Ao contrário, sinais que chegam das células de Purkinje as inibem. Normalmente, o balanço entre esses dois efeitos é levemente favorável à excitação, de modo que, sob condições de repouso, a eferência da célula nuclear profunda continua, relativamente, constante em nível moderado de excitação contínua.

Na execução de movimento motor rápido, o sinal iniciador do córtex motor cerebral ou do tronco encefálico, a princípio, aumenta muito a excitação das células nucleares profundas. Depois, alguns milissegundos mais tarde, chegam sinais inibitórios de *feedback*, provenientes do circuito das células de Purkinje. Desse modo, ocorre, primeiro, um sinal de excitação rápida, enviado pelas células nucleares profundas, para a via eferente motora, para aumentar o movimento, mas isso é seguido, em pequena fração de segundo, por sinal inibitório. Esse sinal inibitório se assemelha a sinal de *feedback* negativo de "circuito de retardo", do tipo que é eficaz para produzir *amortecimento.* Isso significa que, quando o sistema motor está excitado, ocorre sinal de *feedback* negativo, após curto retardo, para impedir que o movimento muscular ultrapasse a dimensão programada. Se assim não fosse, ocorreria oscilação do movimento.

**Outras Células Inibitórias no Cerebelo.** Além das células nucleares profundas, das células granulosas e das células de Purkinje, dois outros tipos de neurônios são encontrados no cerebelo: as *células em cesto* e as *células estreladas.* Ambas são células inibitórias com axônios curtos. As células em cesto e as células estreladas estão localizadas na camada molecular do córtex cerebelar, situando-se entre pequenas fibras paralelas e estimuladas por elas. Essas células, por sua vez, enviam seus axônios em ângulo reto com as fibras paralelas e causam *inibição lateral* das células de Purkinje adjacentes, focalizando, assim, o sinal, da mesma maneira que a inibição lateral aumenta o contraste entre sinais, em muitos outros circuitos neuronais do sistema nervoso.

## Sinais Eferentes do Tipo Liga/Desliga e Desliga/Liga do Cerebelo

A função típica do cerebelo é ajudar a emitir sinais rápidos de ligar para os músculos agonistas e sinais de desligar recíprocos, simultâneos, para os músculos antagonistas, no início de um movimento. Depois, quando se aproxima o término do movimento, o cerebelo é responsável, principalmente, por dar o ritmo e executar sinais de desligar para os agonistas e de ligar para os antagonistas. Embora não sejam inteiramente conhecidos os detalhes exatos, pode-se especular, pelo circuito cerebelar básico da Figura 56-7, como isto poderia funcionar.

Suponhamos que o padrão de liga/desliga de contração de agonistas/antagonistas, no início do movimento, comece com sinais do córtex cerebral. Esses sinais passam por vias não cerebelares do tronco cerebral e da medula espinhal indo, diretamente, para o músculo agonista para começar a contração.

Ao mesmo tempo, sinais paralelos são enviados, por meio das fibras musgosas da ponte, para o cerebelo. Um ramo de cada fibra musgosa vai diretamente para células nucleares profundas, no núcleo denteado ou em outros núcleos cerebelares profundos; isso, instantaneamente, envia um sinal excitatório de volta para o sistema motor corticoespinhal cerebral, seja por meio de sinais de retorno pelo tálamo para o córtex cerebral ou por meio de circuito neuronal, no tronco encefálico, para sustentar o sinal de contração muscular que já tinha sido começado pelo córtex cerebral. Como consequência, o sinal de ligar, depois de alguns milissegundos, fica ainda mais potente do que era no início, pois passa a ser de soma de sinais corticais e cerebelares. Esse é o efeito normal, quando o cerebelo está intacto, mas na ausência do cerebelo, falta o sinal de suporte secundário extra. Esse suporte cerebelar faz contração do músculo de ligação ficar muito mais forte do que ficaria se o cerebelo não existisse.

Agora, o que causa o sinal de desligar para os músculos agonistas, ao término do movimento? Lembre-se de que todas as fibras musgosas têm um segundo ramo que transmite sinais, por meio das células granulosas, para o córtex cerebelar e, por fim, por meio de fibras "paralelas", para as células de Purkinje. As células de Purkinje, por sua vez, *inibem* as células nucleares profundas. Essa via é constituída por algumas das menores fibras nervosas de condução mais lenta no sistema nervoso: isto é, as fibras paralelas da camada molecular cortical cerebelar, com diâmetros de apenas fração de milímetro. Igualmente, os sinais dessas fibras são fracos e, assim, exigem período finito para acumular excitação suficiente nos dendritos da célula de Purkinje para estimulá-la. Mas, uma vez estimulada a célula de Purkinje, ela envia, por sua vez, forte *sinal inibitório* para a mesma célula nuclear profunda que, originalmente, havia ajudado a iniciar o movimento. Portanto, essa inibição secundária ajuda a *desligar* o movimento, após curto intervalo de tempo.

Desse modo, pode-se ver como o circuito cerebelar completo poderia causar o rápido ligar a contração do músculo agonista no começo do movimento e, ainda assim, causar também o desligar *no tempo preciso* da contração do mesmo agonista, depois de dado período.

Agora, vamos especular sobre o circuito para os músculos antagonistas. O mais importante é lembrar-se que, em toda a medula espinhal, existe inervação recíproca entre agonistas e antagonistas para, praticamente, todos os movimentos que a medula pode iniciar. Portanto, esses circuitos fazem parte da base para o desligar dos antagonistas, no início do movimento, e, depois, para o seu ligar ao término do movimento, refletindo o que quer que ocorra nos músculos agonistas. Mas é preciso lembrar, também, que o cerebelo contém vários outros tipos de células inibitórias além das células de Purkinje. As funções de algumas delas ainda precisam ser determinadas; elas poderiam, também, desempenhar papéis na inibição inicial dos músculos antagonistas, no início de um movimento, e sua subsequente excitação, ao final do movimento.

Todos estes mecanismos ainda são, em parte, especulativos. São apresentados aqui, especialmente, para ilustrar modos pelos quais o cerebelo poderia causar sinais intensificados de ligar e desligar, controlando os músculos agonistas e antagonistas e controlando, também, a temporização entre eles.

### As Células de Purkinje "Aprendem" a Corrigir Erros Motores — O Papel das Fibras Trepadoras

O grau em que o cerebelo sustenta o início e o término das contrações musculares, bem como a temporização das contrações, precisam ser aprendidos pelo cerebelo. Tipicamente, quando a pessoa realiza, pela primeira vez, novo ato motor, o grau de realce motor pelo cerebelo, no início da contração, e a temporização das contrações são, quase sempre, incorretos, para o desempenho preciso do movimento. Mas, depois do ato ter sido realizado muitas vezes, os eventos individuais se tornam cada vez mais precisos, algumas vezes, exigindo apenas alguns movimentos, antes de ser obtido o resultado desejado mas, em outras vezes, exigindo centenas de movimentos.

Como ocorrem esses ajustes? A resposta exata não é conhecida, embora se saiba que níveis de sensibilidade dos próprios circuitos cerebelares se adaptem progressivamente durante o processo de treinamento, especialmente a sensibilidade das células de Purkinje em responder à excitação das células granulosas. Além disso, essa alteração da sensibilidade é ocasionada por sinais das fibras trepadoras que entram no cerebelo, vindas do complexo olivar inferior.

Nas condições de repouso, as fibras trepadoras disparam cerca de uma vez por segundo. Mas, a cada vez que disparam, causam despolarização extrema de toda a árvore dendrítica da célula de Purkinje, durando por, até, um segundo. Durante esse tempo, a célula de Purkinje dispara com forte potencial em ponta eferente, seguida por série de potenciais em ponta decrescentes. Quando a pessoa realiza novo movimento, pela primeira vez, os sinais de *feedback* do músculo e dos proprioceptores articulares, em geral, sinalizaram para o cerebelo quanto o movimento real deixou de ser correspondente ao movimento pretendido. E os sinais das fibras trepadoras, de algum modo, alteram a sensibilidade a longo prazo das células de Purkinje. Acredita-se que, durante certo período, essa alteração da sensibilidade, junto com outras possíveis funções de "aprendizagem" do cerebelo, faz com que a temporização e outros aspectos do controle cerebelar dos movimentos se aproximem da perfeição. Quando isso tiver sido atingido, as fibras trepadoras já não precisam enviar sinais de "erro" para o cerebelo, para causar alterações adicionais.

## Função do Cerebelo no Controle Motor Global

O sistema nervoso usa o cerebelo para coordenar as funções de controle motor em três níveis, que são os seguintes:

1. O *vestibulocerebelo*. Consiste, principalmente, nos pequenos lobos floculonodulares que se situam sob o cerebelo posterior e nas porções adjacentes do verme. Proporciona circuitos neurais para a maioria dos movimentos associados ao equilíbrio do corpo.
2. O *espinocerebelo*. Consiste na maior parte do verme do cerebelo posterior e anterior mais as zonas intermediárias adjacentes em ambos os lados do verme. Fornece os circuitos responsáveis, principalmente, pela coordenação dos movimentos das partes distais das extremidades, especialmente as mãos e os dedos.
3. O *cerebrocerebelo*. Formado pelas grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares, situadas laterais às zonas intermediárias. Recebe, praticamente, toda a sua aferência dos córtices motor cerebral e pré-motores adjacentes e do córtex somatossensorial. Transmite suas informações de saída para cima de volta ao prosencéfalo, funcionando em modo de *feedback* com o sistema sensoriomotor cortical, para planejar movimentos voluntários sequenciais do corpo e das extremidades, planejamento esse que ocorre décimos de segundo antes dos movimentos reais. Isso é chamado de desenvolvimento de "imagens motoras" dos movimentos a serem realizados.

### Funções do Vestibulocerebelo em Associação do Tronco Cerebral e Medula Espinhal para Controlar o Equilíbrio e os Movimentos Posturais

O vestibulocerebelo se origina, filogeneticamente, mais ou menos ao mesmo tempo em que se desenvolve o aparelho vestibular do ouvido interno. Além disso, como discutido no Capítulo 55, a perda dos lobos floculonodulares e de partes adjacentes do verme do cerebelo, que constituem o vestibulocerebelo, causa distúrbio extremo do equilíbrio e dos movimentos posturais.

Precisamos, ainda, fazer a pergunta sobre qual papel o vestibulocerebelo desempenha no equilíbrio que não possa ser desempenhado por outra maquinaria neuronal do tronco cerebral? Um indício é o fato de que, em pessoas com disfunção vestibulocerebelar, o equilíbrio é muito mais perturbado, *durante o desempenho de movimentos rápidos*, do que durante a estase, especialmente quando esses movimentos envolvem *alterações da direção* do movimento e estimulam os canais semicirculares. Isso sugere que o vestibulocerebelo seja importante para controlar o balanço, entre contrações musculares de agonistas e antagonistas da coluna, quadris e ombros, durante *alterações rápidas* das posições corporais, como exigido pelo sistema vestibular.

Um dos maiores problemas para controlar esse balanço é quanto tempo é necessário para transmitir sinais de posição e sinais de velocidade do movimento das diferentes partes do corpo para o cérebro. Mesmo quando são usadas as vias de condução mais rápida, até 120 m/s, nos tratos aferentes espinocerebelares, o retardo da transmissão dos pés ao cérebro ainda é de 15 a 20 milissegundos. Os pés de pessoa que corre rapidamente podem se movimentar por até 25 centímetros, durante esse tempo. Portanto, nunca é possível que os sinais de retorno, das partes periféricas do corpo, cheguem ao cérebro ao mesmo tempo em que os movimentos realmente ocorrem. Como, então, é possível que o cérebro saiba quando parar um movimento e realizar o ato sequencial a seguir, quando os movimentos são executados rapidamente? A resposta é que os sinais da periferia dizem ao cérebro com que rapidez e em que direções as partes do corpo estão se movimentando. É, então, função do vestibulocerebelo *calcular antecipadamente*, a partir dessas velocidades e direções, onde as diferentes partes estarão durante os próximos milissegundos. Os resultados desses cálculos são a chave para a progressão do cérebro para o próximo movimento sequencial.

Desse modo, durante o controle do equilíbrio, supõe-se que a informação da periferia do corpo e do sistema vestibular seja usada por circuito de controle por *feedback* típico, para fornecer *correção antecipatória* dos sinais motores posturais, necessários para manter o equilíbrio, mesmo durante a movimentação extremamente rápida, incluindo alterar, rapidamente, as direções do movimento.

### Espinocerebelo — Controle por *Feedback* dos Movimentos Distais das Extremidades, por Meio do Córtex Cerebelar Intermediário e do Núcleo Interpósito

Como mostrado na Figura 56-8, a zona intermediária de cada hemisfério cerebelar recebe dois tipos de informações quando um movimento é realizado: (1) informação do córtex motor cerebral e do núcleo rubro do mesencéfalo, dizendo ao cerebelo o *plano sequencial de movimento pretendido*, para as próximas frações de segundo, e (2) informações de *feedback*, das partes periféricas do corpo, especialmente dos proprioceptores distais das extremidades, dizendo ao cerebelo quais *movimentos reais* resultam.

Depois da zona intermediária do cerebelo ter comparado os movimentos pretendidos com os movimentos reais, as células nucleares profundas do núcleo interpósito enviam sinais de saída *corretivos* (1) de volta ao *córtex motor cerebral*, pelos núcleos de retransmissão no *tálamo* e (2) para a *porção magnocelular* (a parte inferior) *do núcleo rubro*, o que dá origem ao *trato rubroespinhal*. O trato rubroespinhal, por sua vez, se une ao trato corticoespinhal, para inervar os neurônios motores mais laterais nos cornos anteriores da substância cinzenta da medula espinhal, os neurônios que controlam as partes distais das extremidades, particularmente, as mãos e os dedos.

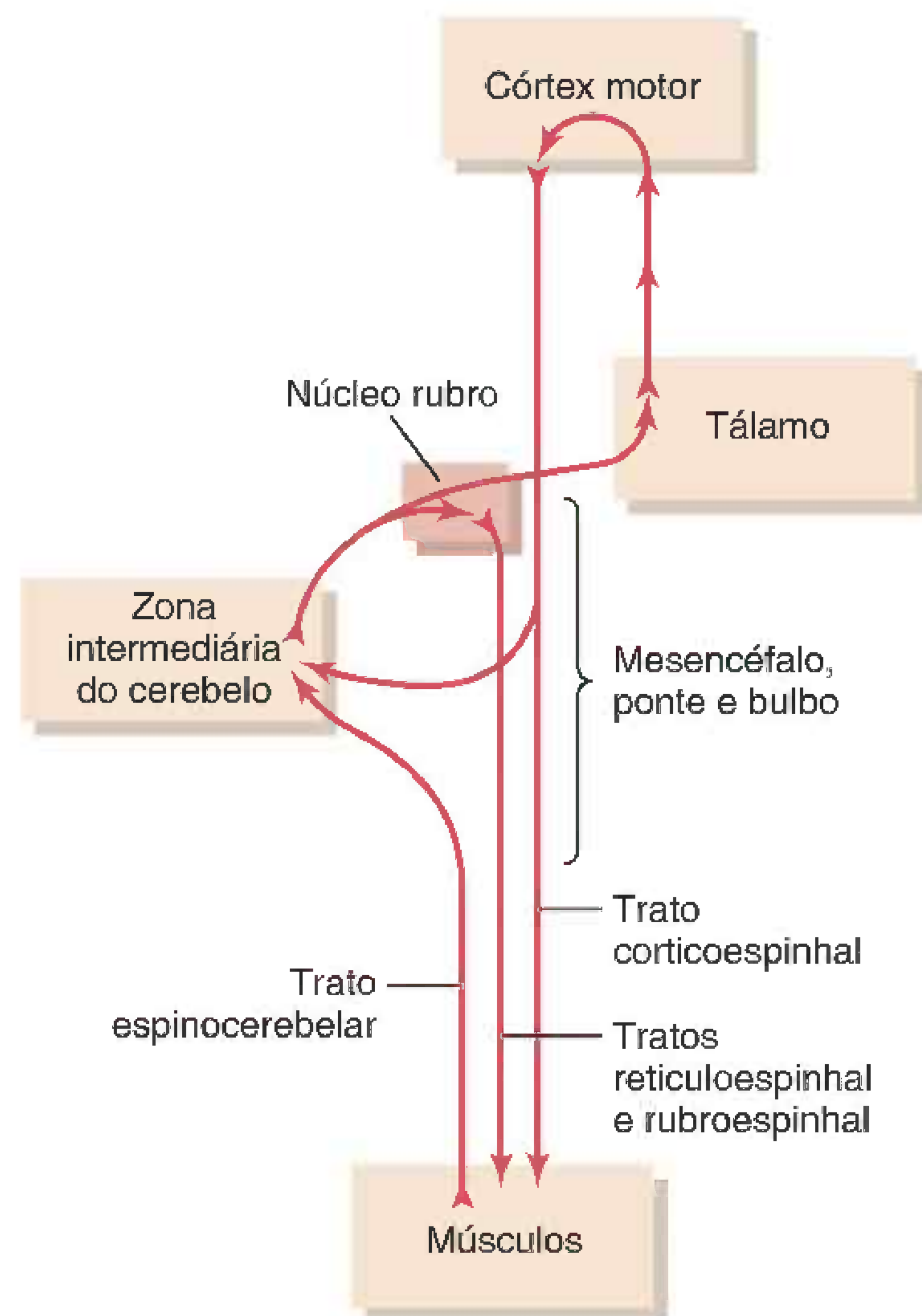



**Figura 56-8** Controle cerebral e cerebelar dos movimentos voluntários, envolvendo especialmente a zona intermediária do cerebelo.

Essa parte do sistema de controle motor cerebelar proporciona movimentos coordenados e homogêneos dos músculos agonistas e antagonistas das extremidades distais para realizar movimentos padronizados agudos com finalidade. O cerebelo parece comparar as "intenções" dos níveis mais altos do sistema de controle motor, transmitidas à zona cerebelar intermediária pelo trato corticopontocerebelar, com o "desempenho" pelas partes respectivas do corpo, como transmitido de volta ao cerebelo da periferia. De fato, o trato espinocerebelar ventral até transmite de volta ao cerebelo uma cópia de "eferência" dos sinais de controle motor reais que chegam aos neurônios motores e isso também é integrado aos sinais que chegam dos fusos musculares e outros órgãos sensitivos proprioceptores, transmitidos principalmente no trato espinocerebelar dorsal. Sinais comparadores semelhantes também vão ao complexo olivar inferior; se os sinais não se compararem favoravelmente, o sistema de células olivares de Purkinje junto, possivelmente, com outros mecanismos de aprendizagem cerebelar, corrigem por fim os movimentos até que eles desempenhem a função desejada.

**Função do Cerebelo para Impedir Movimentos com Ultrapassagem do Alvo e para "Amortecer" Movimentos.** Quase todos os movimentos do corpo são "pendulares". Por exemplo, quando o braço é movido, se desenvolve um momento que precisa ser superado, antes que o movimento possa ser interrompido. Devido ao momento, todos os movimentos pendulares apresentam tendência a *passar do alvo*. Se isto ocorrer em pessoa cujo cerebelo tenha sido destruído, os centros conscientes do telencéfalo, eventualmente, reconhecerão essa situação e iniciarão movimento na direção oposta, tentando trazer o braço para a posição pretendida. Mas o braço, em virtude de seu momento, ultrapassa o alvo, uma vez mais, na direção oposta, e, de novo, precisam ser instituídos sinais corretivos apropriados. Desse modo, o braço oscila para a frente e para trás, ultrapassando o ponto pretendido por vários ciclos, antes de, finalmente, se fixar em sua marca. Esse efeito é chamado *tremor de ação* ou *tremor intencional*.

Mas, se o cerebelo estiver intacto e tiver aprendizado apropriado, se já tiver aprendido, sinais subconscientes aprendidos param o movimento, precisamente, no ponto pretendido, assim, impedindo a ultrapassagem do alvo, e o tremor. *Essa é a característica básica de sistema de amortecimento*. Todos os sistemas de controle, que regulam elementos pendulares, que têm inércia, precisam ter circuitos de amortecimento embutidos nos mecanismos. Para o controle motor pelo sistema nervoso, o cerebelo fornece a maior parte dessa função amortecedora.

**Controle Cerebelar dos Movimentos Balísticos.** A maioria dos movimentos rápidos do corpo, tais como os movimentos dos dedos ao digitar, ocorre tão rapidamente que não é possível receber informações originadas do *feedback*, seja da periferia para o cerebelo ou do cerebelo de volta ao córtex motor, antes que os movimentos estejam terminados. Esses movimentos são chamados *movimentos balísticos*, significando que todo o movimento é pré-planejado e colocado em execução, para percorrer uma distância específica e depois parar. Outro exemplo importante é o dos movimentos sacádicos dos olhos, nos quais os olhos pulam de uma posição para a seguinte, ao ler ou quando miram pontos sucessivos ao longo de uma estrada, à medida que a pessoa se move num carro.

Pode-se entender muito sobre a função do cerebelo ao estudar as alterações que ocorrem nesses movimentos balísticos, quando o cerebelo é removido. Ocorrem três alterações principais: (1) os movimentos têm desenvolvimento lento e não têm o surto de início extra que o cerebelo, geralmente, produz, (2) a força desenvolvida é fraca e (3) ocorre demora para interromper os movimentos, permitindo, em geral, que eles passem bem além do alvo pretendido. Portanto, na ausência do circuito cerebelar, o córtex motor tem de trabalhar mais, para iniciar os movimentos balísticos e, novamente, trabalhar muito e levar tempo extra de função para cessar o movimento. Desse modo, é perdido o automatismo dos movimentos balísticos.

Considerando, mais uma vez, o circuito do cerebelo, é possível ver que esse é organizado de bela maneira para realizar essa função bifásica, primeiro excitatória e depois inibitória, exigida para movimentos balísticos rápidos pré-planejados. Também se vê que os circuitos de temporização do córtex cerebelar são fundamentais para essa capacidade particular do cerebelo.

### Cerebrocerebelo — Função da Grande Zona Lateral do Hemisfério Cerebelar para Planejar, Sequenciar e Temporizar os Movimentos Complexos

Nos seres humanos, as zonas laterais dos dois hemisférios cerebelares são muito desenvolvidas, com volume bastante aumentado. Isto se dá, junto com as capacidades humanas de planejar e realizar padrões sequenciais intrincados de movimento, especialmente com as mãos e dedos, e de falar. Ainda assim, grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares não recebem aferências diretas que trazem informação das partes periféricas do corpo. De igual modo, quase toda a comunicação entre essas áreas cerebelares laterais e o córtex cerebral não é com o próprio córtex motor primário mas, em lugar disso, com a *área pré-motora* e *áreas somatossensorial primária* e *de associação*.

Mesmo assim, a destruição das zonas laterais dos hemisférios cerebelares, junto com seus núcleos profundos, os núcleos denteados, pode levar à falha extrema de coordenação dos movimentos complexos intencionais das mãos, dedos e pés e do aparelho fonador. Isso tem sido difícil de compreender, devido à falta de comunicação direta entre essa parte do cerebelo e o córtex motor primário. No entanto, estudos experimentais sugerem que essas partes do cerebelo se relacionem a dois outros aspectos importantes, mas indiretos do controle motor: (1) o planejamento dos movimentos sequenciais e (2) a "temporização" dos movimentos sequenciais.

**Planejamento dos Movimentos Sequenciais.** O planejamento dos movimentos sequenciais exige que as zonas laterais dos hemisférios se comuniquem com as partes pré-motora e sensorial do córtex cerebral e a via de mão dupla de comunicação entre essas áreas do córtex cerebral e as áreas correspondentes dos núcleos da base. Parece que o "plano" dos movimentos sequenciais realmente começa nas áreas sensorial e pré-motora do córtex cerebral e, daí, é transmitido para as zonas laterais dos hemisférios cerebelares. Depois, em meio à grande parte do tráfego bilateral, entre o cerebelo e o córtex cerebral, sinais motores apropriados fazem a transição de uma sequência de movimentos para a seguinte.

Observação interessante que apoia esse ponto de vista é que muitos neurônios, nos núcleos denteados cerebelares exibem o padrão de atividade para o movimento sequencial que ainda está por acontecer, enquanto o movimento presente ainda está ocorrendo. Desse modo, as zonas cerebelares laterais parecem estar envolvidas, não com qual movimento está acontecendo, em dado momento, mas com *o que acontecerá durante o próximo movimento sequencial*, em fração de segundo ou talvez até segundos mais tarde.

Resumindo, uma das características mais importantes da função motora normal é a capacidade da pessoa progredir homogeneamente do movimento para o seguinte, em sucessão organizada. Na ausência das grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares, essa capacidade é, seriamente, perturbada para os movimentos rápidos.

**Temporização.** Outra função importante das zonas laterais dos hemisférios cerebelares é temporizar adequadamente cada sucessão de movimentos. Na ausência dessas zonas cerebelares, perde-se a capacidade subconsciente de predizer quais serão as distâncias que as diferentes partes do corpo se movimentarão em dado intervalo de tempo. Sem essa capacidade de programar, a pessoa fica incapaz de determinar quando precisa começar a próxima fase do movimento sequencial. Como resultado, o movimento que se sucede pode começar cedo demais ou, mais provavelmente, tarde demais. Portanto, lesões nas zonas laterais do cerebelo fazem com que movimentos complexos (como os necessários para escrever, correr ou até conversar) fiquem sem coordenação e não tenham capacidade para progredir na sequência organizada do movimento para o próximo. Diz-se que tais lesões cerebelares causam *falha na progressão suave dos movimentos*.

**Funções Preditivas Extramotoras do Cerebrocerebelo.** O cerebrocerebelo (os grandes lobos laterais) também ajuda a "temporizar" eventos que não os movimentos do corpo. Por exemplo, as velocidades de progressão dos fenômenos auditivos e visuais podem ser preditas pelo cérebro, mas ambas exigem participação cerebelar. Como exemplo, a pessoa pode predizer, pela alteração da cena visual, com que rapidez pode se aproximar de um objeto. Um experimento impressionante, que demonstra a importância do cerebelo nessa capacidade, são os efeitos da remoção das grandes partes laterais do cerebelo em macacos. Esses animais, por vezes, arremetem contra a parede de um corredor e, literalmente, isto afeta seus cérebros, porque não são capazes de predizer quando chegarão à parede.

Estamos apenas começando a aprender sobre essas funções preditivas extramotoras do cerebelo. É bem possível que o cerebelo forneça a "base temporal", talvez usando circuitos de retardo, com que os sinais de outras partes do sistema nervoso central possam ser comparados; costuma-se afirmar que o cerebelo é, particularmente, útil para interpretar *relações temporoespaciais que mudam rapidamente* nas informações sensoriais.

**Anormalidades Clínicas do Cerebelo**

A destruição de pequenas partes do *córtex* cerebelar lateral quase nunca causa anormalidades detectáveis da função motora. De fato, vários meses depois, de até metade do córtex cerebelar lateral de um dos lados ter sido removida, mantidos os núcleos cerebelares profundos intactos, as funções motoras do animal parecerão quase normais *desde que o animal realize todos os movimentos lentamente*. Desse modo, as partes restantes do sistema de controle motor são capazes de compensar muito da perda de partes do cerebelo.

Para causar disfunção grave e contínua do cerebelo, a lesão cerebelar, em geral, precisará envolver um ou mais dos núcleos cerebelares profundos — o *denteado, o interpósito* ou o *fastígio*.

**Dismetria e Ataxia.** Dois dos mais importantes sintomas de doença cerebelar são a *dismetria* e a *ataxia*. Na ausência do cerebelo, o sistema de controle motor subconsciente não

consegue predizer até onde os movimentos irão. Portanto, os movimentos, usualmente, passam da marca pretendida; depois, a parte consciente do cérebro compensa, de modo excessivo na direção oposta para o movimento compensatório que se sucede. Esse efeito é chamado *dismetria*, e resulta em movimentos sem coordenação, chamados *ataxia*. A dismetria e a ataxia também podem resultar de *lesões nos tratos espinocerebelares*, pois as informações de *feedback* das partes do corpo que se movimentam para o cerebelo são essenciais para a programação do término de movimento do cerebelo.

**Passar do Ponto.** *Passar do ponto* significa que, na ausência do cerebelo, a pessoa, comumente, movimenta a mão ou outra parte móvel do corpo consideravelmente além do ponto intencionado. Isso resulta do fato de que, normalmente, o cerebelo inicia a maior parte dos sinais motores que interrompem o movimento depois que é começado; se o cerebelo não estiver à disposição para fazer isto, o movimento, usualmente, irá além da marca pretendida. Portanto, passar do ponto é, de fato, uma manifestação de dismetria.

#### Deficiências de Progressão

**Disdiadococinesia — Incapacidade de Realizar Movimentos Rápidos Alternados.** Quando o sistema de controle motor deixa de predizer onde as diferentes partes do corpo estarão em dado momento, "perde-se" a percepção das partes durante os movimentos rápidos. Como resultado, o movimento que se sucede pode começar cedo demais ou tarde demais, assim não ocorre e a "progressão do movimento" de forma organizada. É possível demonstrar isto, com facilidade, pedindo-se ao paciente com lesão cerebelar para virar a mão espalmada para cima e para baixo, rapidamente. O paciente, em muito pouco tempo, "perde" toda a percepção da posição instantânea da mão, em qualquer parte do movimento. Como resultado, ocorre série de movimentos fracionados e atrapalhados, em lugar dos movimentos coordenados normais de pronação e supinação. Isso é chamado *disdiadococinesia*.

**Disartria — Falha de Progressão ao Falar.** Outro exemplo em que ocorre falha de progressão é ao falar, porque a formação de palavras depende da sucessão rápida e organizada de movimentos musculares individuais na laringe, na boca e no sistema respiratório. A falha de coordenação entre estes movimentos e a incapacidade de ajustar, antecipadamente, a intensidade do som ou a duração de cada som sucessivo causa vocalização confusa, com algumas sílabas com grande intensidade, algumas fracas, algumas mantidas por longos intervalos, algumas mantidas por curtos intervalos e a fala resultante ininteligível. Isso é chamado *disartria*.

**Tremor Intencional.** Quando a pessoa que tenha perdido o cerebelo realiza ato voluntário, os movimentos tendem a oscilar, especialmente, quando se aproximam da marca pretendida, primeiro ultrapassando-a e depois vibrando para trás e para a frente várias vezes, antes de se estabelecer na marca. Essa reação é chamada *tremor intencional* ou *tremor de ação* e resulta de ultrapassagem cerebelar do alvo e falha do sistema cerebelar de "amortecer" os movimentos.

**Nistagmo Cerebelar — Tremor do Globo Ocular.** O *nistagmo cerebelar* é o tremor do globo ocular que ocorre geralmente quando se tenta fixar os olhos numa cena em um dos lados do campo visual. Esse tipo de fixação visual excêntrica resulta em movimentos rápidos e trêmulos dos olhos, sem fixação duradoura dos olhos, sendo outra manifestação de falha do amortecimento pelo cerebelo. Ocorre, especialmente, quando os lobos floculonodulares do cerebelo estão lesados; nesse caso, também se associa à perda de equilíbrio, devido à disfunção das vias provenientes dos ductos semicirculares, que passam pelo cerebelo floculonodular.

**Hipotonia — Diminuição do Tônus da Musculatura.** A perda dos núcleos cerebelares profundos, particularmente dos núcleos denteado e interpósito, causa diminuição do tônus da musculatura corporal periférica no mesmo lado da lesão cerebelar. A hipotonia resulta de perda da facilitação cerebelar do córtex motor e dos núcleos motores do tronco cerebral, por sinais tônicos, provenientes de núcleos cerebelares profundos.

## Gânglios da Base — Suas Funções Motoras

Os núcleos da base, como o cerebelo, constituem outro *sistema motor acessório* que funciona, em geral, não por si mesmo, mas em estreita associação com o córtex cerebral e com o sistema de controle motor corticoespinhal. De fato, os núcleos da base recebem a maior parte de seus sinais aferentes do próprio córtex cerebral e, também, retornam quase todos os seus sinais eferentes para o córtex.

A Figura 56-9 mostra as relações anatômicas dos núcleos da base com outras estruturas do sistema nervoso central. A cada lado do encéfalo, esses núcleos consistem no *núcleo caudado*, no *putâmen*, no *globo pálido*, na *substância negra* e no *núcleo subtalâmico*. Estão situados, em sua maior parte, laterais ao tálamo e a sua volta, ocupando grande parte das regiões interiores de ambos os hemisférios cerebrais. Observe, também, que quase todas as fibras nervosas motoras e sensoriais que ligam o córtex cerebral e à medula espinhal atravessam o espaço situado entre as principais massas dos gânglios da base, o *núcleo caudado* e o *putâmen*. Esse espaço é chamado *cápsula interna*. Ela é importante, para nossa presente discussão, devido à íntima associação entre os gânglios da base e o sistema corticoespinhal em relação ao controle motor.

**Circuito Neuronal dos Gânglios da Base.** As conexões anatômicas entre os gânglios da base e os outros elementos do sistema nervoso central, envolvidas no controle motor, são complexas, como mostrado na Figura 56-10. À esquerda, vê-se o córtex motor, o tálamo e os circuitos associados do tronco cerebral e cerebelar. À direita, estão os principais circuitos do sistema dos gânglios da base, mostrando as tremendas interconexões entre os próprios núcleos, pertencentes aos gânglios da base, além das numerosas vias de conexão, entre as outras regiões motoras do cérebro e os gânglios da base.

Nas duas seções a seguir, estaremos concentrados especialmente em dois circuitos principais, o *circuito do putâmen* e o *circuito do caudado*.

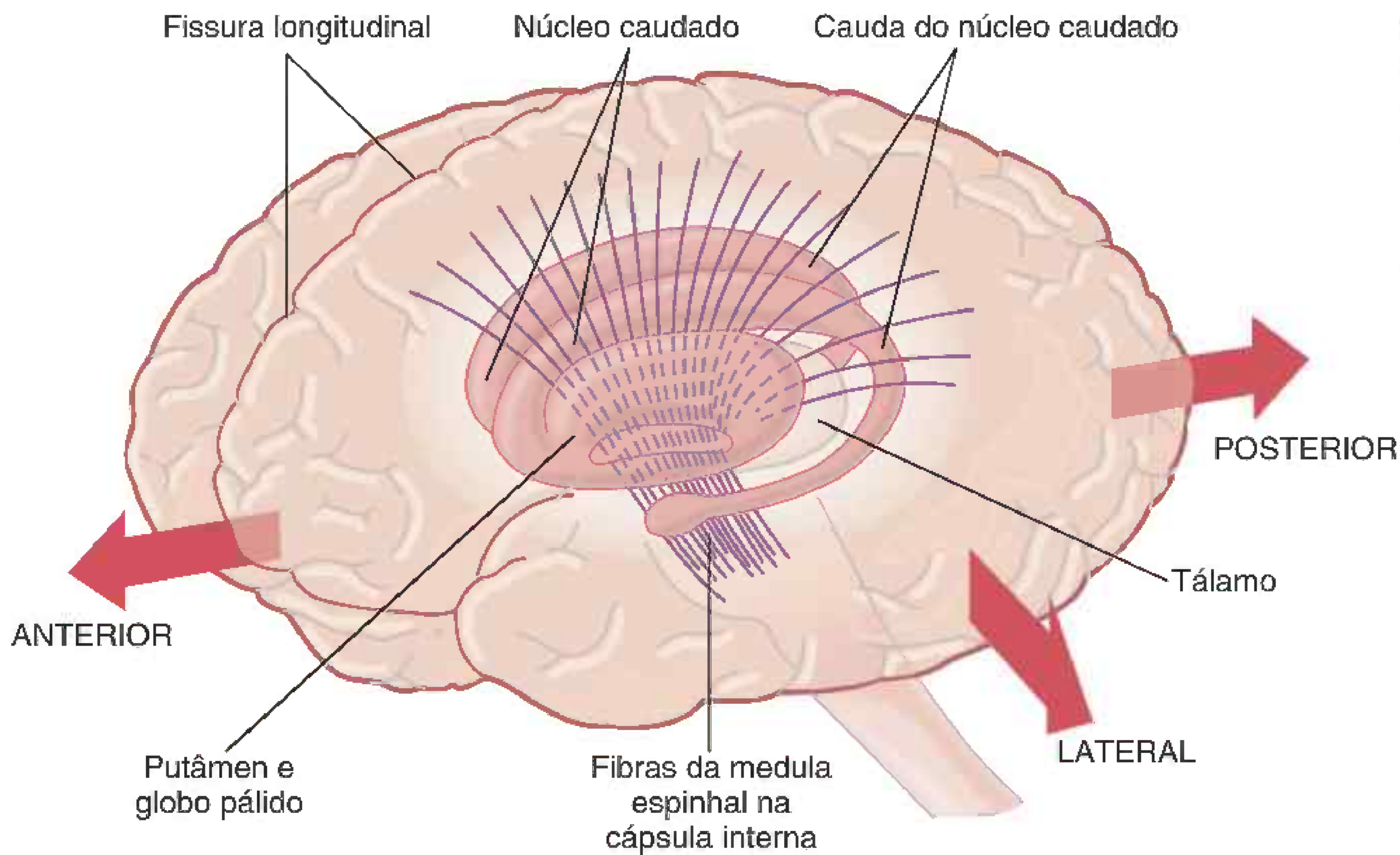



**Figura 56-9** Relações anatômicas dos gânglios da base com o córtex cerebral e o tálamo, mostradas em corte tridimensional. (Redesenhada de Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992.)

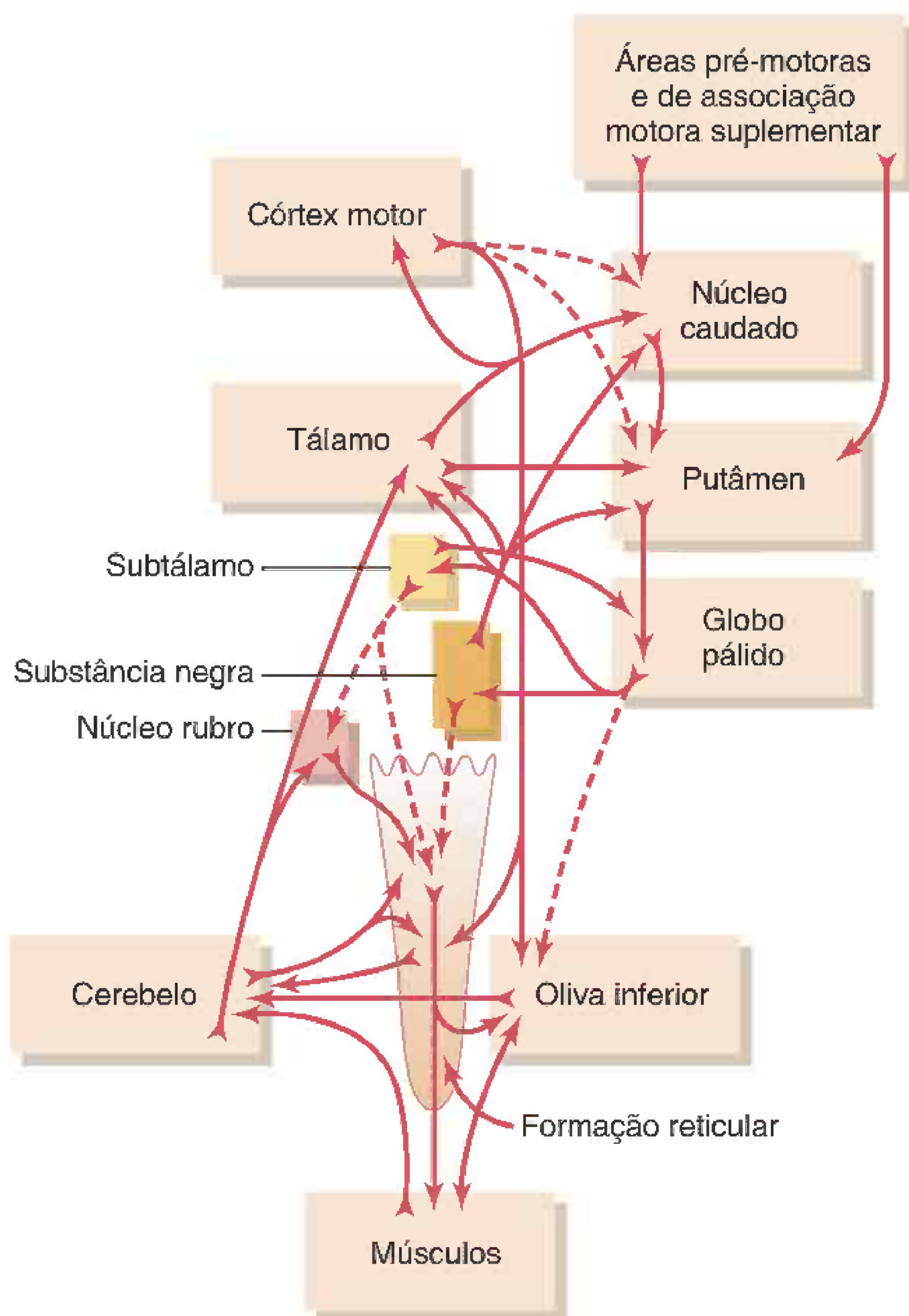



**Figura 56-10** Relação dos circuitos dos gânglios da base com o sistema corticoespinocerebelar para o controle dos movimentos.

## Função dos Gânglios da Base para Executar Padrões de Atividade Motora — Os Circuitos do Putâmen

Um dos principais papéis dos gânglios da base, no controle motor, é o de funcionar associados ao sistema corticoespinhal, para controlar *padrões complexos de atividade motora*. Exemplo é escrever as letras do alfabeto. Quando ocorre lesão grave dos gânglios da base, o sistema cortical do controle motor já não pode executar esses padrões. Em lugar disso, a escrita se torna grosseira, como se a pessoa estivesse aprendendo a escrever.

Outros padrões motores que exigem a integridade dos gânglios da base são cortar papel com tesoura, bater pregos, arremessar uma bola de basquete através de um aro, passar uma bola de futebol, arremessar uma bola de beisebol, os movimentos de tirar lixo com uma pá, a maioria dos aspectos da vocalização, movimentos controlados dos olhos e quase qualquer outro dos nossos movimentos que mostram destreza, a maioria deles realizada de modo subconsciente.

**Vias Neurais dos Circuitos do Putâmen.** A Figura 56-11 mostra as principais vias pelos gânglios da base para executar padrões aprendidos de movimento. Elas começam, em sua maioria, nas áreas pré-motora e suplementar do córtex motor e nas áreas somatossensoriais do córtex sensorial. Passam, a seguir, para o putâmen (evitando, em sua maioria, o núcleo caudado) e, depois, para a parte interna do globo pálido, seguindo para os núcleos de retransmissão ventral-anterior e ventrolateral do tálamo e, por fim, retornam ao córtex motor primário e às partes das áreas pré-motora e suplementares estreitamente associadas ao córtex motor primário. Desse modo, os circuitos do putâmen têm seus aferentes, principalmente, das partes do cérebro adjacentes ao córtex motor primário, mas não muito provenientes do próprio córtex motor primário. Depois, suas eferências realmente voltam principalmente para o córtex motor primário, ou para os córtices pré-motor e suplementar estreitamente associados. Funcionando em estreita associação deste circuito primário do putâmen, existem circuitos subsidiários que

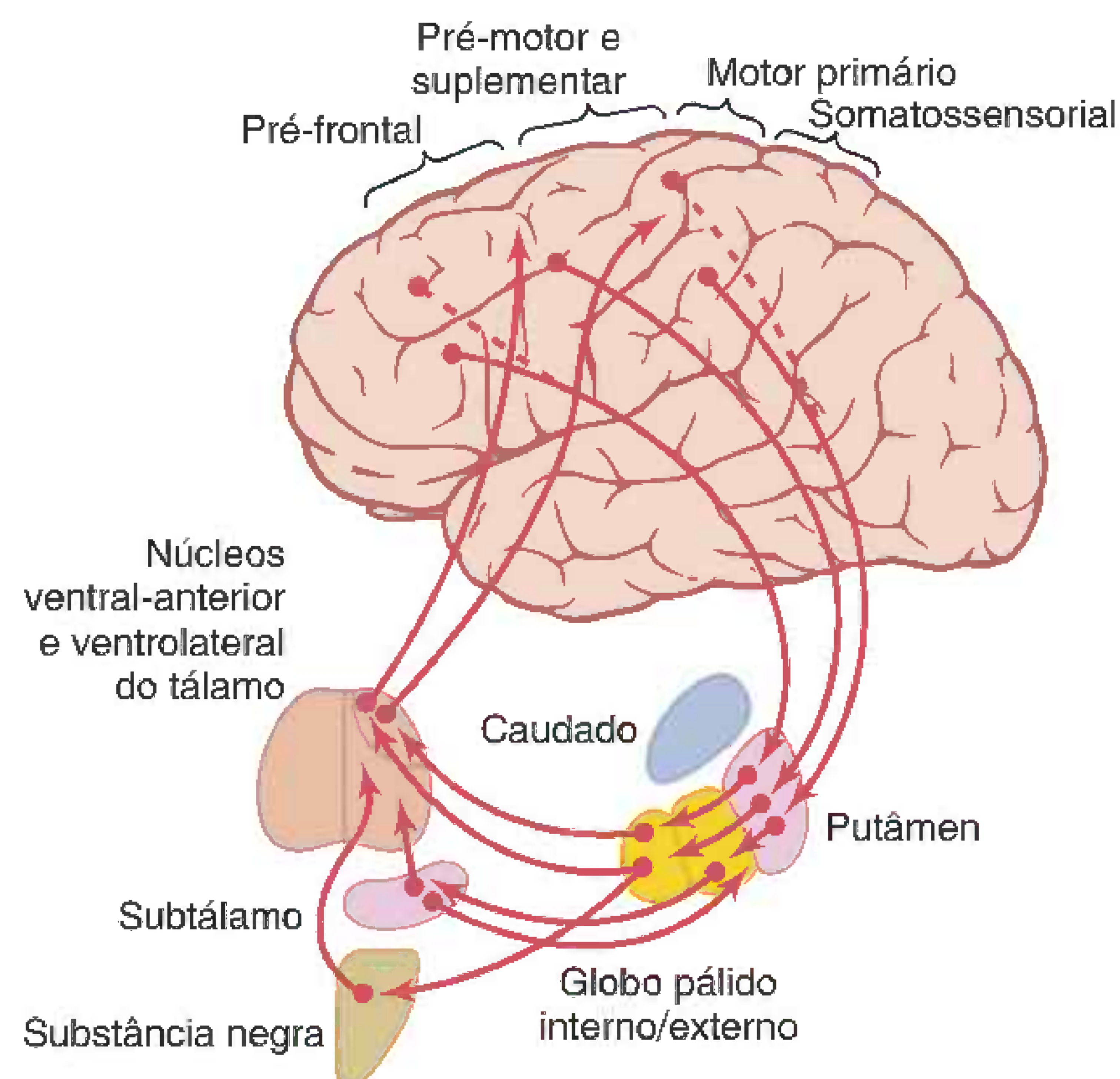



**Figura 56-11** Circuito do putâmen através dos gânglios da base para a execução subconsciente dos padrões aprendidos de movimento.

passam do putâmen, pelo globo pálido externo, ao subtálamo e à substância negra — finalmente retornando ao córtex motor por meio do tálamo.

**Função Anormal no Circuito do Putâmen: Atetose, Hemibalismo e Coreia.** Como o circuito do putâmen funciona para ajudar a executar os padrões de movimento? A resposta não é bem conhecida. No entanto, quando parte do circuito é lesada ou bloqueada, certos padrões de movimento ficam intensamente anormais. Por exemplo, lesões no *globo pálido*, frequentemente, levam a *movimentos de contorção* espontâneos e, muitas vezes, contínuos de uma das mãos, um braço, do pescoço ou da face — movimentos chamados *atetose*.

Uma lesão no *subtálamo* costuma causar *movimentos súbitos e em bloco* de toda uma extremidade, patologia chamada *hemibalismo*.

Múltiplas pequenas lesões no *putâmen* levam a *movimentos rápidos e abruptos* de curta extensão nas mãos, face e outras partes do corpo, chamados *coreia*.

Lesões na *substância negra* levam à doença comum e extremamente grave de *rigidez, acinesia* e *tremores,* conhecida como *doença de Parkinson*, que discutiremos com mais detalhes adiante.

## Papel dos Gânglios da Base para o Controle Cognitivo de Sequências de Padrões Motores — O Circuito do Caudado

O termo *cognição* significa os processos cerebrais envolvidos no processo ao pensamento, os eferentes sensoriais mais informações já armazenadas na memória. A maior parte de nossas ações motoras ocorre como consequência de pensamentos gerados na mente, processo chamado *controle cognitivo da atividade motora*. O núcleo caudado desempenha papel importante nesse controle cognitivo da atividade motora.

As conexões neurais entre o núcleo caudado e o sistema de controle motor corticoespinhal, mostradas na Figura 56-12, diferem das do circuito do putâmen. Parte da razão para isto é que o núcleo caudado, mostrado na Figura 56-9, se estende por baixo de todos os lobos do telencéfalo, começando, anteriormente, nos lobos frontais, depois, atravessando na direção posterior, os lobos parietal e occipital e, por fim, se curvando novamente para a frente como a letra "C", nos lobos temporais. Além disso, o núcleo caudado recebe grandes quantidades de aferentes das *áreas de associação* do córtex cerebral que estão, anatomicamente, sobre ele, principalmente, as áreas que também integram os diferentes tipos de informações sensoriais e motoras, em padrões utilizáveis de pensamento.

Depois que os sinais passam do córtex cerebral para o núcleo caudado, eles são, a seguir, transmitidos para o globo pálido interno e, depois, para os núcleos de retransmissão do tálamo ventral-anterior e ventrolateral, para, finalmente, voltarem às áreas motoras pré-frontais, pré-motoras e suplementares do córtex cerebral, mas com quase nenhum dos sinais que retornam, passando diretamente para o córtex motor primário. Em lugar disso, os sinais que retornam vão para as regiões motoras acessórias pré-motoras e suplementares, responsáveis pela organização de padrões sequenciais de movimento, durando 5 segundos ou mais, em vez de promover movimentos musculares individuais.

Bom exemplo disso seria a pessoa que vê um leão se aproximando e, então, respondendo instantânea e automaticamente: (1) afasta-se do leão, (2) começando a cor-

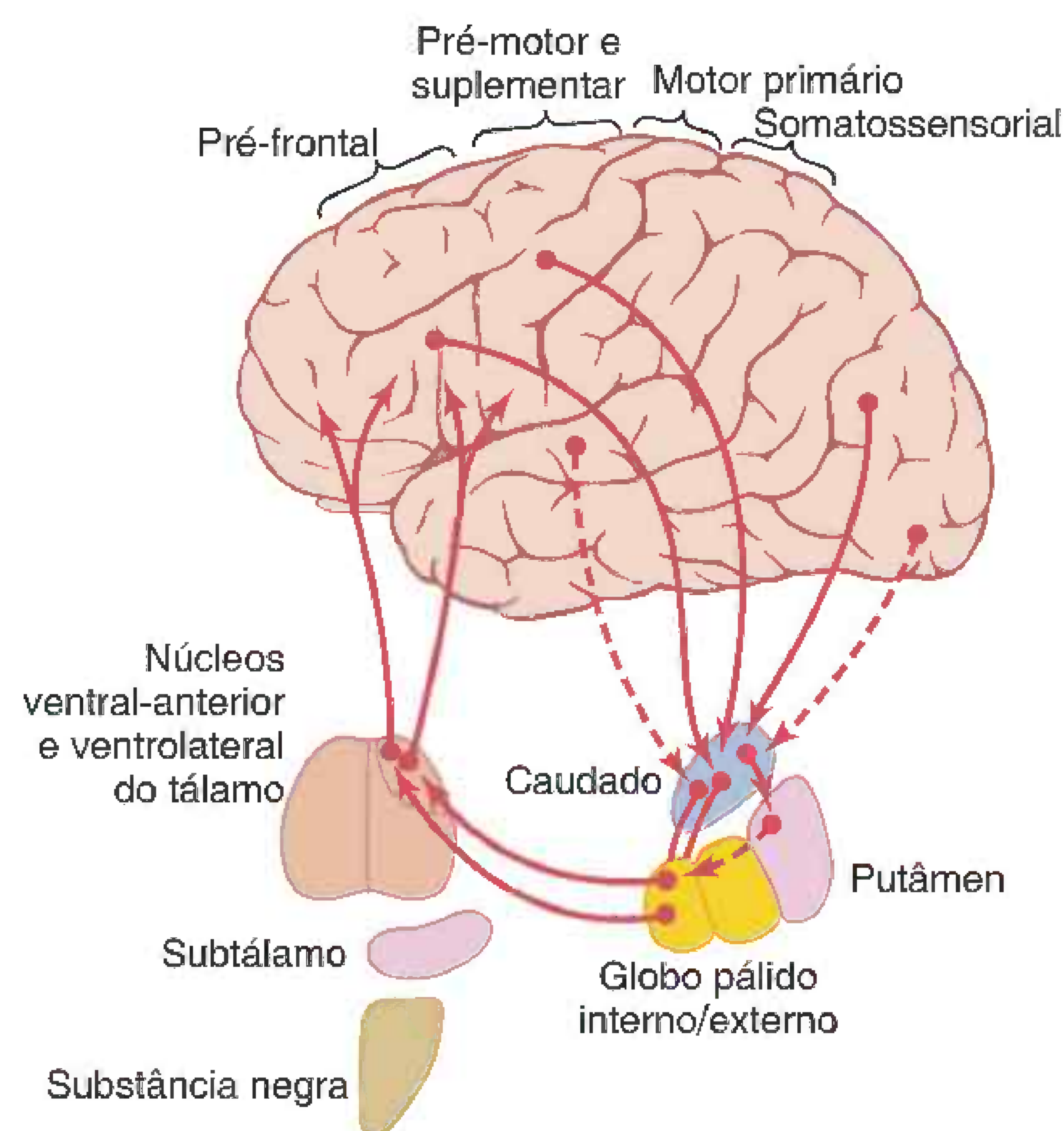



**Figura 56-12** Circuito do caudado, através dos gânglios da base, para planejamento cognitivo de padrões motores sequenciais e paralelos para atingir objetivos conscientes específicos.

rer e (3) até tentando subir numa árvore. Sem as funções cognitivas, a pessoa pode não ter os conhecimentos instintivos, sem pensar por muito tempo mas responde rápida e apropriadamente. Desse modo, o controle cognitivo da atividade motora determina, subconscientemente, e em segundos, quais padrões de movimento serão usados juntos, para atingir objetivo complexo que poderia, ele mesmo, durar muitos segundos.

## Função dos Gânglios da Base para Mudar a Temporização e para Graduar a Intensidade dos Movimentos

Duas importantes capacidades do cérebro, para controlar o movimento, são (1) determinar com que rapidez o movimento deve ser realizado e (2) controlar qual a dimensão do movimento. Por exemplo, a pessoa pode escrever a letra "a" lenta ou rapidamente. De igual modo, ela pode escrever um "a" pequeno em pedaço de papel ou um grande "a" em lousa. Independentemente da escolha, as características proporcionais da letra continuam quase as mesmas.

Nos pacientes com lesões graves dos gânglios da base, essas funções de temporização e de graduação são precárias; de fato, algumas vezes, nem sequer existem. Aqui, novamente, os gânglios da base não funcionam isoladamente; funcionam em estreita associação com o córtex cerebral. Área cortical, especialmente importante, é o córtex parietal posterior que é o local das coordenadas espaciais para o controle motor de todas as partes do corpo, bem como para a relação do corpo e de suas partes com tudo o que está em torno. Danos a essa área não produzem simples déficits da percepção sensorial, como perda da sensação tátil, cegueira ou surdez. Em vez disso, lesões do córtex parietal posterior parietal produz a incapacidade de perceber, de modo acurado, os objetos pelos mecanismos sensoriais que funcionam normalmente, condição denominada *agnosia*. A Figura 56-13 mostra o modo pelo qual uma pessoa com uma lesão no córtex parietal posterior direito tenta copiar desenhos. Nesses casos, a capacidade do paciente em copiar o lado esquerdo dos desenhos está gravemente prejudicada. De igual modo, essa pessoa sempre tentará evitar usar o braço esquerdo, a mão esquerda ou outras partes de seu hemicorpo esquerdo para o desempenho de tarefas ou, mesmo, lavar esse lado do corpo (*síndrome da negligência pessoal*), quase desconhecendo que essas partes de seu corpo existem.

Como o circuito do caudado do sistema dos gânglios da base funciona, principalmente, com áreas de associação do córtex cerebral, tais como o córtex parietal posterior, presumivelmente, a temporização e a graduação dos movimentos são funções desse circuito de controle motor cognitivo do caudado. No entanto, nossos conhecimentos, sobre a função nos gânglios da base, ainda são tão imprecisos que grande parte do que é conjecturado nas últimas seções é dedução analítica, e não fato comprovado.

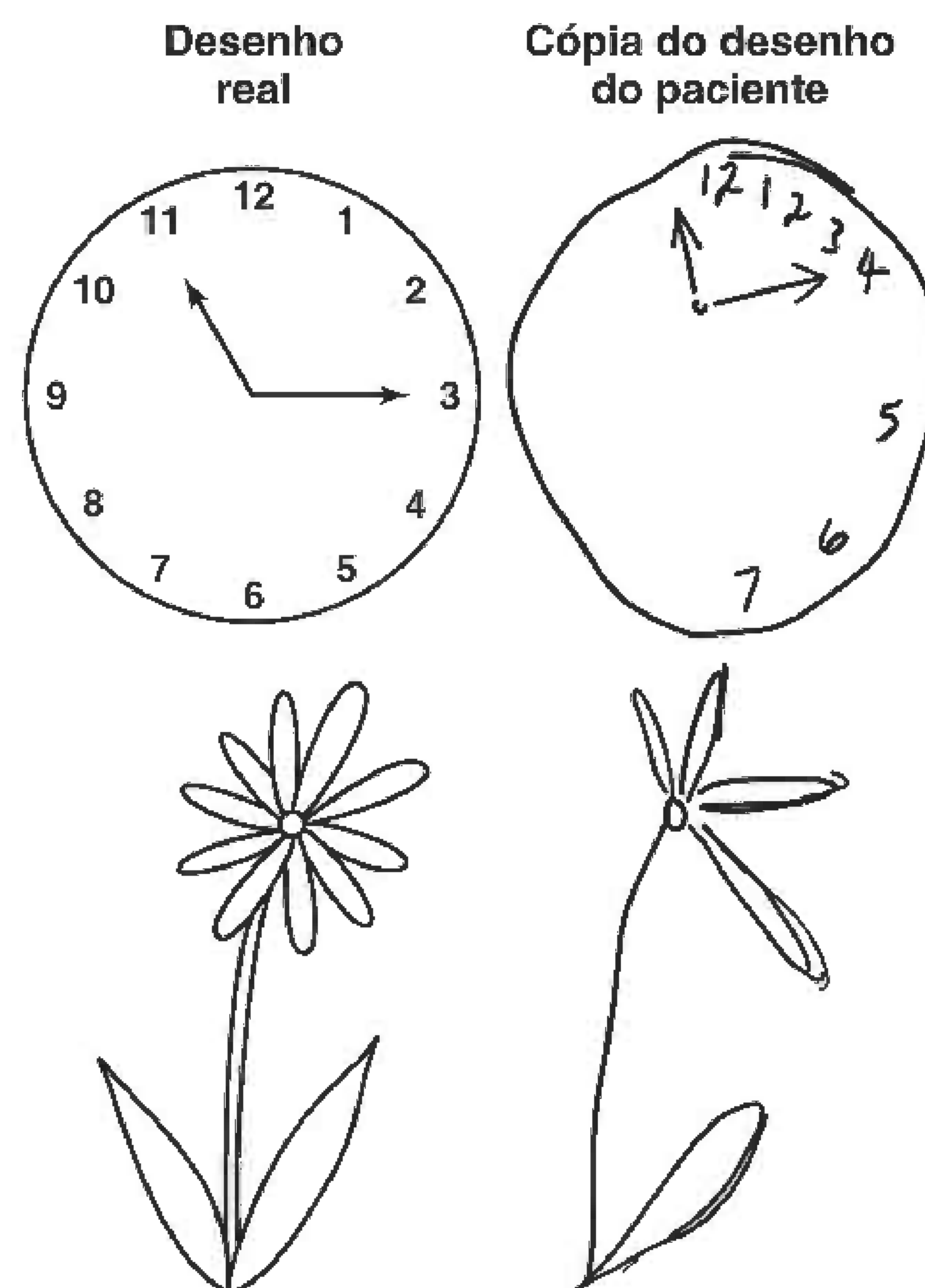



**Figura 56-13** Ilustração de desenhos que poderiam ser feitos por pessoa que tenha *síndrome da negligência*, causada por lesão grave do córtex parietal posterior direito, comparada com o desenho real que a paciente foi solicitado a copiar. Observe que a capacidade da pessoa de copiar o lado esquerdo dos desenhos está gravemente prejudicada.

## Funções de Substâncias Neurotransmissoras Específicas no Sistema de Gânglios da Base

A Figura 56-14 demonstra a inter-relação de vários neurotransmissores específicos que, sabidamente, funcionam nos gânglios da base, mostrando (1) vias que contêm *dopamina*, da substância negra para o núcleo caudado e o putâmen, (2) vias que contêm o *ácido gama-aminobutírico (GABA)*, do núcleo caudado e putâmen para o globo pálido e substância negra, (3) vias que contêm *acetilcolina* do córtex para o núcleo caudado e putâmen e (4) múltiplas vias gerais do tronco cerebral que secretam *norepinefrina, serotonina, encefalina* e vários outros neurotransmissores, nos diversos núcleos dos gânglios da base, bem como em outras partes do telencéfalo. Além de tudo que já foi mencionado, existem *múltiplas vias que usam glutamato como neurotransmissor*, responsáveis pela maioria dos sinais excitatórios (não mostrados na figura) que contrabalançam o grande número de sinais inibitórios transmitidos, especialmente pelos transmissores inibitórios dopamina, GABA e serotonina. Teremos mais a dizer sobre alguns desses neurotransmissores e sistemas hormonais em seções subsequentes, quando discutiremos doenças associadas aos gânglios da base, bem como em capítulos subsequentes, quando discutirmos comportamento, sono, vigília e funções do sistema nervoso autônomo.

Para o presente, deve ser lembrado que o neurotransmissor GABA sempre funciona como agente inibitório. Portanto, os neurônios gabaérgicos, nas alças de *feedback* do córtex pelos gânglios da base e de volta ao cór-

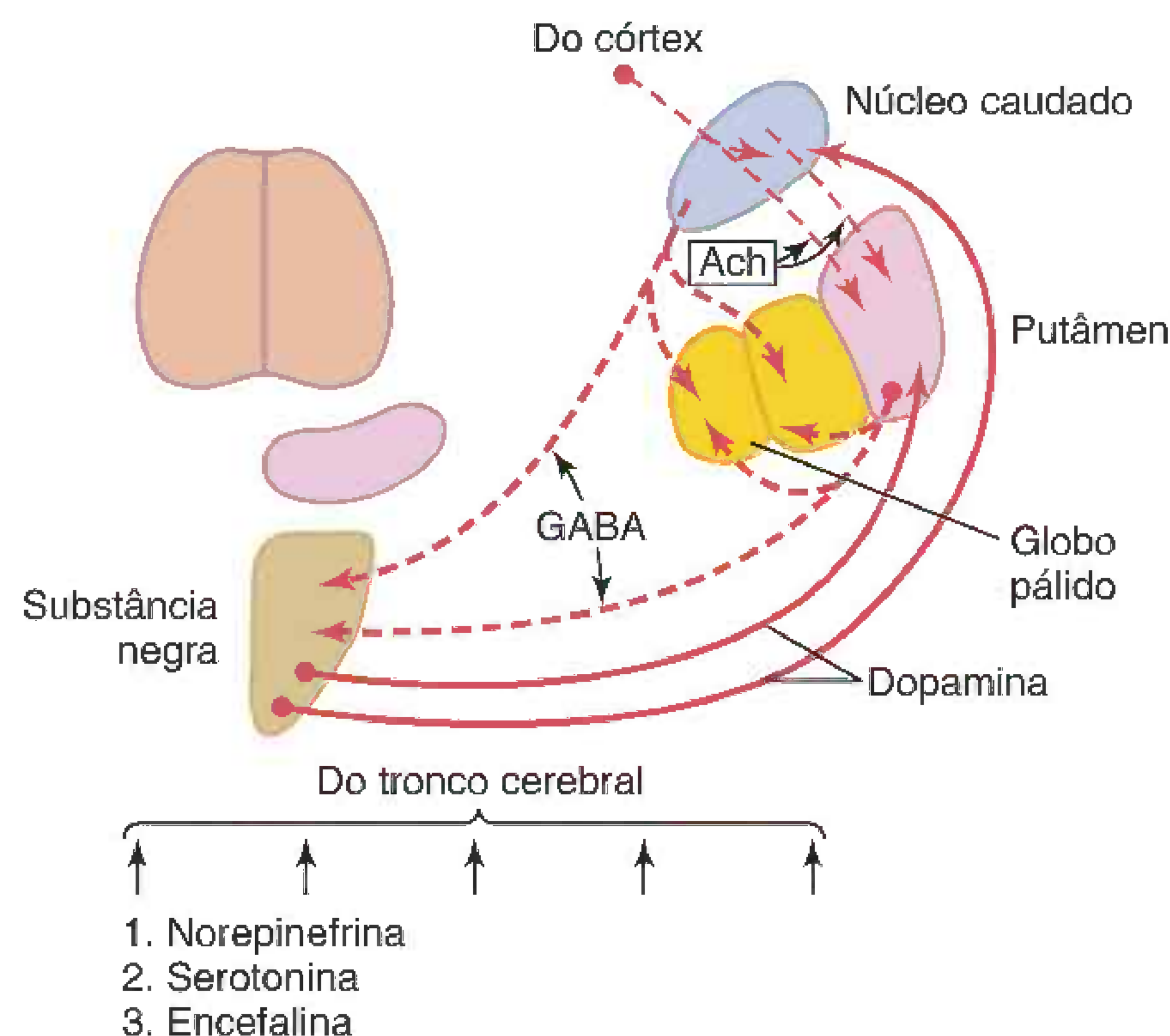



**Figura 56-14** Vias neuronais que secretam diferentes tipos de substâncias neurotransmissoras nos gânglios da base. Ach, acetilcolina; GABA, ácido gama-aminobutírico.

tex, fazem que, na prática, todas essas *alças de feedback sejam negativas*, ao invés de alças de *feedback* positivas, emprestando, assim, estabilidade aos sistemas de controle motor. A dopamina também funciona como neurotransmissor inibitório, na maior parte do encéfalo; assim, ela também funciona, indubitavelmente, como estabilizador sob algumas condições.

### Síndromes Clínicas Decorrentes de Lesão dos Gânglios da Base

À parte da *atetose* e do *hemibalismo*, já mencionados em relação às lesões do globo pálido e do núcleo subtalâmico, duas outras doenças importantes resultam de lesões em estruturas dos gânglios da base. Essas são a doença de Parkinson e a doença de Huntington.

#### Doença de Parkinson

A doença de Parkinson, também conhecida como *paralisia agitante*, decorre da destruição generalizada da parte da substância negra (a *pars compacta*) que envia fibras nervosas secretoras de dopamina para o núcleo caudado e para o putâmen. A doença se caracteriza por (1) rigidez de grande parte da musculatura do corpo; (2) tremor involuntário das áreas envolvidas, mesmo quando a pessoa está em repouso, na frequência fixa de três a seis ciclos por segundo e (3) dificuldade intensa de iniciar movimentos, chamada *acinesia*; (4) instabilidade postural, causada por reflexos posturais prejudicados, levando ao frágil equilíbrio e quedas; e (5) outros sintomas motores que incluem disfagia (capacidade prejudicada de engolir), distúrbios da fala, distúrbios da marcha e fadiga.

As causas desses efeitos motores anormais são desconhecidas. No entanto, a dopamina liberada no núcleo caudado e no putâmen é transmissor inibitório; assim, a destruição dos neurônios dopaminérgicos, na substância negra do paciente parkinsoniano, teoricamente permitiria que o núcleo caudado e o putâmen ficassem, de modo intenso, ativos e, possivelmente, causaria saída contínua de sinais excitatórios para o sistema de controle motor corticoespinhal. Esses sinais poderiam excitar, de forma intensa, muitos ou todos os músculos do corpo, levando, assim, à *rigidez*.

Alguns dos circuitos de *feedback* poderiam, facilmente, *oscilar* devido ao aumento considerável do ganho da alça de *feedback*, após a perda de sua inibição, levando ao *tremor* da doença de Parkinson. Esse tremor é bem diferente do da doença cerebelar, porque ocorre durante todas as horas de vigília e, portanto, é *tremor involuntário*, distinguindo-se do tremor cerebelar, que ocorre, apenas, quando a pessoa realiza, intencionalmente, movimentos iniciados e, portanto, é chamado *tremor intencional*.

A *acinesia* que ocorre na doença de Parkinson costuma ser mais perturbadora para o paciente do que os sintomas de rigidez muscular e tremor porque, para realizar até o mais simples movimento, no parkinsonismo grave, a pessoa precisa exercer o mais alto grau de concentração. O esforço mental, até mesmo, a angústia mental, que é necessário para fazer os movimentos desejados, costuma estar no limite da força de vontade do paciente. Depois, quando os movimentos ocorrem, em geral são rígidos e em *staccato*, e não contínuos. A causa dessa acinesia ainda é especulativa. No entanto, a secreção de dopamina, no sistema límbico, especialmente, no *núcleo accumbens*, com frequência está diminuída, junto com seu decréscimo, nos núcleos da base. Foi sugerido que isso pode reduzir o impulso psíquico, para a atividade motora, com tal intensidade que pode levar à acinesia.

**Tratamento com L-Dopa.** A administração do fármaco *L-dopa* a pacientes com doença de Parkinson, em geral, abranda muitos dos sintomas, especialmente, a rigidez e a acinesia. Acredita-se que a razão para isto seja porque a L-dopa é convertida, no cérebro, em dopamina, e a dopamina, então, restaura o balanço normal entre a inibição e a excitação, no núcleo caudado e putâmen. A própria administração de dopamina não tem o mesmo efeito porque a dopamina tem estrutura química que não permite que ela atravesse a barreira hematoencefálica, embora a estrutura discretamente diferente da L-dopa permita sua passagem.

**Tratamento com L-Deprenil.** Outro tratamento para doença de Parkinson é o fármaco L-deprenil. Ele inibe a monoamina oxidase, que é responsável pela destruição da maior parte da dopamina, depois de secretada. Portanto, qualquer dopamina que seja liberada permanece nos tecidos dos gânglios da base por período mais longo. Ademais, por questões não compreendidas, esse tratamento ajuda a tornar mais lenta a destruição dos neurônios secretores de dopamina, na substância negra. Portanto, combinações apropriadas de L-dopa, juntamente com terapia com L-deprenil, em geral, propiciam tratamento muito melhor do que o uso exclusivo de um desses fármacos.

**Tratamento com Células Dopaminérgicas Fetais Transplantadas.** O transplante de células secretoras de dopamina (células obtidas do cérebro de fetos abortados) feito, diretamente, nos núcleos caudados e putâmens tem sido usado com certo sucesso, por curto prazo, para tratar a doença de Parkinson. No entanto, as células não vivem por mais que alguns meses. Se pudesse ser conseguida a persistência, talvez esse se tornasse o tratamento do futuro.

**Tratamento por Destruição de Parte do Circuito de *Feedback* nos Gânglios da Base.** Como os sinais anormais dos

gânglios da base, para o córtex motor, causam a maioria das anormalidades da doença de Parkinson, têm sido feitas muitas tentativas para tratar esses pacientes pelo bloqueio cirúrgico destes sinais. Por alguns anos, foram feitas lesões cirúrgicas nos núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo, o que bloqueava parte do circuito de *feedback* dos gânglios da base para o córtex; foram obtidos graus variáveis de sucesso, bem como, algumas vezes, dano neurológico grave. Em macacos, com doença de Parkinson, têm sido feitas lesões no núcleo subtalâmico, algumas vezes com resultados surpreendentemente bons.

#### Doença de Huntington (Coreia de Huntington)

A doença de Huntington é distúrbio hereditário que, em geral começa a causar sintomas nos 30 a 40 anos de idade. Caracteriza-se, a princípio, por movimentos rápidos em músculos individuais e, depois, movimentos graves progressivos de distorção do corpo inteiro. Ademais, se desenvolve demência grave, junto com as disfunções motoras.

Acredita-se que os movimentos anormais da doença de Huntington sejam causados pela perda da maior parte dos corpos celulares dos neurônios secretores de GABA, no núcleo caudado e no putâmen, e de neurônios secretores de acetilcolina, em muitas partes do cérebro. Os terminais axônicos dos neurônios gabaérgicos, normalmente, inibem partes do globo pálido e da substância negra. Acredita-se que essa perda de inibição, permita períodos espontâneos de atividade do globo pálido e da substância negra, que causam os movimentos coreicos.

A demência da doença de Huntington provavelmente não resulta da perda de neurônios gabaérgicos, mas da perda de neurônios colinérgicos, talvez, especialmente, em áreas do córtex cerebral.

Foi encontrado o gene anormal que causa a doença de Huntington; ele tem códon de repetição de muitas vezes, CAG, que codifica para múltiplos aminoácidos *glutamina* extras, na estrutura molecular de proteína celular neuronal anormal chamada *huntington*, que causa os sintomas. Agora, como essa proteína causa os efeitos da doença é, no momento, motivo para pesquisa mais intensa.

## Integração Entre as Partes do Sistema Total de Controle Motor

Finalmente, precisamos resumir, o melhor que pudermos, sobre o que se sabe a respeito do controle global dos movimentos. Para isto, vamos primeiro fazer a sinopse dos diferentes níveis de controle.

### Nível Espinhal

São programados, na medula espinhal, padrões locais de movimento para todas as áreas musculares do corpo — por exemplo, reflexos de retirada programados que afastam qualquer parte do corpo de uma fonte de dor. A medula também é o local de padrões complexos de movimentos rítmicos, como os movimentos alternados das extremidades para andar, mais movimentos recíprocos nos lados opostos do corpo ou das patas traseiras contra as dianteiras em animais de quatro patas.

Todos esses programas da medula podem ser postos em ação pelos níveis mais altos do controle motor ou podem ser inibidos, enquanto níveis mais altos assumem o controle.

### Nível Rombencefálico

A ponte e o bulbo são responsáveis por duas funções importantes para o controle motor geral do corpo: (1) manutenção do tônus axial do corpo, tendo por finalidade a postura em pé e (2) modificação contínua dos graus de tônus nos diferentes músculos, em resposta às informações do sistema vestibular, com a finalidade de manter o equilíbrio corporal.

### Nível do Córtex Motor

O sistema do córtex motor fornece a maior parte dos sinais motores ativadores para a medula espinhal. Funciona, em parte, exercendo comandos sequenciais e paralelos que colocam em movimento vários padrões medulares de ação motora. Também pode mudar as intensidades dos diferentes padrões ou modificar sua programação ou outras características. Quando necessário, o sistema corticoespinhal pode passar por cima dos padrões medulares, substituindo-os por padrões de níveis mais altos do tronco cerebral ou do córtex cerebral. Os padrões corticais, em geral, são complexos; igualmente, eles podem ser "aprendidos", enquanto os padrões medulares são determinados, principalmente, pela herança genética e se diz que são "rígidos" (*hard wired*).

**Funções Associadas do Cerebelo.** O cerebelo funciona em todos os níveis de controle muscular. Funciona com a medula espinhal, especialmente, para aumentar o reflexo de estiramento, assim, quando um músculo, ao se contrair, encontra carga inesperadamente pesada, longo sinal de reflexo de estiramento, transmitido pelo cerebelo e de volta, novamente, à medula, aumenta de forma muito intensa o efeito de resistir a cargas do reflexo básico de estiramento.

No nível do tronco cerebral, o cerebelo contribui com os movimentos posturais do corpo, especialmente, os movimentos rápidos necessários, pelo sistema de equilíbrio, não fragmentados e contínuos e sem oscilações anormais.

No nível do córtex cerebral, o cerebelo opera associado às estruturas corticais, contribuindo com muitas funções motoras acessórias, especialmente, fornecendo força motora extra para iniciar rapidamente a contração muscular no início de um movimento. Perto do final de cada movimento, o *cerebelo* ativa os músculos antagonistas, exatamente, no mesmo momento e com a força apropriada para fazer cessar o movimento, quando sua meta é atingida. Além disso, existe boa evidência fisiológica de que todos os aspectos desse padrão de liga/desliga, pelo cerebelo, possam ser aprendidos com a experiência.

O cerebelo funciona junto com o córtex cerebral em ainda outro nível de controle motor: ajuda a programar, antecipadamente, as contrações musculares necessárias

para a progressão suave de movimento rápido presente na direção para o movimento rápido seguinte, em outra direção, tudo isto ocorrendo em fração de segundo. O circuito neural, para isto, passa do córtex cerebral para as grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares e, depois, volta ao córtex cerebral.

O cerebelo funciona, principalmente, quando os movimentos musculares têm de ser rápidos. Sem o cerebelo, ainda podem ocorrer movimentos lentos e calculados, mas é difícil que o sistema corticoespinhal realize, plenamente, movimentos intencionais rápidos e mutáveis dirigidos a alvo particular ou ainda progrida, suavemente, de um movimento rápido para o seguinte.

**Funções Associadas dos Gânglios da Base.** Os núcleos da base são essenciais para o controle motor, de modo inteiramente diferente do cerebelo. Suas funções mais importantes são: (1) ajudar o córtex a executar *padrões de movimento aprendidos*, mas subconscientes e (2) ajudar a planejar múltiplos padrões paralelos e sequenciais de movimento que a mente precisa reunir para efetuar a tarefa pretendida.

Os tipos de padrões motores que exigem a integridade dos gânglios da base incluem os para escrever todas as diferentes letras do alfabeto, para atirar uma bola e para digitar. De igual modo, os gânglios da base são necessários para modificar esses padrões, para escrever de forma pequena ou muito grande, desse modo, controlando as dimensões dos padrões.

Ainda em nível de controle mais alto, existe circuito combinado cerebral e dos gânglios da base, começando nos processos de pensamento do telencéfalo, para fornecer etapas sequenciais globais que respondam a cada situação nova, como, por exemplo, planejar a resposta motora imediata da pessoa a algo que a atinja na face ou uma resposta sequencial de alguém a um abraço carinhoso inesperado.

## O Que Nos Impulsiona para a Ação?

O que é que nos desperta da inatividade e nos coloca em movimento? Estamos começando a aprender sobre sistemas de motivação do sistema nervoso central. Basicamente, o encéfalo tem centro mais antigo localizado abaixo, anterior e lateralmente ao tálamo — incluindo o hipotálamo, a amígdala, o hipocampo, a região septal anterior ao hipotálamo e ao tálamo e, até mesmo, regiões mais antigas do tálamo e do próprio córtex cerebral — todas funcionando em conjunto para iniciar a maioria das atividades motoras e outras atividades funcionais do sistema nervoso central. Essas áreas são chamadas coletivamente de *sistema límbico*. Discutimos esse sistema com detalhes no Capítulo 58.

## Referências


Bastian AJ: Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control, *Curr Opin Neurobiol* 16:645, 2006.

Bloom F, Lazerson A: *Brain, Mind and Behavior*, ed 2, New York, 1988, W.H. Freeman, p 300.

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al: The pathophysiological basis of dystonias, *Nat Rev Neurosci* 9:222, 2008.

Cheron G, Servais L, Dan B: Cerebellar network plasticity: from genes to fast oscillation, *Neuroscience* 153:1, 2008.

DeKosky ST, Marek K: Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science* 302:830, 2003.

Fuentes CT, Bastian AJ: 'Motor cognition'—what is it and is the cerebellum involved? *Cerebellum* 6:232, 2007.

Gibson AR, Horn KM, Pong M: Inhibitory control of olivary discharge. *Ann N Y Acad Sci* 978:219, 2002.

Hasnain M, Vieweg WV, Baron MS, et al: Pharmacological management of psychosis in elderly patients with parkinsonism, *Am J Med* 122:614, 2009.

Ito M: Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 81:1143, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

Kreitzer AC, Malenka RC: Striatal plasticity and basal ganglia circuit function, *Neuron* 60:543, 2008.

Lees AJ, Hardy J, Revesz T: Parkinson's disease, *Lancet* 373:2055, 2009.

Li JY, Plomann M, Brundin P: Huntington's disease: a synaptopathy? *Trends Mol Med* 9:414, 2003.

Mustari MJ, Ono S, Das VE: Signal processing and distribution in cortical-brainstem pathways for smooth pursuit eye movements, *Ann N Y Acad Sci* 1164:147, 2009.

Nambu A: Seven problems on the basal ganglia, *Curr Opin Neurobiol* 18:595, 2008.

Pugh JR, Raman IM: Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei, *Trends Neurosci* 32:170, 2009.

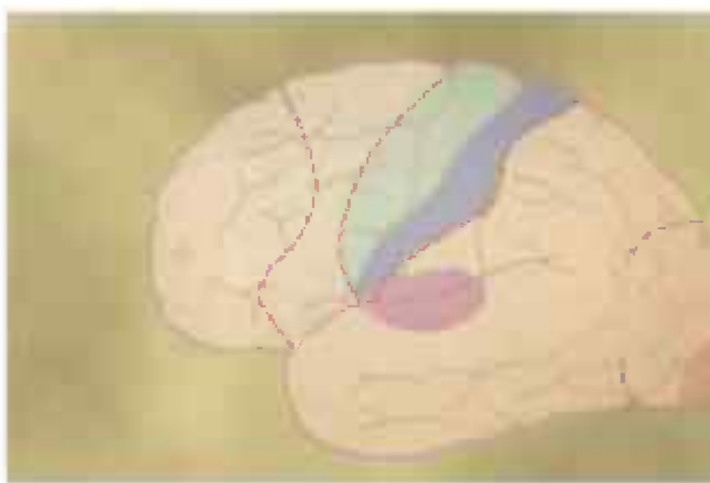
Ramnani N: The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function, *Nat Rev Neurosci* 7:511, 2006.

Rosas HD, Salat DH, Lee SY, et al: Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington's disease? *Ann N Y Acad Sci* 1147:196, 2008.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration, *Nat Rev Neurosci* 9:206, 2008.

Sethi KD: Tremor. *Curr Opin Neurol* 16:481, 2003.

# Córtex Cerebral, Funções Intelectuais do Cérebro, Aprendizado e Memória



É irônico que de todas as partes que conhecemos do cérebro sabemos menos sobre as funções do córtex cerebral, apesar de este ser, de longe, a maior porção do sistema nervoso. Entretanto, sabemos os efeitos da lesão ou da estimulação específica em diversas porções do córtex. Na primeira parte deste capítulo, são discutidos os fatos conhecidos sobre as funções corticais; em seguida, serão apresentadas resumidamente as teorias básicas dos mecanismos neuronais envolvidos nos processos da memória, da análise das informações sensoriais, entre outros.

## Anatomia Fisiológica do Córtex Cerebral

A parte funcional do córtex cerebral é a delgada camada de neurônios que cobre a superfície de todas as circunvoluções do cérebro. Essa camada tem apenas de 2 a 5 milímetros de espessura, com área total de, aproximadamente, um quarto de metro quadrado. O córtex cerebral total contém cerca de 100 *bilhões* de neurônios.

A Figura 57-1 mostra a estrutura histológica típica da superfície neuronal do córtex cerebral, com suas camadas sucessivas de diferentes tipos de neurônios. A maioria dos neurônios é de três tipos: (1) *granulares* (também chamados de *estrelados*), (2) *fusiformes* e (3) *piramidais*, estes assim chamados devido a seu formato piramidal característico.

Os neurônios *granulares*, em geral, têm axônios curtos e consequentemente funcionam principalmente como interneurônios que transmitem sinais neurais apenas por curtas distâncias, no próprio córtex. Alguns são excitatórios, liberando, de modo especial, o neurotransmissor excitatório *glutamato*; outros são inibitórios e liberam de igual modo o neurotransmissor inibitório ácido *gama-aminobutírico* (GABA). As áreas sensoriais do córtex, bem como as áreas associativas, entre as áreas sensoriais e motoras, têm grandes concentrações dessas células granulares, sugerindo alto grau de processamento intracortical de sinais sensoriais que chegam às áreas sensoriais e associativas.

As *células piramidais* e *fusiformes* dão origem a quase todas as fibras que saem do córtex. As células piramidais são maiores e mais numerosas do que as células fusiformes. Elas são a fonte das fibras nervosas grossas e longas que se projetam para a medula espinhal. Elas dão origem, também, à maioria dos grandes feixes de fibras de associação subcorticais, que interligam as grandes partes do cérebro.

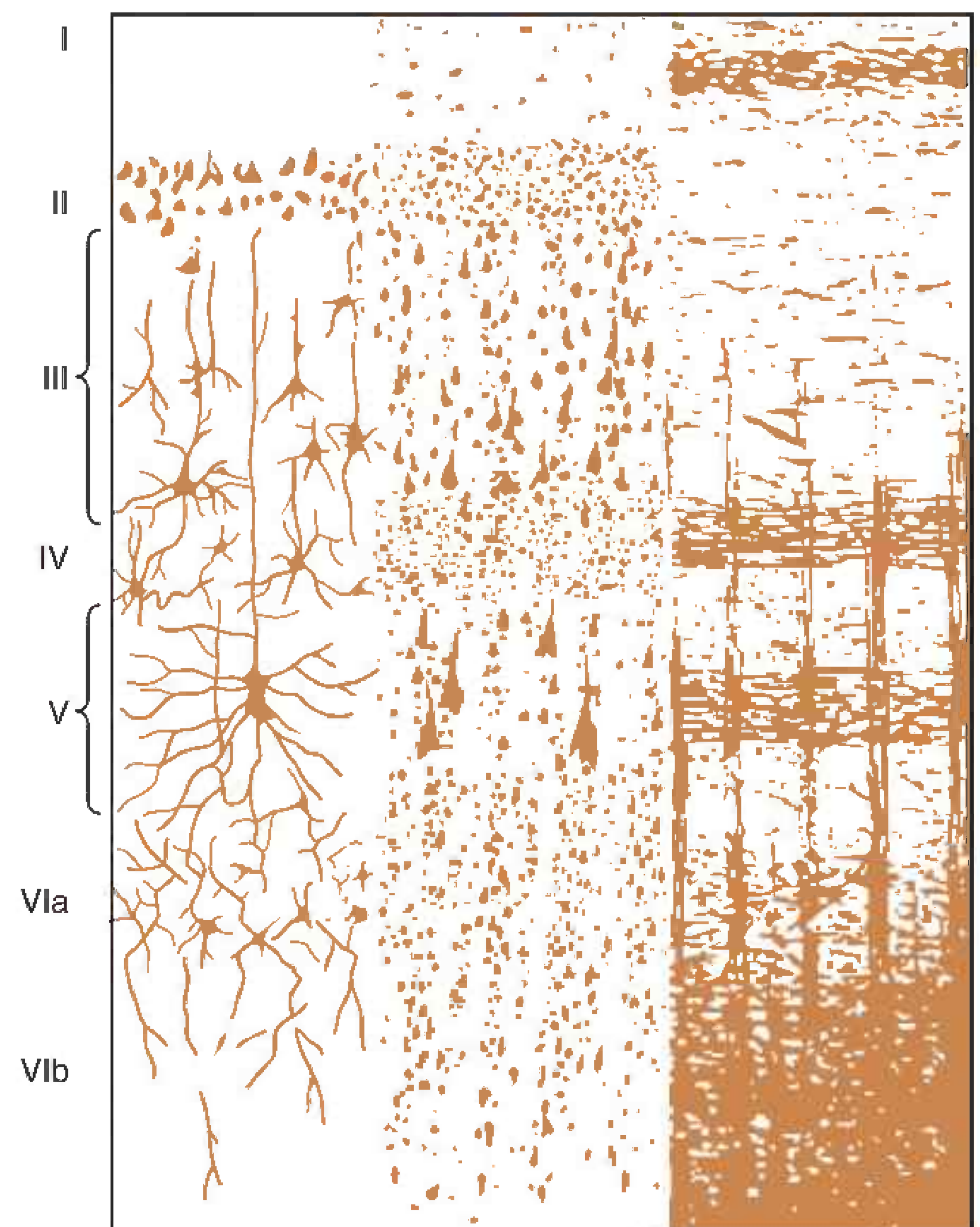



**Figura 57-1** Estrutura do córtex cerebral, mostrando: *I*, camada molecular; *II*, camada granulosa externa; *III*, camada de células piramidais; *IV*, camada granulosa interna; *V*, camada de células piramidais gigantes; e *VI*, camada de células fusiformes ou polimórficas. (Redesenhada de Ranson SW, Clark SL [segundo Brodmann]: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders Co, 1959.)

No lado direito da Figura 57-1 é mostrada a organização típica das fibras nervosas nas diferentes camadas do córtex cerebral. Note particularmente o grande número de *fibras horizontais* que se estendem entre áreas adjacentes do córtex mas observe também as *fibras verticais* que se estendem para e do córtex para estruturas subcorticais, sendo que algumas se projetam para a medula espinhal ou para regiões distantes do córtex cerebral, por meio de longos feixes de associação.

As funções das camadas específicas do córtex cerebral são discutidas nos Capítulos 47 e 51. Para efeito de revisão, vamos recapitular que a maioria dos aferentes sensoriais específicos termina na camada cortical IV. A maioria dos sinais eferentes sai do córtex por meio de neurônios localizados nas camadas V e VI; as fibras bem grossas que se dirigem para o tronco cerebral e a medula espinhal originam-se na camada V e o grande número de fibras para o tálamo se origina na camada VI. As camadas I, II e III realizam a maioria das funções de associação intracorticais, especialmente, com o grande número de neurônios nas camadas II e III fazendo curtas conexões horizontais com áreas corticais adjacentes.

**Relações Anatômicas e Funcionais do Córtex Cerebral com o Tálamo e Outros Centros Subcorticais.** Todas as áreas do córtex cerebral têm extensas conexões eferentes e aferentes com as estruturas mais profundas do cérebro. É importante enfatizar a relação entre o córtex cerebral e o tálamo. Quando o tálamo é lesado, junto com o córtex, a perda de função cerebral é de longe maior do que quando apenas o córtex é danificado, pois a excitação talâmica do córtex é necessária para quase toda atividade cortical.

A Figura 57-2 mostra as áreas do córtex cerebral que se conectam com partes específicas do tálamo. Essas conexões atuam nas *duas* direções, tanto do tálamo para o córtex, e depois do córtex para a mesma região do tálamo. Além disso, quando as conexões talâmicas são interrompidas, as funções da área cortical correspondente ficam quase completamente perdidas. Consequentemente, o córtex opera em íntima associação com o tálamo e pode ser, quase considerado anatômica e funcionalmente, como formando uma unidade com o tálamo: por essa razão, o tálamo e o córtex juntos são, algumas vezes, chamados de *sistema talamocortical*. Quase todas as vias dos receptores sensoriais e dos órgãos sensoriais para o córtex passam pelo tálamo, sendo exceção algumas vias sensoriais do olfato.

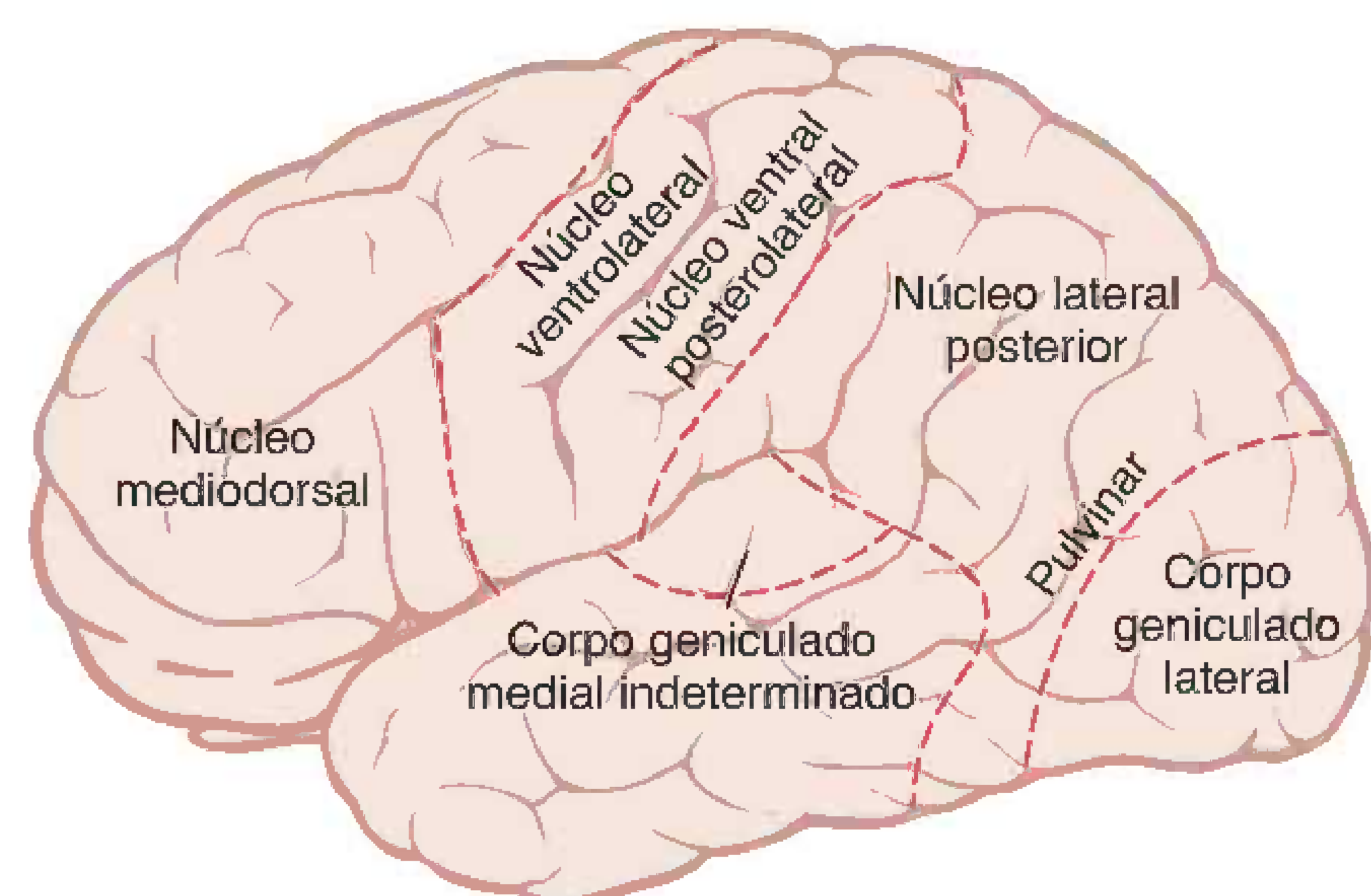



**Figura 57-2** Áreas do córtex cerebral que se conectam com porções específicas do tálamo.

## Funções de Áreas Corticais Específicas

Estudos em seres humanos mostraram que áreas corticais cerebrais distintas têm funções diferenciadas. A Figura 57-3 mapeia algumas dessas funções como determinadas pela estimulação elétrica do córtex, em pacientes acordados ou durante exame neurológico dos pacientes após a remoção de partes do córtex. Os pacientes que foram eletricamente estimulados relataram seus pensamentos evocados pela estimulação e, algumas vezes, eles apresentaram movimentos. Algumas vezes, eles espontaneamente emitiram sons ou mesmo uma palavra ou apresentaram algum sinal associado à estimulação.

O uso das várias informações combinadas com as encontradas em diversas fontes da literatura permite-nos construir mapa mais geral, como mostrado na Figura 57-4. Essa figura mostra as principais áreas primária e secundária pré-motoras e áreas motoras suplementares do córtex, bem como as principais áreas primárias e secundárias sensoriais para a sensação somática, a visão e a audição, todas discutidas em capítulos anteriores. As áreas motoras primárias mantêm conexões diretas com grupamentos musculares específicos, com o objetivo de causar movimentos musculares isolados. As áreas senso-

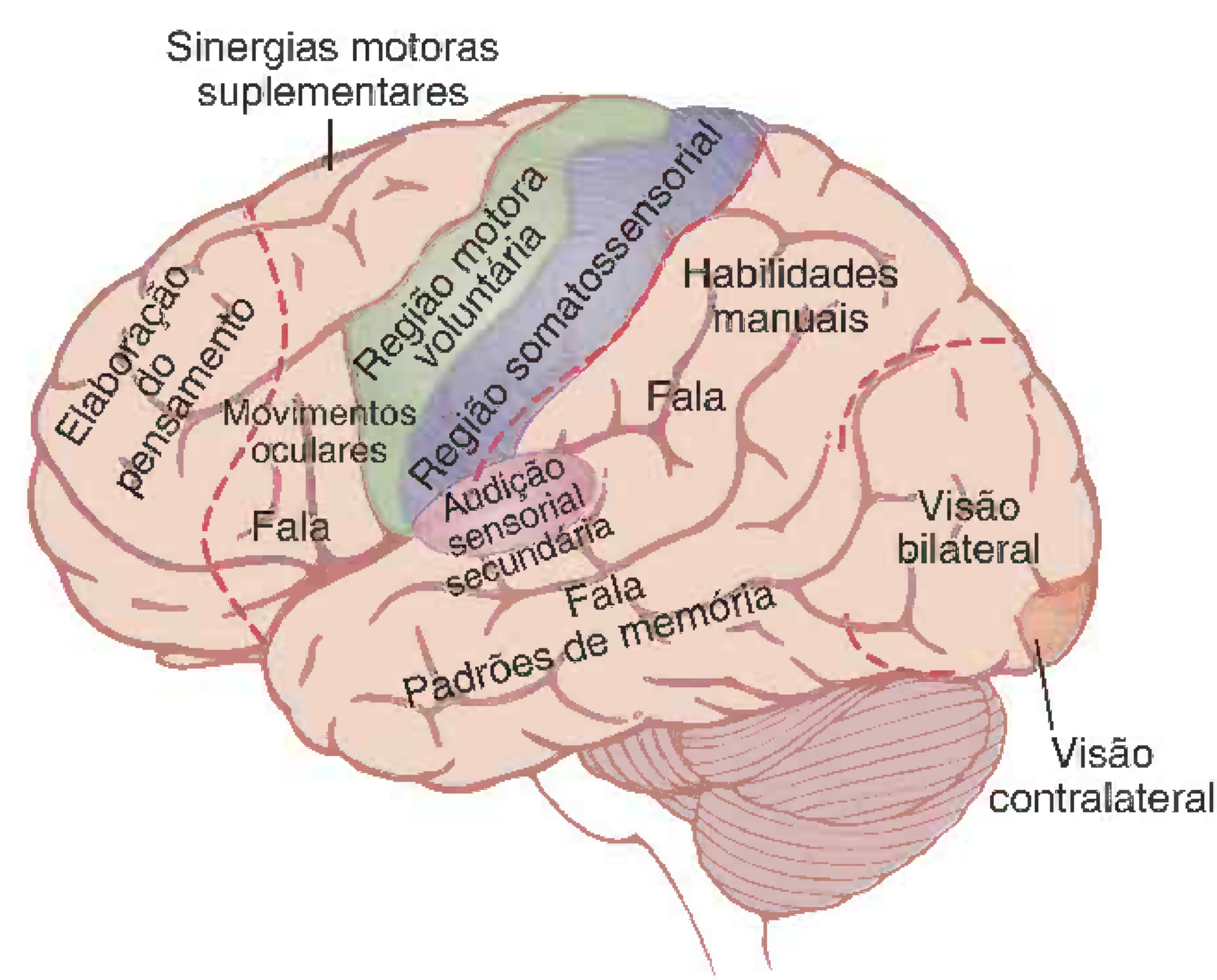



**Figura 57-3** Áreas funcionais do córtex cerebral humano, como determinadas pela estimulação elétrica do córtex, durante operações neurocirúrgicas e por exames neurológicos de pacientes com regiões corticais lesadas. (Redesenhada de Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner Co, 1968.)

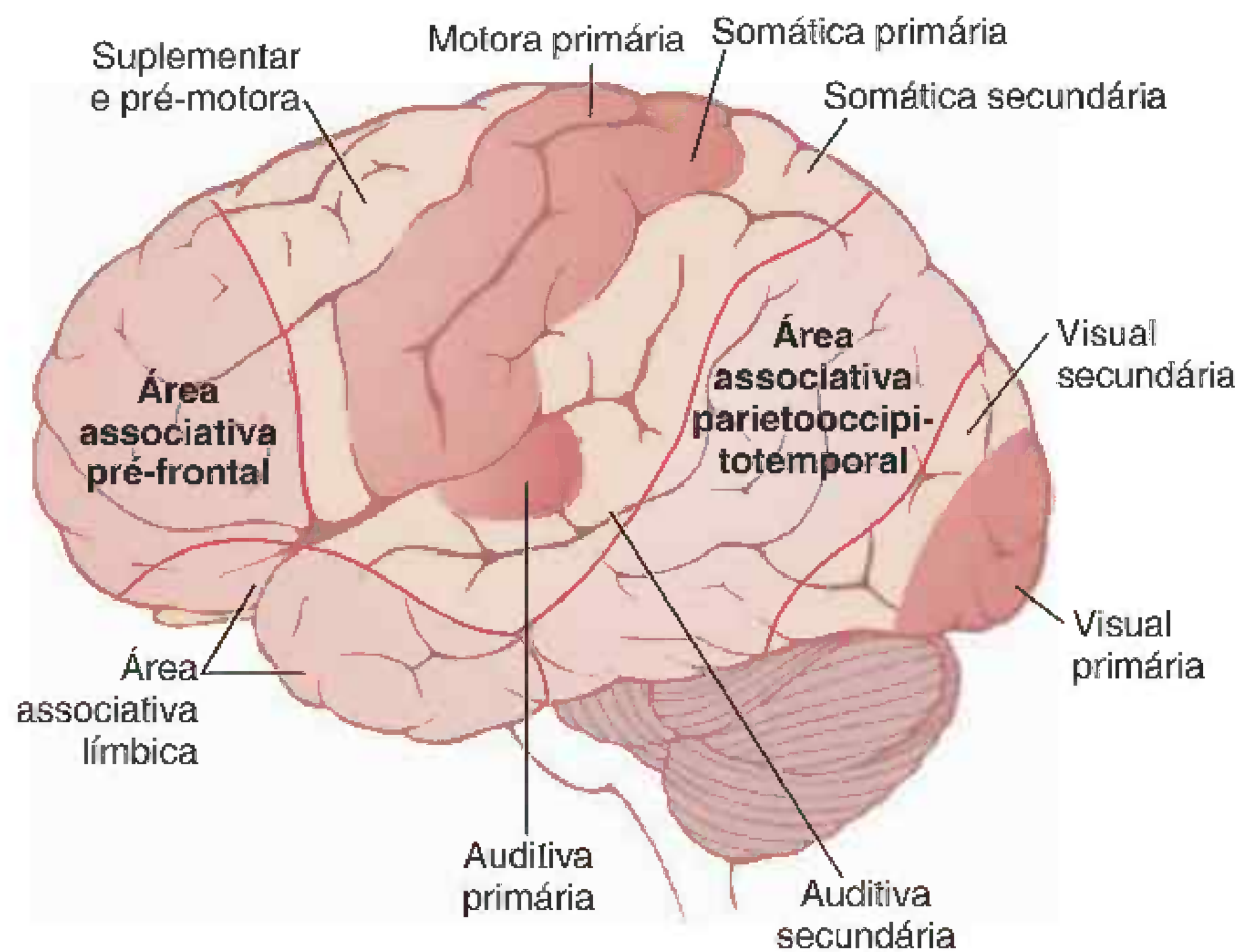



**Figura 57-4** Localizações das principais áreas associativas do córtex cerebral, bem como as áreas motoras e sensoriais primárias e secundárias.

riais primárias detectam sensações específicas — visual, auditiva ou somática — transmitidas dos órgãos sensoriais periféricos diretamente para o cérebro.

As áreas secundárias integram e dão significado aos sinais recebidos das áreas primárias. Por exemplo, as áreas motora suplementar e pré-motora funcionam juntas com o córtex motor primário e os gânglios da base para fornecer "padrões" de atividade motora. Do lado sensorial, as áreas sensoriais secundárias, localizadas a poucos centímetros das áreas primárias, começam a analisar os significados dos sinais sensoriais específicos, como (1) interpretação do formato ou textura de um objeto em uma das mãos; (2) interpretação de cor, intensidade da luz, direção das linhas e ângulos e outros aspectos da visão; e (3) interpretações dos significados dos tons sonoros e sequência de sons, nos sinais auditivos.

## Áreas Associativas

A Figura 57-4 também mostra grandes áreas do córtex cerebral que não se encaixam nas rígidas categorias de áreas motoras e sensoriais primárias ou secundárias. Essas áreas são chamadas *áreas associativas*, por receberem e analisarem sinais simultâneos de múltiplas regiões, tanto dos córtices motores e sensoriais, quanto das estruturas subcorticais. No entanto, até mesmo as áreas associativas têm suas especializações. As áreas associativas importantes incluem (1) a *área associativa parieto-occipitotemporal*, (2) a *área associativa pré-frontal* e (3) a *área associativa límbica*. A seguir, estão as explicações das funções dessas áreas.

**Área Associativa Parieto-occipitotemporal.** Essa área associativa fica no grande espaço parieto-occipital, limitado à frente, pelo córtex somatossensorial, abaixo pelo córtex visual e ao lado pelo córtex auditivo. Como seria de se esperar, ela fornece alto nível de interpretação para os sinais de todas as áreas sensoriais adjacentes. Entretanto, mesmo a área associativa parieto-occipitotemporal tem suas próprias subáreas funcionais, mostradas na Figura 57-5.

**1. Análise das Coordenadas Espaciais do Corpo.** A área que se inicia no córtex parietal posterior e se estende até o córtex occipital é capaz de realizar análise contínua das coordenadas espaciais de todas as partes do corpo, bem como do seu entorno. Essa área recebe informação sensorial visual do córtex occipital, situado posterior e, simultaneamente, informação somatossensorial do córtex parietal situado à sua frente. Com todas estas informações, essa região é capaz de calcular as coordenadas visuais, auditivas e da que circunda o corpo.

**2. A Área de Wernicke é Importante para Compreensão da Linguagem.** A principal área envolvida, na compreensão da linguagem, chamada *área de Wernicke*, se

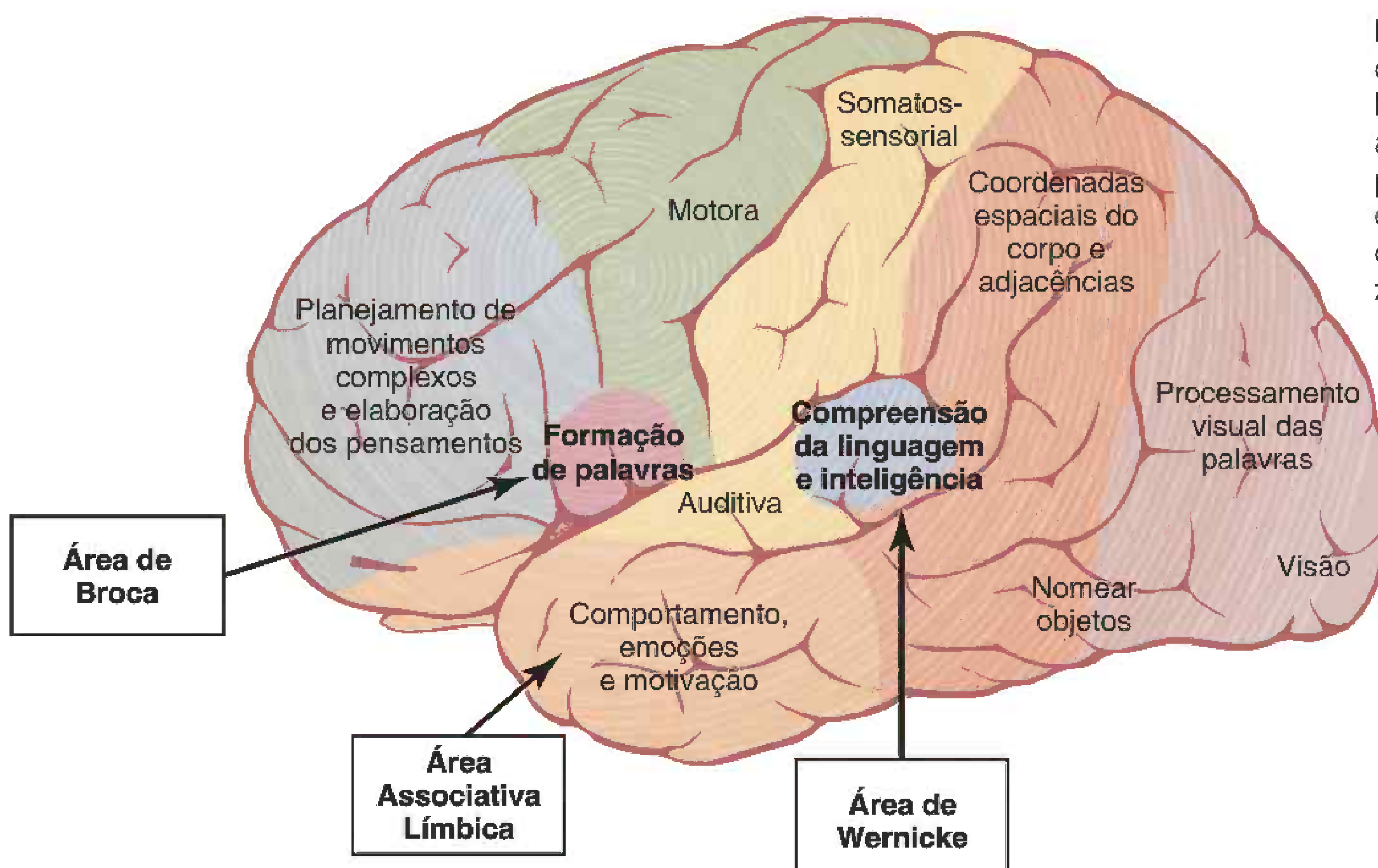



**Figura 57-5** Mapa das áreas funcionais específicas no córtex cerebral, mostrando especialmente as áreas de Wernicke e de Broca para compreensão da linguagem e produção da fala, que em 95% de todas as pessoas ficam localizadas no hemisfério esquerdo.

localiza atrás *do córtex auditivo primário, na parte posterior do giro superior do lobo temporal.* Discutiremos, adiante, essa área com muito mais detalhes; ela é a região mais importante de todo o cérebro que está envolvida com a função intelectual superior, uma vez que quase todas as funções intelectuais são baseadas na linguagem.

**3. A Área do Giro Angular É Necessária para o Processamento Inicial da Linguagem Visual (Leitura).** Atrás da área de compreensão da linguagem, localizada principalmente na região anterolateral do lobo occipital, fica a área associativa visual que supre informação visual, na forma de palavras lidas em livro, à área de Wernicke, a área de compreensão da linguagem. Essa área, chamada *giro angular*, é necessária para dar significado às palavras percebidas visualmente. Em sua ausência, a pessoa pode ainda ter excelente compreensão da linguagem pela audição mas não pela leitura.

**4. A Área para a Nomeação de Objetos.** *Na parte mais lateral da região anterior do lobo occipital e da região posterior do lobo temporal fica a área responsável pela nomeação dos objetos.* Esses nomes são aprendidos, principalmente, pela audição, enquanto a natureza física dos objetos é aprendida em sua maior parte pela visão. Por sua vez, os nomes são essenciais para a compreensão das linguagens visual e auditiva (*funções realizadas pela área de Wernicke*, localizada imediatamente superior à região auditiva de "nomeação" e anterior à área de processamento visual da palavra).

### Área Associativa Pré-frontal.

Como discutido no Capítulo 56, a área associativa pré-frontal funciona em íntima associação com o córtex motor, para planejar padrões complexos e sequências de movimentos. Para ajudar nesta função, ele recebe muitas informações por meio de feixe subcortical maciço de fibras nervosas que conectam a área associativa parieto-occipitotemporal com a área associativa pré-frontal. Por esse feixe, o córtex pré-frontal recebe muitas informações sensoriais pré-analisadas, especialmente informações sobre as coordenadas espaciais do corpo que são necessárias para o planejamento dos movimentos efetivos. A maior parte da eferência da área pré-frontal, para o sistema de controle motor, passa pela porção do caudado, envolvida com o circuito de *feedback* gânglios da base-tálamo, responsável por muitos dos componentes paralelos e sequenciais do movimento.

A *área associativa pré-frontal* é, também, *essencial para executar os processos "mentais" da mente.* Isso, presumivelmente, resulta de algumas das mesmas capacidades do córtex pré-frontal que o permitem planejar as atividades motoras. Ele parece ser capaz de processar tanto informação não motora quanto motora, de áreas disseminadas do cérebro e, consequentemente, realizar tipos de pensamentos não motores, bem como tipos motores. De fato, a área associativa pré-frontal é, com frequência, descrita simplesmente como sendo importante para a *elaboração dos pensamentos* e é dita armazenar, a curto prazo, as "memórias de trabalho" que são usadas para combinar novos pensamentos, enquanto eles estão sendo processados no cérebro.

**A Área de Broca Contém o Circuito Neural Necessário para a Formação das Palavras.** A *área de Broca*, mostrada na Figura 57-5, fica localizada, em parte, no córtex pré-frontal posterolateral e em parte na área pré-motora. É aí, onde ocorre o planejamento dos padrões motores, para a expressão de palavras individuais ou, até mesmo, onde frases curtas são iniciadas e executadas. Essa área também atua em associação íntima com o centro de compreensão da linguagem de Wernicke, no córtex associativo temporal, como discutiremos adiante neste capítulo.

Descoberta especialmente interessante é a seguinte: quando a pessoa já aprendeu uma língua e então aprende nova língua, a área do cérebro onde a nova língua é armazenada é ligeiramente removida do local onde foi armazenada a primeira língua. Se ambas as línguas forem aprendidas simultaneamente elas são armazenadas juntas, na mesma área do cérebro.

### Área Associativa Límbica.

As Figuras 57-4 e 57-5 mostram, ainda, outra área associativa chamada *área associativa límbica*. Essa área está presente no polo anterior do lobo temporal, na porção ventral do lobo frontal, e no giro cingulado, na profundidade da fissura longitudinal, na superfície medial de cada hemisfério cerebral. Ela se ocupa primariamente com *comportamento*, *emoções* e *motivação*. Vamos discutir, no Capítulo 58, que o córtex límbico é parte de sistema muito mais extenso, *o sistema límbico*, que inclui a rede complexa de estruturas neuronais, nas regiões mediobasais do cérebro. Esse sistema límbico é responsável pela maioria dos impulsos emocionais que ativam outras áreas do encéfalo, fornecendo comando motivacional para o próprio processo de aprendizado.

## Área para Reconhecimento de Faces

Tipo interessante de anormalidade cerebral, chamada *prosofenosia*, é a incapacidade de reconhecer faces. Ocorre em pessoas que têm lesão extensa nas superfícies inferiores mediais de ambos os lobos occipitais, juntamente com as superfícies medioventrais dos lobos temporais, como mostrado na Figura 57-6. A perda dessas áreas de reconhecimento facial, muito estranhamente, resulta em outras pequenas anormalidades das funções cerebrais.

Pode-se perguntar por que parte tão grande do córtex cerebral deve ser reservada para a simples tarefa de reconhecimento facial. A maioria de nossas tarefas diárias envolve associações com outras pessoas e, assim, pode-se perceber a importância dessa função intelectual.

A porção occipital dessa área de função de reconhecimento facial é contígua com a do córtex visual, e a porção temporal está em íntima associação com o sistema límbico que está envolvido com as emoções, a ativação cerebral e controla a resposta comportamental ao ambiente, como descrito no Capítulo 58.

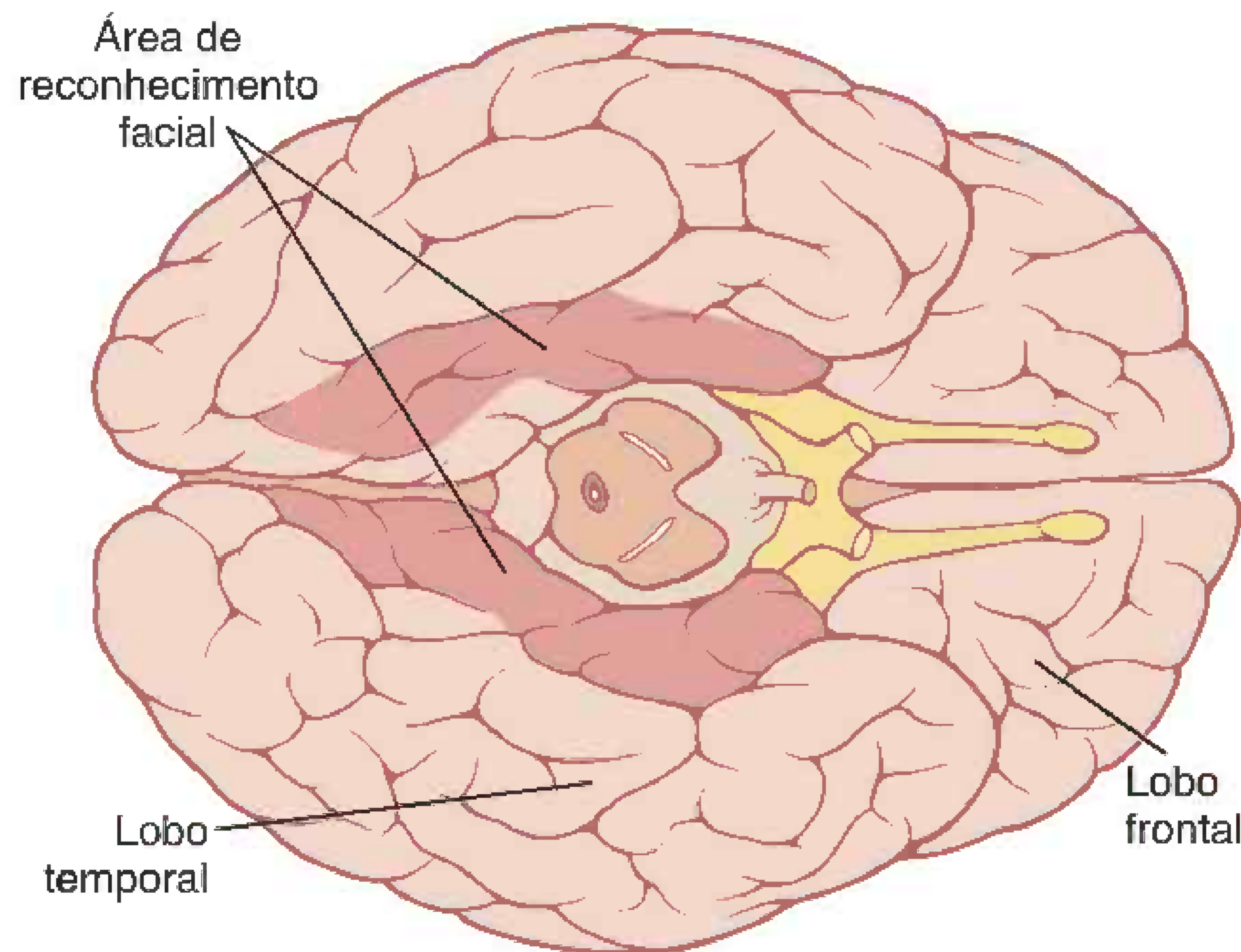



**Figura 57-6** Áreas de reconhecimento facial, localizadas na face inferior do cérebro na região medial dos lobos occipital e temporal. (Redesenhada de Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180,1979. ®1979 by Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados.)

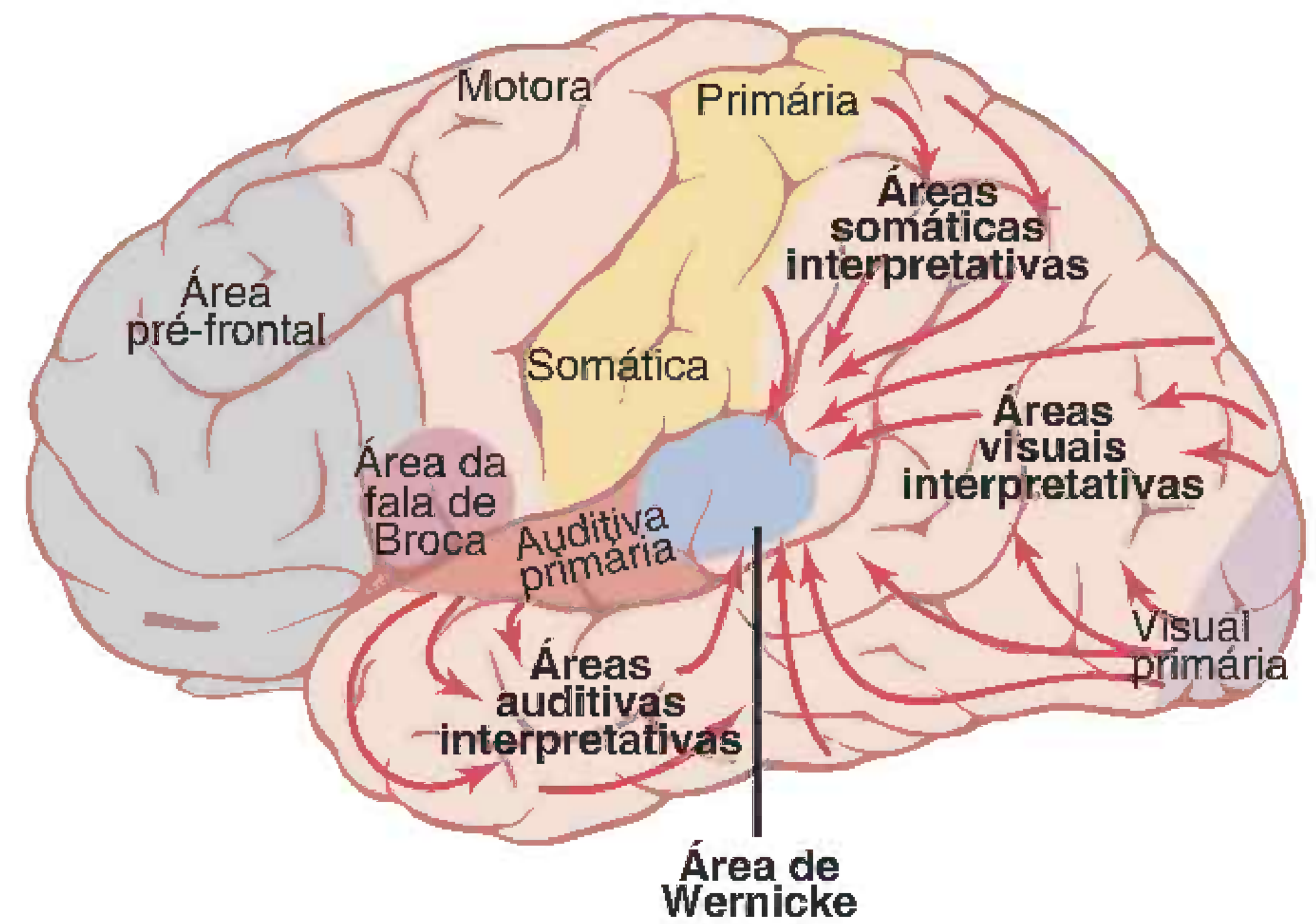



**Figura 57-7** Organização das áreas associativas somática, auditiva e visual de acordo com seu mecanismo geral de interpretação das experiências sensoriais. Todas essas vias chegam a ***área de Wernicke***, localizada na porção posterossuperior do lobo temporal. Note também a área pré-frontal e a ***área da fala de Broca*** no lobo frontal.

## Função Interpretativa Abrangente da Região Posterossuperior do Lobo Temporal — "Área de Wernicke" (Área Interpretativa Geral)

As áreas associativas somática, visual e auditiva se juntam, todas, na parte mais posterior do lobo temporal superior, como mostrado na Figura 57-7, região em que os lobos temporal, parietal e occipital se unem. Esse local de confluência das diferentes áreas interpretativas sensoriais é muito desenvolvido, particularmente no lado *dominante* do cérebro — o *lado esquerdo* em quase todas as pessoas destras — e tem o papel mais importante do que qualquer outra parte do córtex cerebral, em participar das mais abrangentes funções superiores, que chamamos *inteligência*. Em função disso, essa região tem sido chamada por diferentes nomes, sugestivos de área que tem importância quase global: *área interpretativa geral, área gnóstica, área do conhecimento, área associativa terciária* e assim por diante. Ela é melhor conhecida como *área de Wernicke* em homenagem ao neurologista que primeiro descreveu seu significado especial nos processos intelectuais.

Após graves danos na área de Wernicke, a pessoa pode ouvir perfeitamente bem e até mesmo reconhecer diferentes palavras mas, ainda assim, será incapaz de agrupar essas palavras em pensamento coerente. De forma análoga, a pessoa pode ser capaz de ler palavras de páginas impressas mas ser incapaz de reconhecer o pensamento nelas contido.

A estimulação elétrica na área de Wernicke de pessoa consciente ocasionalmente promove a formação de pensamentos muito complexos. Isso é particularmente verdadeiro quando o eletródio estimulatório é inserido na profundidade do cérebro o suficiente para se aproximar das áreas correspondentes de conexão com o tálamo. Os tipos de pensamentos que podem ser experienciados incluem cenas visuais complicadas da infância, alucinações auditivas, na forma de peça musical específica, ou, até mesmo, frase dita por outra pessoa. Por essa razão, acredita-se que a ativação da área de Wernicke pode reativar padrões complicados de memória que envolvem mais de uma modalidade sensorial, mesmo que a maioria das memórias individuais seja guardada em outros lugares. Essa crença está de acordo com a importância da área de Wernicke de interpretar os significados complicados dos diferentes padrões das experiências sensoriais.

**Giro Angular — Interpretação da Informação Visual.** O *giro angular* é a porção mais inferior do lobo parietal posterior localizada imediatamente atrás da área de Wernicke, fundindo-se, em sua parte posterior, às áreas visuais do lobo occipital. Se essa região for destruída enquanto a área de Wernicke permanecer intacta no lobo temporal, o indivíduo pode, ainda, interpretar experiências auditivas, mas o fluxo de experiências visuais que passam pela área de Wernicke, vindas do córtex visual, fica na maioria das vezes bloqueado. Consequentemente, a pessoa pode ser capaz de ver as palavras e até mesmo saber que são palavras, mas não será capaz de interpretar seu significado. Essa condição é chamada *dislexia* ou *cegueira de palavras*.

Vamos enfatizar novamente a importância global da área de Wernicke para o processamento da maioria das funções intelectuais do cérebro. A perda dessa área no adulto em geral leva, daí para diante, a vida em estado de quase demência.

### Conceito de Hemisfério Dominante

As funções interpretativas gerais da área de Wernicke e do giro angular, bem como as funções das áreas de fala e do controle motor, são em geral muito mais desenvolvidas em um hemisfério cerebral do que no outro. Em função disso, esse hemisfério é chamado *hemisfério dominante*. Em aproximadamente 95% das pessoas, o hemisfério esquerdo é o dominante.

Mesmo ao nascimento, a área do córtex que constituirá no futuro a área de Wernicke já é aproximadamente 50% maior no hemisfério esquerdo do que no direito, em mais da metade dos neonatos. Consequentemente, é fácil entender porque o lado esquerdo do cérebro pode se tornar dominante sobre o direito. Entretanto, se por alguma razão esse lado esquerdo for lesado ou removido em idade precoce, o lado oposto do cérebro será geralmente capaz de desenvolver características dominantes.

A teoria que pode explicar a capacidade de um hemisfério dominar o outro é a que se segue. Aparentemente, a atenção "mental" parece ser direcionada a um pensamento principal por vez. Presumivelmente, devido ao fato de o lobo temporal posterior esquerdo, ao nascimento, ser ligeiramente maior que o direito, o lado esquerdo, nas condições normais começa a ser usado, em maior grau, que o direito. Daí em diante, devido à tendência de se direcionar a atenção para a região mais desenvolvida, a intensidade do aprendizado no hemisfério cerebral que foi usado primeiro aumenta rapidamente, enquanto no lado oposto, menos usado, o aprendizado permanece pequeno. Consequentemente, o lado esquerdo se torna dominante sobre o direito.

Em aproximadamente 95% das pessoas, o lobo temporal esquerdo e o giro angular se tornam dominantes, e nos outros 5%, ambos os lados se desenvolvem simultaneamente tendo função dupla, ou mais raramente o lado direito sozinho se torna mais desenvolvido, com dominância completa.

Como discutido adiante neste capítulo, a área pré-motora da fala (área de Broca) localizada bem lateralmente na região intermediária do lobo frontal é também, em geral, dominante no lado esquerdo do cérebro. Essa área da fala é responsável pela formação das palavras, por excitar ao mesmo tempo os músculos laríngeos, músculos respiratórios e músculos da boca.

As áreas motoras para o controle das mãos são também dominantes no lado esquerdo do cérebro em, aproximadamente, nove entre 10 pessoas, tornando-as assim destras.

Embora as áreas interpretativas do lobo temporal e do giro angular, bem como muitas áreas motoras, sejam em geral muito desenvolvidas apenas no hemisfério esquerdo, essas áreas recebem informações sensoriais de ambos os hemisférios e são capazes, também, de controlar atividades motoras em ambos hemisférios. Para essa finalidade, elas usam principalmente vias no *corpo caloso*, para comunicação entre os dois hemisférios. Esta organização unitária, com alimentação cruzada, evita interferência entre os dois lados do cérebro; essa interferência poderia criar conflitos entre processos mentais e respostas motoras.

## Papel da Linguagem na Função da Área de Wernicke e nas Funções Intelectuais

A maior parte de nossas experiências sensoriais é convertida, em seu equivalente linguístico, antes de ser armazenada nas áreas de memória do cérebro e antes de ser processada para outros propósitos intelectuais. Por exemplo, quando lemos um livro não guardamos as imagens das palavras impressas mas, em vez disso, armazenamos as próprias palavras ou os pensamentos transmitidos por elas, muitas vezes em forma de linguagem.

A área sensorial do hemisfério dominante para a interpretação da linguagem é a área de Wernicke, e está em íntima associação com as áreas auditivas primária e secundária do lobo temporal. Essa relação muito íntima provavelmente resulta do fato de que a primeira introdução da linguagem é pela audição. Tardiamente na vida, quando a percepção visual da linguagem pela leitura se desenvolve, a informação visual transmitida pelas palavras escritas é, então presumivelmente canalizada pelo giro angular, a área associativa visual, para a já desenvolvida área de interpretação da linguagem de Wernicke, no lobo temporal dominante.

## Funções do Córtex Parieto-occipitotemporal no Hemisfério não Dominante

Quando a área de Wernicke no hemisfério dominante de pessoa adulta é destruída, a pessoa usualmente perde quase todas as funções intelectuais, associadas à linguagem ou ao simbolismo visual, como a capacidade de ler, a capacidade de realizar operações matemáticas e, até mesmo, a capacidade de decifrar problemas lógicos. No entanto, muitos outros tipos de capacidades interpretativas, algumas das quais usam o lobo temporal e o giro angular do hemisfério oposto, são mantidas.

Estudos psicológicos em pacientes com danos no hemisfério não dominante sugeriram que esse hemisfério pode ser especialmente importante para entender e interpretar música, experiências visuais não verbais (especialmente padrões visuais), relações espaciais entre a pessoa e seus arredores, o significado da "linguagem corporal" e entonações da voz e, provavelmente, muitas experiências somáticas relacionadas ao uso dos membros e mãos. Então, mesmo embora falemos do hemisfério "dominante", isso se refere, primariamente, às funções intelectuais baseadas na linguagem; o hemisfério chamado não dominante pode realmente ser dominante para outros tipos de inteligência.

## Funções Intelectuais Superiores das Áreas Associativas Pré-frontais

Por muitos anos, acreditou-se que o córtex pré-frontal era o local da "inteligência superior" do ser humano, principalmente porque a maior diferença entre os cérebros de macacos e dos seres humanos é a proeminente área pré-frontal nos humanos. Entretanto, os esforços para mostrar que o córtex pré-frontal é mais importante para as funções intelectuais superiores do que outras porções do cérebro ainda não obtiveram sucesso. Certamente, a destruição da área de compreensão da linguagem, na

parte superior do lobo temporal (área de Wernicke) e o giro angular adjacente, no hemisfério dominante, causa muito mais dano ao intelecto do que a destruição das áreas pré-frontais. As áreas pré-frontais têm, entretanto, funções intelectuais próprias, menos definidas mas nem por isso menos importantes. Essas funções podem ser mais bem explicadas pela descrição do que ocorre com os pacientes nos quais as áreas pré-frontais foram lesadas, como se segue.

Décadas atrás, antes do advento de fármacos modernos para tratar condições psiquiátricas, foi descoberto que alguns pacientes poderiam receber alívio significativo de depressão psicótica grave, pelo dano das conexões neuronais entre as áreas pré-frontais e o restante do cérebro, o procedimento chamado *lobotomia pré-frontal*. Ela é realizada pela introdução de lâmina fina, sem corte, por pequena abertura, na região laterofrontal do crânio, em cada lado da cabeça, para seccionar o tecido cerebral de cima a baixo na parte posterior do lobo pré-frontal. Estudos subsequentes nesses pacientes mostraram as seguintes alterações mentais:

1. Os pacientes perderam sua capacidade de resolver problemas complexos.
2. Ficaram incapazes de encadear tarefas sequenciais, para atingir objetivos complexos.
3. Ficaram incapazes de aprender a fazer diversas tarefas paralelas, ao mesmo tempo.
4. Seu nível de agressividade estava geralmente reduzido, algumas vezes, de forma pronunciada, e em geral perderam suas ambições.
5. Suas respostas sociais eram em geral inapropriadas para a ocasião, com frequência incluindo perda da moral e das restrições à atividade sexual e às excreções.
6. Os pacientes ainda podiam conversar e compreender a linguagem mas eram incapazes de acompanhar longas linhas de raciocínio e seu humor variava rapidamente da doçura para a raiva, de estar de bem com a vida a atitudes de loucura.
7. Os pacientes ainda podiam realizar a maioria dos padrões usuais de função motora que já realizavam antes, mas geralmente sem propósito.

Com base nessas informações, vamos tentar agregar de forma coerente as funções da área associativa pré-frontal.

**Diminuição da Agressividade e Respostas Sociais Inadequadas.** Essas duas características provavelmente resultam de perda das partes ventrais dos lobos frontais, na face inferior do cérebro. Como explicado acima e mostrado nas Figuras 57-4 e 57-5, essa área é parte do córtex associativo límbico, mais do que do córtex pré-frontal associativo. Essa área límbica ajuda a controlar o comportamento, o que será discutido em detalhes no Capítulo 58.

**Incapacidade de Progredir em Direção a uma Meta ou de Elaborar Pensamentos Sequenciais.** Aprendemos anteriormente neste capítulo que a área associativa pré-frontal tem a habilidade de reunir informações das mais variadas regiões neurais e usá-las para conseguir alcançar padrões de raciocínios mais profundos para atingir certos objetivos.

Embora pessoas sem córtices pré-frontais ainda possam pensar, elas não são capazes de elaborar pensamentos coerentes organizados, em sequência lógica por mais do que poucos segundos ou 1 minuto, no máximo. Uma das consequências é que a pessoa sem os córtices pré-frontais *se distrai facilmente de seu tema central de pensamento*, enquanto pessoas com córtices pré-frontais funcionantes conseguem dirigir a si mesmas, no sentido de completar seus pensamentos, apesar das distrações.

**Elaboração do Pensamento, Prognósticos e Desempenho das Funções Intelectuais Superiores pelas Áreas Pré-frontais — O Conceito de "Memória de Trabalho".** Outra função que tem sido associada às áreas pré-frontais é a *elaboração de pensamentos*. Isto significa, simplesmente, aumento da profundidade e de abstração dos diferentes pensamentos organizados de múltiplas fontes de informação. Testes psicológicos já mostraram que animais lobectomizados, quando em contato com diversos fragmentos sucessivos de informações sensoriais, não são capazes de seguir a sequência, mesmo como memória temporária, provavelmente por serem tão facilmente distraídos que não podem manter as informações por tempo suficiente para que ocorra o armazenamento da memória.

Essa capacidade da área pré-frontal de manter presentes simultaneamente diversos fragmentos de informação sequencialmente apresentados, e levar ao resgate dessa informação instantaneamente, assim que ela for necessária para pensamentos subsequentes, é chamada "memória de trabalho". Isso pode explicar muitas funções cerebrais que habitualmente associamos à inteligência superior. De fato, estudos mostraram que as áreas pré-frontais são divididas em segmentos separados para armazenar tipos diferentes de memória temporária como, por exemplo, a área para armazenar a forma de um objeto ou uma parte do corpo e outra para armazenar movimento.

Combinando todos esses fragmentos temporários de memória de trabalho, temos as capacidades de (1) fazer prognósticos; (2) planejar o futuro; (3) retardar a ação em resposta a sinais sensoriais que chegam de tal forma que a informação sensorial possa ser avaliada até se decidir a melhor forma de resposta; (4) considerar as consequências de ações motoras, antes que sejam executadas; (5) resolver problemas complicados, matemáticos, legais ou filosóficos; (6) correlacionar todas as vias de informações, no diagnóstico de doenças raras; e (7) controlar nossas atividades, de acordo com leis morais.

### Função do Cérebro na Comunicação — a Linguagem Aferente e a Linguagem Eferente

Uma das diferenças mais importantes entre seres humanos e animais inferiores é a facilidade com que os seres humanos se comunicam entre si. Além disso, como testes neurológicos podem facilmente avaliar a capacidade da pessoa se comunicar com outras, sabemos mais sobre os sistemas sensoriais e motores relacionados à comunicação do que sobre qualquer outro segmento funcional do córtex cerebral. Por isso revisaremos, com a ajuda dos mapas anatômicos neurais na Figura 57-8, a função do córtex na comunicação. Partindo disso, poder-se-á ver imediatamente como os princípios da análise sensorial e do controle motor se aplicam a essa arte.

Existem dois aspectos da comunicação: primeiro, o *aspecto sensorial* (aspecto aferente da linguagem), envolvendo os ouvidos e olhos, e segundo, o *aspecto motor* (aspecto eferente da linguagem), envolvendo a vocalização e seu controle.

**Aspectos Sensoriais da Comunicação.** Notamos previamente neste capítulo que a destruição de porções das *áreas associativas auditivas* ou *visuais* do córtex pode resultar em incapacidade de entender a palavra falada ou escrita. Esses efeitos são chamados, respectivamente, de *afasia receptiva auditiva* e afasia *receptiva visual*, ou, mais comumente, de *surdez de palavras* e *cegueira de palavras* (também chamada *dislexia*).

**Afasia de Wernicke e Afasia Global.** Algumas pessoas são capazes de entender tanto a palavra falada, quanto a palavra escrita mas são *incapazes de interpretar o pensamento* que é expresso. Isto resulta, mais frequentemente, quando a *área de Wernicke, na parte posterior do giro temporal superior, no hemisfério dominante* for danificada ou destruída. Consequentemente, esse tipo de afasia é chamado *afasia de Wernicke.*

Quando a lesão na área de Wernicke for ampla e se estender (1) para trás, na região do giro angular, (2) para baixo, nas áreas mais inferiores do lobo temporal e (3) para cima, na borda superior da fissura de Sylvius, a pessoa tem maior probabilidade de ficar quase totalmente incapacitada para a compreensão da linguagem ou comunicação e, consequentemente, isso é chamado *afasia global.*

**Aspectos Motores da Comunicação.** Os processos mentais da fala envolvem dois estágios principais: (1) formação dos pensamentos que serão expressos, bem como a escolha das palavras que serão usadas, e, então, (2) controle motor da vocalização e o ato de vocalizar em si mesmo.

A formação de pensamentos e mesmo a escolha da maioria das palavras são funções das áreas associativas sensoriais do cérebro. Novamente, é a área de Wernicke, na parte posterior do giro temporal superior é a mais importante para a expressão dessa capacidade. Consequentemente, a pessoa tanto com afasia de Wernicke, como com afasia global, é incapaz de formular os pensamentos que devem ser comunicados. Ou, se a lesão é menos grave, a pessoa pode ser capaz de formular os pensamentos mas ser incapaz de organizá-los em sequências apropriadas de palavras para expressar esse pensamento. A pessoa, algumas vezes, é até fluente com as palavras mas confusas e desorganizadas.

**A Perda da Área de Broca Causa Afasia Motora.** Algumas vezes, a pessoa é capaz de decidir o que ela quer dizer, mas não consegue fazer com que o sistema vocal emita palavras em vez de ruídos. Esse efeito, chamado *afasia motora*, resulta de danos na *área da fala de Broca*, localizada na região *pré-frontal* e *pré-motora* facial do córtex cerebral — situada aproximadamente, em 95% das vezes, no hemisfério esquerdo, como mostrado nas Figuras 57-5 e 57-8. Consequentemente, os *padrões motores sutis* para o controle da laringe, lábios, boca, sistema respiratório e outros músculos acessórios da fala são todos iniciados por essa área.

**Articulação.** Finalmente, temos o ato da articulação, que significa os movimentos musculares da boca, língua, laringe, cordas vocais, e assim por diante, que são responsáveis pelas entonações, ordenação e mudanças rápidas nas intensidades dos sons sequenciais. As *regiões facial* e *laríngea do córtex motor* ativam esses músculos, e *o cerebelo, os gânglios da base* e *o córtex sensorial* ajudam a controlar a sequência e as intensidades das contrações musculares, fazendo amplo uso dos mecanismos de *feedback* do cerebelo e dos gânglios da base, descritos nos Capítulos 55 e 56. A destruição de qualquer uma dessas regiões pode causar tanto incapacidade parcial quanto total de falar claramente.

**Resumo.** A Figura 57-8 mostra duas vias principais para a comunicação. A metade superior da figura mostra a via envolvida com a audição e a fala. Essa sequência é a seguinte:

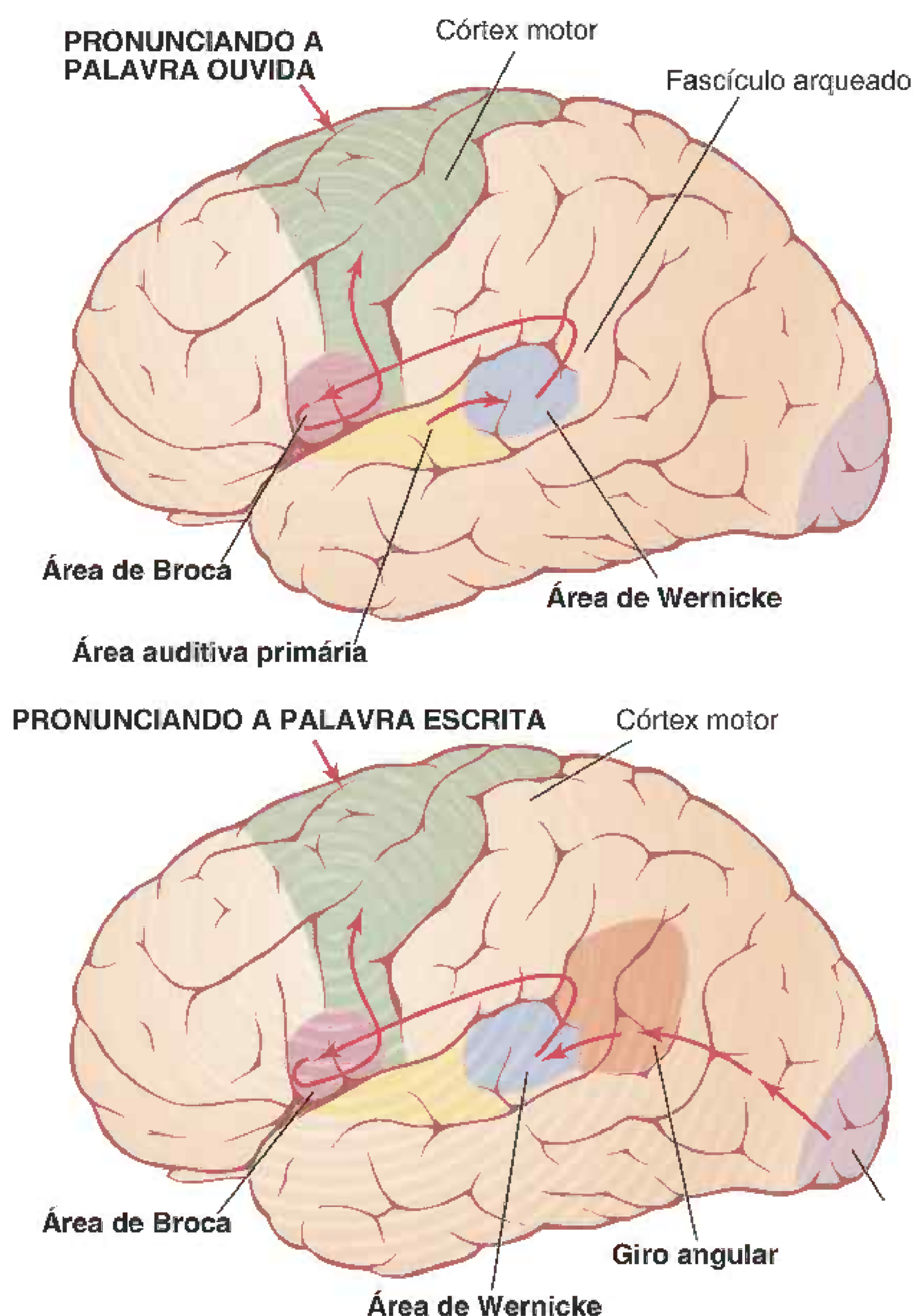



**Figura 57-8** Vias neurais (*acima*) necessárias para a percepção da palavra ouvida e, então, dizer a mesma palavra e (*abaixo*) percepção da palavra escrita e então dizer a mesma palavra. (Redesenhada de Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180,1979. © 1979 by Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados.)

(1) recepção, na área auditiva primária, dos sinais sonoros que codificam as palavras; (2) interpretação das palavras na área de Wernicke; (3) determinação, também na área de Wernicke, dos pensamentos e palavras a serem ditos; (4) transmissão dos sinais da área de Wernicke para a área de Broca, pelo *fascículo arqueado*; (5) ativação dos programas de habilidades motoras, na área de Broca para controlar a formação de palavras; e (6) transmissão de sinais apropriados ao córtex motor para controlar os músculos da fala.

A figura inferior mostra os passos comparáveis quando se lê e depois se fala como resposta. A área receptiva inicial, para as palavras lidas, fica na área visual primária em vez de na área auditiva primária. Depois, a informação passa por estágios iniciais de interpretação na *região do giro angular* e, finalmente, chega ao nível de compreensão plena na área de Wernicke. A partir daqui, a sequência é a mesma como quando se fala respondendo à palavra falada.

## Função do Corpo Caloso e da Comissura Anterior para Transferir Pensamentos, Memórias, Treinamento e Outras Informações Entre os Dois Hemisférios Cerebrais

As fibras do *corpo caloso* formam abundantes conexões neurais bidirecionais entre a maioria das áreas corticais homólogas, dos dois hemisférios cerebrais. As exceções são as porções anteriores dos lobos temporais; essas áreas temporais, incluindo, em particular, a *amígdala*, são interconectadas por fibras que passam pela *comissura anterior*.

Por causa do espantoso número de fibras no corpo caloso, presumiu-se desde o começo que essa estrutura maciça deveria ter alguma função importante na correlação das atividades dos dois hemisférios cerebrais. Entretanto, quando o corpo caloso era destruído em animais de laboratório, inicialmente era difícil discernir déficits na função cerebral. Por isso, durante muito tempo a função do corpo caloso permaneceu um mistério.

Experimentos, corretamente planejados, mostram agora funções extremamente importantes para o corpo caloso e para a comissura anterior. Essas funções são mais bem-explicadas pela descrição de um dos experimentos: macaco é primeiro preparado seccionando-se seu corpo caloso e dividindo o quiasma óptico longitudinalmente, de forma que sinais de cada um dos olhos ficam restritos ao hemisfério cerebral do mesmo lado. Depois, ensina-se ao macaco a reconhecer diferentes objetos com o olho direito, enquanto o olho esquerdo está coberto. No próximo passo, o olho direito é coberto e testa-se o macaco para determinar se seu olho esquerdo pode reconhecer os mesmos objetos. A resposta a esse experimento é que o olho esquerdo *não podia* reconhecer esses objetos. Entretanto, ao repetir o mesmo experimento em outro macaco com o quiasma óptico cortado mas com o corpo caloso intacto, invariavelmente foi visto que o reconhecimento por um hemisfério cerebral gera reconhecimento no hemisfério oposto.

Uma das funções do corpo caloso e da comissura anterior é, portanto, disponibilizar informação armazenada no córtex de um hemisfério, para as áreas corticais correspondentes do hemisfério oposto. Exemplos importantes de tal cooperação entre os dois hemisférios são os seguintes.

1. Seccionar o corpo caloso bloqueia a transferência de informação da área de Wernicke do hemisfério dominante para o córtex motor do lado oposto do cérebro. Portanto, as funções intelectuais da área de Wernicke, localizada no hemisfério esquerdo, perdem o controle sobre o córtex motor direito que inicia funções motoras voluntárias da mão e do braço esquerdos, mesmo que os movimentos subconscientes comuns da mão e do braço esquerdos sejam normais.
2. Seccionar o corpo caloso impede a transferência de informações somáticas e visuais do hemisfério direito para a área de Wernicke, no hemisfério dominante esquerdo. Portanto, informações somáticas e visuais do lado esquerdo do corpo frequentemente deixam de chegar a essa área interpretativa geral do cérebro e, por isso, não podem ser usadas para tomar decisões.
3. Finalmente, pessoas cujo corpo caloso é completamente seccionado têm duas porções conscientes, completamente distintas no cérebro. Por exemplo, em adolescente com o corpo caloso seccionado, somente o lado esquerdo do seu cérebro conseguia entender tanto a palavra escrita quanto a palavra falada, porque o lado esquerdo era o hemisfério dominante. Por sua vez, o lado direito do cérebro conseguia entender a palavra escrita mas não a palavra falada. Além disso, o córtex direito conseguia provocar resposta de ação motora à palavra escrita, sem que o córtex esquerdo jamais soubesse porque a resposta foi feita.

O efeito foi bem diferente quando resposta emocional foi evocada do lado direito do cérebro: nesse caso, resposta emocional subconsciente ocorria também do lado esquerdo do cérebro. Sem dúvida, isso ocorria porque as áreas das emoções dos dois lados do cérebro, os córtices temporais anteriores e áreas adjacentes, ainda estavam se comunicando entre si pela comissura anterior, que não tinha sido seccionada. Por exemplo, quando o comando "beije" era escrito para o lado direito do cérebro ver, o adolescente imediatamente e com toda emoção disse: "De jeito nenhum!". Essa resposta necessitava da função da área de Wernicke e das áreas motoras da fala do hemisfério esquerdo, porque essas áreas do lado esquerdo eram necessárias para pronunciar as palavras "De jeito nenhum!" mas, quando questionado porque ele disse isto, o garoto não sabia explicar. Portanto, as duas metades do cérebro têm capacidades independentes de consciência, armazenamento de memórias, comunicação e controle de atividades motoras. O corpo caloso, que é necessário para os dois lados agirem de forma cooperativa a nível subconsciente superficial, e a comissura anterior têm papel adicional importante de unificar as respostas emocionais dos dois lados do cérebro.

## Pensamentos, Consciência e Memória

Nosso problema mais difícil ao discutir a consciência, os pensamentos, a memória e a aprendizagem é que não conhecemos os mecanismos neurais do pensamento e sabemos pouco sobre os mecanismos da memória. Sabemos que a destruição de grandes porções do córtex cerebral não impede a pessoa de ter pensamentos mas reduz sim a *profundidade* dos pensamentos e, também, o *grau* de consciência do ambiente.

Cada pensamento certamente envolve, simultaneamente, sinais em diversas porções do córtex cerebral, tálamo, sistema límbico e formação reticular do tronco cerebral. Alguns pensamentos básicos provavelmente dependem de modo quase exclusivo dos centros inferiores; o pensamento de dor é, com muita probabilidade, um bom exemplo, porque a estimulação elétrica do córtex humano só raramente provoca qualquer coisa além de dor leve, enquanto a estimulação de certas áreas do hipotálamo, amígdala e mesencéfalo pode causar dor excruciante. Por sua vez, o tipo de padrão de pensamento que requer grande participação do córtex cerebral é o da visão, porque a perda do córtex visual causa incapacidade completa de se perceber formas ou cores.

Podemos formular definição provisória de um pensamento, em termos de atividade neural, como a seguinte: um pensamento resulta de um "padrão" de estimulação de diversas partes do sistema nervoso ao mesmo tempo, provavelmente envolvendo, de modo mais importante o córtex cerebral, o tálamo, o sistema límbico e a formação reticular do tronco cerebral. Isso é chamado *teoria holística* do pensamento. Acredita-se que as áreas estimuladas do sistema límbico, tálamo e formação reticular determinam a natureza geral dos pensamentos, dando suas qualidades como prazer, desprazer, dor, conforto, modalidades brutas sensoriais, localização grosseira de partes do corpo e outras características gerais. Entretanto, áreas específicas estimuladas do córtex cerebral determinam características discretas dos pensamentos, como (1) localização específica das sensações na superfície do corpo e de objetos nos campos visuais, (2) a sensação da textura da seda, (3) reconhecimento visual do padrão retangular de parede de blocos de concreto e (4) outras características individuais que entram na percepção individual em um instante determinado. A *consciência* pode ser, talvez, descrita como nosso fluxo contínuo de alerta, tanto de nossos arredores quanto de nossos pensamentos sequenciais.

### Memória — Papéis da Facilitação Sináptica e Inibição Sináptica

Memórias são armazenadas no cérebro pela variação da sensibilidade básica da transmissão sináptica, entre neurônios, como resultado de atividade neural prévia. As vias novas ou facilitadas são chamadas *traços de memória*. Eles são importantes porque uma vez que os traços são estabelecidos eles podem ser, seletivamente, ativados pelos processos mentais para reproduzir as memórias.

Experimentos em animais inferiores demonstraram que os traços de memória podem ocorrer em todos os níveis do sistema nervoso. Mesmo reflexos da medula espinhal podem mudar pelo menos levemente em resposta à ativação repetida da medula espinhal, e essas mudanças nos reflexos são partes do processo de memória. Além disso, memórias a longo prazo também podem resultar de condução sináptica alterada, em centros subcorticais. Entretanto, a maioria das memórias que associamos a processos intelectuais é baseada em traços mnemônicos estabelecidos no córtex cerebral.

**Memória Positiva e Negativa — "Sensibilização" ou "Habituação" da Transmissão Sináptica.** Embora muitas vezes interpretemos as memórias como sendo recordações *positivas* de pensamentos ou de experiências passados, provavelmente a maior parte das nossas memórias são *negativas*, não positivas, isto é, nosso cérebro é inundado com informação sensorial de todos os nossos sentidos. Se as nossas mentes tentassem lembrar de toda essa informação, a capacidade de memória do nosso cérebro seria rapidamente excedida. Felizmente, o cérebro tem a capacidade de aprender a ignorar informação sem consequências. Isso resulta da *inibição* das vias sinápticas para esse tipo de informação; o efeito resultante chama-se *habituação*. Esse é tipo de memória *negativa*.

Por sua vez, para a informação que entra no cérebro e que causa consequências importantes, tais como dor ou prazer, o cérebro tem a capacidade automática diferente de realçar e armazenar os traços mnemônicos. Isso é a memória *positiva*. Ela resulta da *facilitação* das vias sinápticas e o processo se chama *sensibilização da memória*. Adiante, discutiremos que áreas especiais nas regiões límbicas basais do cérebro determinam se uma informação é importante ou não e tomam a decisão subconsciente de armazenar a informação, como traço de memória *sensibilizada* ou suprimi-la.

**Classificação das Memórias.** Sabemos que algumas memórias duram somente alguns segundos, enquanto outras duram por horas, dias, meses ou anos. Para poder discuti-las vamos usar a classificação comum das memórias que as divide em (1) *memória a curto prazo*, que inclui memórias que duram por segundos ou, no máximo, minutos se não forem convertidas em memórias a longo prazo; (2) *memórias de prazo intermediário*, que duram por dias a semanas mas, então, desaparecem; e (3) *memória a longo prazo*, que, uma vez armazenada, pode ser recordada até anos ou mesmo uma vida inteira mais tarde.

Além dessa classificação geral de memórias, também discutimos antes (em conexão com os lobos pré-frontais), outro tipo de memória chamada "memória de trabalho", que inclui principalmente a memória a curto prazo, que é usada durante raciocínio intelectual mas é finalizada conforme cada passo do problema for resolvido.

Memórias são frequentemente classificadas segundo o tipo de informação que é armazenada. Uma destas clas-

sificações divide as memórias em *memória declarativa* e *memória de habilidades*, como a seguir:

1. *Memória declarativa* significa basicamente memória dos vários detalhes de pensamento integrado como, por exemplo, memória de experiência importante que inclui (1) memória do ambiente, (2) memória das relações temporais, (3) memória de causas da experiência, (4) memória do significado da experiência e (5) memória das deduções que ficaram na mente do indivíduo.
2. *Memória de habilidades* é, frequentemente, associada a atividades motoras do corpo da pessoa, tais como todas as habilidades desenvolvidas, para bater numa bola de tênis, incluindo memórias automáticas para (1) avistar a bola, (2) calcular a relação e a velocidade da bola com a raquete e (3) deduzir rapidamente os movimentos do corpo e dos braços e da raquete necessários para bater na bola como desejado — todas estas ativadas instantaneamente, com base na aprendizagem anterior do jogo de tênis — então, se continua para o próximo lance do jogo enquanto se esquecem os detalhes do lance prévio.

## Memória a Curto Prazo

Memória a curto prazo é ilustrada pela memória que se tem de sete a 10 dígitos, no número de telefone (ou sete a 10 outros fatos distintos), por alguns segundos, até alguns minutos de cada vez, mas que dura somente enquanto a pessoa continua a pensar nos números ou nos fatos.

Muitos fisiologistas sugeriram que essa memória a curto prazo seja causada por atividade neural contínua, resultando de sinais neurais que se propagam em círculos em traço de memória temporária de *circuito de neurônios reverberantes*. Ainda não foi possível provar essa teoria. Outra explicação possível para a memória a curto prazo é a *facilitação* ou *inibição pré-sináptica*. Isso ocorre em sinapses que ficam em fibras nervosas terminais, imediatamente antes que formem sinapses com o neurônio subsequente. As substâncias neurotransmissoras, liberadas em tais terminais frequentemente causam facilitação ou inibição, que duram segundos ou até vários minutos. Circuitos desse tipo poderiam levar à memória a curto prazo.

## Memória de Prazo Intermediário

As memórias de prazo intermediário podem durar por muitos minutos ou até semanas. Serão por fim perdidas se os traços de memória não forem ativados o suficiente para se tornarem mais permanentes; então, são classificadas como memórias a longo prazo. Experimentos em animais primitivos mostraram que memórias do tipo de prazo intermediário podem resultar de alterações temporárias químicas ou físicas, ou ambas, tanto nos terminais pré-sinápticos quanto nas membranas pós-sinápticas, mudanças essas que podem persistir por alguns minutos a várias semanas. Esses mecanismos são tão importantes que merecem descrição especial.

### Memória Baseada em Mudanças Químicas no Terminal Pré-sináptico ou na Membrana Neuronal Pós-sináptica

A Figura 57-9 mostra o mecanismo de memória estudado especialmente por Kandel e seus colegas, que pode causar memórias que duram desde alguns minutos até 3 semanas na *Aplysia*, grande lesma do mar. Nessa figura, existem dois terminais sinápticos. Um terminal vem de um neurônio sensorial e termina, diretamente, na superfície do neurônio que deve ser estimulado; esse se chama *terminal sensorial*. O outro terminal é *terminação pré-sináptica* que fica na superfície do terminal sensorial e é chamado *terminal facilitador*. Quando o terminal sensorial é estimulado repetidamente mas sem estimulação do terminal facilitador, a transmissão do sinal, inicialmente, é grande mas se torna cada vez menos intensa com a estimulação repetida, até a transmissão quase desaparecer. Esse fenômeno é a *habituação* como explicado antes. É tipo de memória *negativa* que faz o circuito neuronal perder sua resposta a eventos repetidos, que são insignificantes.

Por sua vez, se um estímulo nocivo excitar o terminal facilitador no mesmo momento em que o terminal sensorial for estimulado, então, em vez do sinal transmitido ao neurônio pós-sináptico se tornar cada vez mais fraco, a facilitação da transmissão se tornará cada vez mais forte; e permanecerá forte por minutos, horas, dias ou, com treino mais intenso, até cerca de 3 semanas, mesmo sem estimulação adicional do terminal facilitador. Dessa forma, o estímulo nocivo faz com que as vias de memória pelo terminal sensorial fiquem *facilitadas* nos dias e semanas seguintes. É especialmente interessante que mesmo depois da habituação ocorrer essa via poderá ser reconvertida para via facilitada com apenas alguns estímulos nocivos.

### Mecanismo Molecular da Memória Intermediária

**Mecanismo para a Habituação.** A nível molecular, o efeito de habituação no terminal sensorial resulta do fechamento progressivo de canais de cálcio na membrana terminal, apesar da causa do fechamento dos canais de

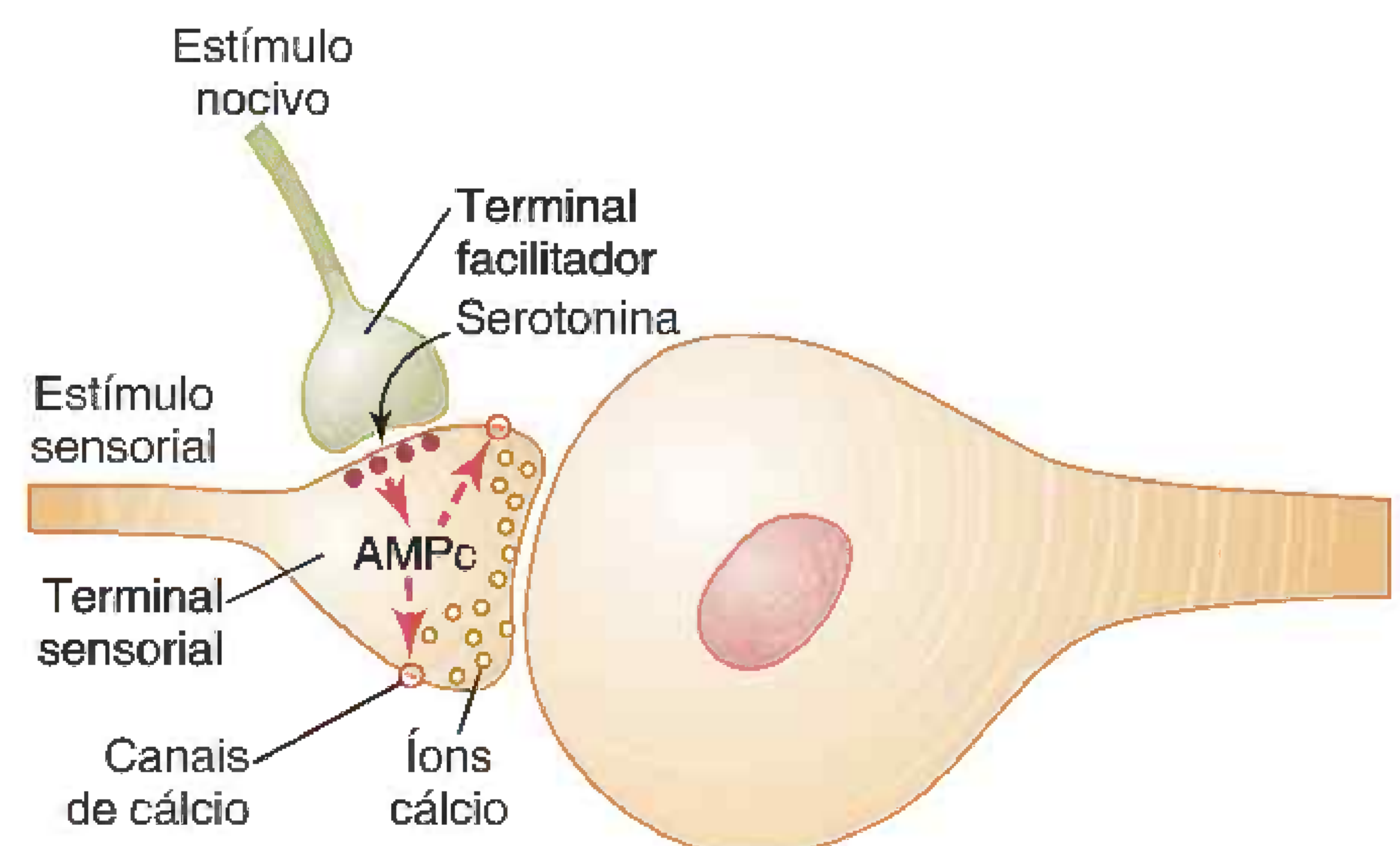



**Figura 57-9** Sistema de memória que foi descoberto no molusco marinho *Aplysia*.

cálcio não ser completamente conhecida. De qualquer forma, quantidades muito menores que as normais de íons cálcio podem se difundir para o terminal habituado, e, como consequência, muito menos neurotransmissor é liberado pelo terminal sensorial, já que a entrada de cálcio é o estímulo principal para a liberação do neurotransmissor (como discutido no Cap. 45).

**Mecanismo para Facilitação.** No caso da facilitação, acredita-se que pelo menos parte do mecanismo molecular seja o seguinte:

1. Estimulação do terminal pré-sináptico facilitador, ao mesmo momento em que o terminal sensorial estimulado causa liberação de *serotonina*, na sinapse facilitadora, na superfície do terminal sensorial.
2. A serotonina age em *receptores serotoninérgicos* na membrana do terminal sensorial, e esses receptores ativam a enzima *adenil ciclase* do lado interno da membrana. A adenil ciclase causa a formação de *monofosfato de adenosina cíclico* (*AMPc*) também no terminal sensorial pré-sináptico.
3. O AMP cíclico ativa uma *proteinocinase* que causa a fosforilação de proteína que, por sua vez, é parte dos canais de potássio, na membrana do terminal sináptico sensorial; isso, por sua vez, bloqueia a condutância de potássio pelos canais. O bloqueio pode durar minutos ou até algumas semanas.
4. A falta de condutância de potássio leva a potencial de ação bastante prolongado na terminação sináptica, uma vez que a saída íons potássio do terminal é necessária para a recuperação rápida do potencial de ação.
5. O potencial de ação prolongado leva à ativação prolongada dos canais de cálcio, permitindo a entrada de grande quantidade de íons cálcio no terminal sináptico sensorial. Esses íons cálcio levam à liberação muito aumentada de neurotransmissor pela sinapse, facilitando dessa forma pronunciadamente a transmissão sináptica para o neurônio seguinte.

Assim, de forma muito indireta, o efeito associativo de estimular o terminal facilitador, no mesmo momento em que o terminal sensorial é estimulado, leva a um aumento prolongado da sensibilidade excitatória do terminal sensorial e isso estabelece o traço de memória. Estudos de Byrne e colegas, também no mesmo animal *Aplysia*, sugeriram mais outro mecanismo de memória sináptica. Seus estudos mostraram que estímulos de fontes distintas, agindo em um mesmo neurônio, se houver condições apropriadas, podem levar a mudanças a longo prazo nas *propriedades de membrana do neurônio pós-sináptico*, em vez de na membrana neuronal pré-sináptica mas levam essencialmente aos mesmos efeitos de memória.

## Memória a Longo Prazo

Não existe uma demarcação óbvia entre as formas mais prolongadas da memória de prazo intermediário e a verdadeira memória a longo prazo. Entretanto, em geral se acredita que a memória a longo prazo resulte de *alterações estruturais* reais, em vez de somente químicas nas sinapses, e que realcem ou suprimam a condução dos sinais. Mais uma vez vamos lembrar experimentos em animais primitivos (nos quais os sistemas nervosos são muito fáceis de estudar), e que ajudaram imensamente a compreensão de possíveis mecanismos da memória a longo prazo.

### Mudanças Estruturais Que Ocorrem nas Sinapses Durante o Desenvolvimento da Memória a Longo Prazo

Imagens de microscopia eletrônica, feitas em animais invertebrados, mostraram múltiplas mudanças da estrutura física em muitas sinapses durante o desenvolvimento dos traços de memória a longo prazo. As mudanças estruturais não ocorrerão se forem administrados fármacos que bloqueiem a produção de proteína, a partir do DNA no neurônio pré-sináptico; e nem se desenvolverá o traço de memória permanente. Portanto, parece que o desenvolvimento da verdadeira memória a longo prazo depende da reestruturação física das próprias sinapses de forma que mude sua sensibilidade para transmitir os sinais neurais.

As mais importantes entre as mudanças estruturais físicas que ocorrem são as seguintes:

1. Aumento dos locais onde vesículas liberam a substância neurotransmissora.
2. Aumento do número de vesículas transmissoras.
3. Aumento do número de terminais pré-sinápticos.
4. Mudanças nas estruturas das espinhas dendríticas que permitem a transmissão de sinais mais fortes.

Assim, de várias formas diferentes a capacidade estrutural das sinapses de transmitir sinais parece aumentar, enquanto se estabelecem traços da verdadeira memória a longo prazo.

### O Número de Neurônios e Suas Conectividades Muitas Vezes Mudam Significativamente durante o Aprendizado

Durante as primeiras poucas semanas, meses e talvez até aproximadamente o primeiro ano de vida muitas regiões do cérebro produzem grande excesso de neurônios, e esses neurônios emitem muitas ramificações axônicas para fazer conexões com outros neurônios. Se os novos axônios não conseguirem se conectar aos neurônios, às células musculares ou às células glandulares apropriadas, os novos axônios desaparecerão dentro de poucas semanas. Dessa forma, o número de conexões neuronais é determinado por *fatores de crescimento neurais* específicos liberados retrogradamente pelas células estimuladas. Além disso, quando não houver conectividade suficiente, todo o neurônio que está emitindo as ramificações axônicas pode desaparecer.

Portanto, logo no primeiro ano de vida, ocorre o princípio de "uso ou perda" que regula o número final de neu-

rônios e suas conectividades nas partes respectivas do sistema nervoso humano. Esse é um tipo de aprendizado. Por exemplo, se um olho de um animal recém-nascido for coberto durante muitas semanas, após o nascimento, neurônios em faixas alternadas do córtex cerebral visual — neurônios normalmente conectados ao olho coberto — irão degenerar, e o olho coberto permanecerá parcial ou totalmente cego pelo resto da vida. Até recentemente, acreditava-se que os processos de "aprendizado", em humanos e em animais adultos, usavam os mecanismos da modificação dos números dos neurônios nos circuitos da memória; entretanto, pesquisas recentes sugerem que mesmo adultos usam esse mecanismo, pelo menos até certo grau.

## Consolidação da Memória

Para a conversão da memória a curto prazo para a memória a longo prazo, que pode ser evocada semanas ou anos depois, ela precisa ser "consolidada", isto é, a memória a curto prazo se ativada repetidamente promoverá mudanças químicas, físicas e anatômicas nas sinapses que são responsáveis pela memória a longo prazo. Esse processo requer 5 a 10 minutos, para consolidação mínima e 1 hora ou mais, para consolidação forte. Por exemplo, se forte impressão sensorial é feita no cérebro mas é seguida dentro de mais ou menos 1 minuto, por convulsão induzida eletricamente, a experiência sensorial não será lembrada. Da mesma forma, a concussão cerebral, a aplicação repentina de anestesia geral profunda ou qualquer outro efeito que bloqueie temporariamente a função cerebral dinâmica podem impedir a consolidação da memória.

A consolidação e o tempo necessário para ela ocorrer podem provavelmente serem explicados pelo fenômeno de repetição da memória a curto prazo, como explicado a seguir.

**A Repetição Aumenta a Transferência da Memória a Curto Prazo para a Memória a Longo Prazo.** Estudos mostraram que a repetição da mesma informação várias vezes na mente acelera e potencializa o grau de transferência da memória a curto prazo para a memória a longo prazo, e assim acelera e aumenta a consolidação. O cérebro tem tendência natural de repetir as informações novas, especialmente as que atraiam a atenção. Portanto, ao longo de certo período, as características importantes das experiências sensoriais ficam progressivamente cada vez mais fixadas nos bancos da memória. Isso explica porque a pessoa pode lembrar pequenas quantidades de informação, estudadas profundamente, muito melhor do que grande quantidade de informação estudada superficialmente. Também explica porque a pessoa bem acordada pode consolidar memórias muito melhor do que a pessoa em estado de fadiga mental.

**Novas Memórias São Codificadas durante a Consolidação.** Uma das características mais importantes da consolidação é que novas memórias são *codificadas* em diferentes classes de informação. Durante esse processo, tipos semelhantes de informação são retirados dos arquivos de armazenagem de memórias e usados para ajudar a processar a nova informação. O novo e o velho são comparados a respeito de semelhanças e diferenças, e parte do processo de armazenagem consiste em guardar a informação sobre essas semelhanças e diferenças, e não em guardar a nova informação não processada. Assim, durante a consolidação, as novas memórias não são armazenadas aleatoriamente no cérebro mas sim em associação direta com outras memórias do mesmo tipo. Isso é necessário para se poder "procurar" posteriormente a informação requerida na memória armazenada.

## O Papel de Regiões Específicas do Cérebro no Processo de Memorização

**O Hipocampo Promove o Armazenamento das Memórias — Amnésia Anterógrada após Lesões do Hipocampo.** O hipocampo é a porção mais medial do córtex do lobo temporal, onde ele primeiro se dobra medialmente, sob o hemisfério cerebral, e depois para cima em direção à superfície inferior e medial do ventrículo lateral. Em alguns pacientes, os dois hipocampos foram retirados para o tratamento de epilepsia. Esse procedimento não afetou seriamente a memória do indivíduo para a informação armazenada antes da retirada dos hipocampos. Entretanto, depois da retirada, essas pessoas praticamente não têm mais capacidade de armazenar *formas verbais* e *simbólicas* de memórias (formas declarativas de memória) na memória a longo prazo, ou até na memória intermediária que dure mais do que alguns minutos. Por isso, essas pessoas ficam incapazes de estabelecer novas memórias a longo prazo dos tipos de informação que são a base da inteligência. Isso se chama *amnésia anterógrada.*

Mas por que os hipocampos são tão importantes para ajudar no processo de armazenamento de novas memórias? A resposta mais provável é que os hipocampos figuram, entre as vias de saída mais importantes, das áreas de "recompensa" e "punição" do sistema límbico, como explicado no Capítulo 58. Estímulos sensoriais ou pensamentos que causem dor ou aversão excitam os *centros límbicos de punição,* e os estímulos que causem prazer, felicidade ou sensação de recompensa, excitam os *centros límbicos de recompensa.* Todos eles juntos fornecem o humor básico e as motivações da pessoa. Entre essas motivações, está a força motriz do cérebro para lembrar as experiências e pensamentos que são agradáveis ou desagradáveis. Especialmente, os hipocampos e, em menor grau, os núcleos mediodorsais do tálamo, outra estrutura límbica, se mostraram especialmente importantes para tomar a decisão de quais dos nossos pensamentos são importantes o suficiente na base de recompensa ou punição para serem dignos da memória.

**Amnésia Retrógrada — Incapacidade de Recordar Memórias do Passado.** Quando ocorre amnésia retrógrada, o grau de amnésia para eventos recentes tende a ser muito maior do que para eventos do passado dis-

tante. A razão dessa diferença é provavelmente porque as memórias distantes foram repetidas tantas vezes que os traços de memória ficaram profundamente entranhados e elementos dessas memórias estão armazenados em áreas muito disseminadas do cérebro.

Em algumas pessoas que tiveram lesões hipocampais, algum grau de amnésia retrógrada ocorre junto com a amnésia anterógrada, o que sugere que esses dois tipos de amnésia sejam, pelo menos em parte, relacionados, e que lesões hipocampais possam causar ambos. Entretanto, danos em algumas áreas talâmicas podem levar especificamente à amnésia retrógrada, sem causar amnésia anterógrada significativa. Possível explicação para isso é que o tálamo pode ter papel em ajudar a pessoa a "procurar" nos armazéns da memória e assim "ler" as memórias. Isto é, o processo de memória não só necessita do armazenamento das memórias mas, também, de capacidade de procurar e encontrar posteriormente a memória. A possível função do tálamo, nesse processo, é discutida mais amplamente no Capítulo 58.

**Os Hipocampos não São Importantes para o Aprendizado Reflexivo.** Pessoas com lesões hipocâmpicas, geralmente, não têm dificuldades de aprender habilidades motoras que não envolvam verbalização ou formas simbólicas de inteligência. Por exemplo, essas pessoas podem ainda aprender as habilidades de agilidade manual e física necessárias em muitos esportes. Esse tipo de aprendizado se chama *aprendizado de habilidades* ou *aprendizado reflexivo*; depende da repetição física, por muitas vezes das tarefas necessárias, e não da repetição simbólica na mente.

## Referências


Bailey CH, Kandel ER: Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in Aplysia, *Prog Brain Res* 169:179, 2008.

Glickstein M: Paradoxical inter-hemispheric transfer after section of the cerebral commissures, *Exp Brain Res* 192:425, 2009.

Haggard P: Human volition: towards a neuroscience of will, *Nat Rev Neurosci* 9:934, 2008.

Hickok G, Poeppel D: The cortical organization of speech processing, *Nat Rev Neurosci* 8:393, 2007.

Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294:1030, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

LaBar KS, Cabeza R: Cognitive neuroscience of emotional memory, *Nat Rev Neurosci* 7:54, 2006.

Lee YS, Silva AJ: The molecular and cellular biology of enhanced cognition, *Nat Rev Neurosci* 10:126, 2009.

Lynch MA: Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 84:87, 2004.

Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ: Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex, *Nat Rev Neurosci* 10:141, 2009.

Nader K, Hardt O: A single standard for memory: the case for reconsolidation, *Nat Rev Neurosci* 10:224, 2009.

Osada T, Adachi Y, Kimura HM, et al: Towards understanding of the cortical network underlying associative memory, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:2187, 2008.

Roth TL, Sweatt JD: Rhythms of memory, *Nat Neurosci* 11:993, 2008.

Shirvalkar PR: Hippocampal neural assemblies and conscious remembering, *J Neurophysiol* 101:2197, 2009.

Tanji J, Hoshi E: Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control, *Physiol Rev* 88:37, 2008.

Tronson NC, Taylor JR: Molecular mechanisms of memory reconsolidation, *Nat Rev Neurosci* 8:262, 2007.

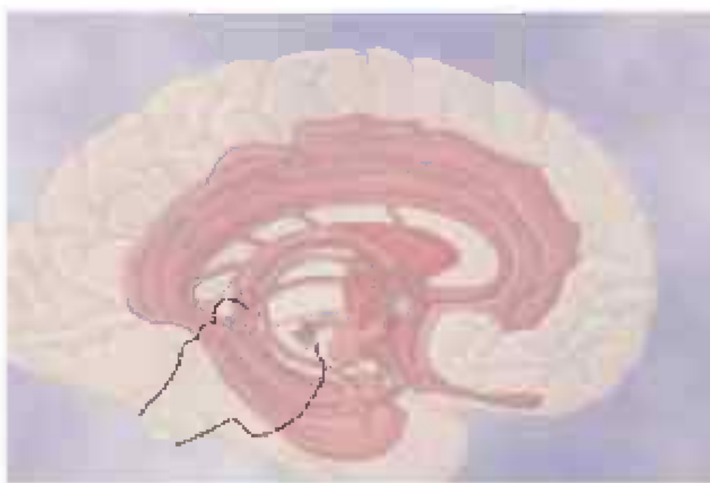
van Strien NM, Cappaert NL, Witter MP: The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network, *Nat Rev Neurosci* 10:272, 2009.

Wilson DA, Linster C: Neurobiology of a simple memory, *J Neurophysiol* 100:2, 2008.

Zamarian L, Ischebeck A, Delazer M: Neuroscience of learning arithmetic—evidence from brain imaging studies, *Neurosci Biobehav Rev* 33:909, 2009.

# CAPÍTULO 58

# Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro — O Sistema Límbico e o Hipotálamo



O controle do comportamento é função de todo o sistema nervoso. Até mesmo o ciclo de vigília-sono, discutido no Capítulo 59, é um dos nossos padrões comportamentais mais importantes.

Neste capítulo, tratamos primeiro dos mecanismos que controlam os níveis de atividade nas diferentes partes do cérebro. A seguir, discutimos as causas dos impulsos motivacionais, especialmente o controle motivacional do processo do aprendizado e os sentimentos de prazer e punição. Essas funções do sistema nervoso central são desempenhadas principalmente pelas regiões basais do encéfalo, que em seu conjunto, são chamadas vagamente *sistema límbico*, significando o sistema que "margeia".

## Sistemas de Ativação e Motivação do Cérebro

Sem transmissão contínua dos sinais nervosos do tronco cerebral para o prosencéfalo este fica inutilizável. De fato, compressão grave do tronco cerebral, na junção entre o mesencéfalo e o prosencéfalo, algumas vezes resultante de tumor da glândula pineal, em geral provoca na pessoa coma que nunca desaparece pelo resto de sua vida.

Os sinais neurais no tronco cerebral ativam os hemisférios cerebrais por duas formas: (1) por estimular diretamente o nível basal da atividade neuronal, em grandes áreas do cérebro e (2) por ativar sistemas neuro-hormonais que liberam substâncias neurotransmissoras específicas, facilitadoras ou inibidoras, semelhantes a hormônios, em áreas selecionadas do cérebro.

### Controle da Atividade Cerebral por Sinais Excitatórios Contínuos do Tronco Cerebral

#### Área Reticular Excitatória do Tronco Cerebral

A Figura 58-1 mostra o sistema geral para o controle dos níveis de atividade cerebral. O componente motriz central desse sistema é a área excitatória, situada na *substância reticular da ponte e do mesencéfalo*. Essa área é também referida como *área facilitadora bulborreticular*. Também discutimos essa área no Capítulo 55, porque é a mesma área reticular do tronco cerebral que transmite sinais facilitatórios *descendentes para a medula espinhal*, com a finalidade de manter o tônus dos músculos antigravitários e controlar os níveis de atividade dos reflexos medulares. Além desses sinais descendentes, essa área também envia profusão de sinais na direção ascendente. A maioria destes vai primeiro para o tálamo, onde eles excitam grupamento distinto de neurônios que transmitem sinais nervosos para todas as regiões do córtex cerebral, bem como para múltiplas áreas subcorticais.

Os sinais que passam pelo tálamo são de dois tipos. Um tipo são potenciais de ação transmitidos rapidamente que excitam o prosencéfalo por apenas alguns milissegundos. Eles são originados de corpos neuronais grandes, situados por toda a área reticular do tronco cerebral. Suas terminações nervosas liberam a substância neurotransmissora *acetilcolina*, que serve como agente excitatório, durando por apenas alguns milissegundos antes de ser destruída.

O segundo tipo de sinal excitatório se origina de grande número de pequenos neurônios, disseminados por toda área reticular excitatória do tronco cerebral. Novamente que em sua maioria se dirigem para o tálamo, mas desta vez por fibras delgadas, de condução lenta, que fazem sinapse, principalmente no núcleo intralaminar do tálamo e no núcleo reticular sobre a superfície do tálamo. Daí, pequenas fibras se projetam para todo o córtex cerebral. O efeito excitatório, causado por esse sistema de fibras, pode se prolongar progressivamente por diversos segundos a minutos ou mais, o que sugere que seus sinais são especialmente importantes para controlar, a longo prazo, o nível basal de excitabilidade do cérebro.

**Ativação da Área Excitatória por Sinais Sensoriais Periféricos.** O nível de atividade da área excitatória no tronco cerebral e, consequentemente, o nível de atividade em todo o encéfalo, são determinados em grande parte pelo número e pelo tipo de sinais sensoriais, vindos da periferia. Sinais de dor, em particular, aumentam a atividade nessa área excitatória e consequentemente excitam intensamente o cérebro para a atenção.

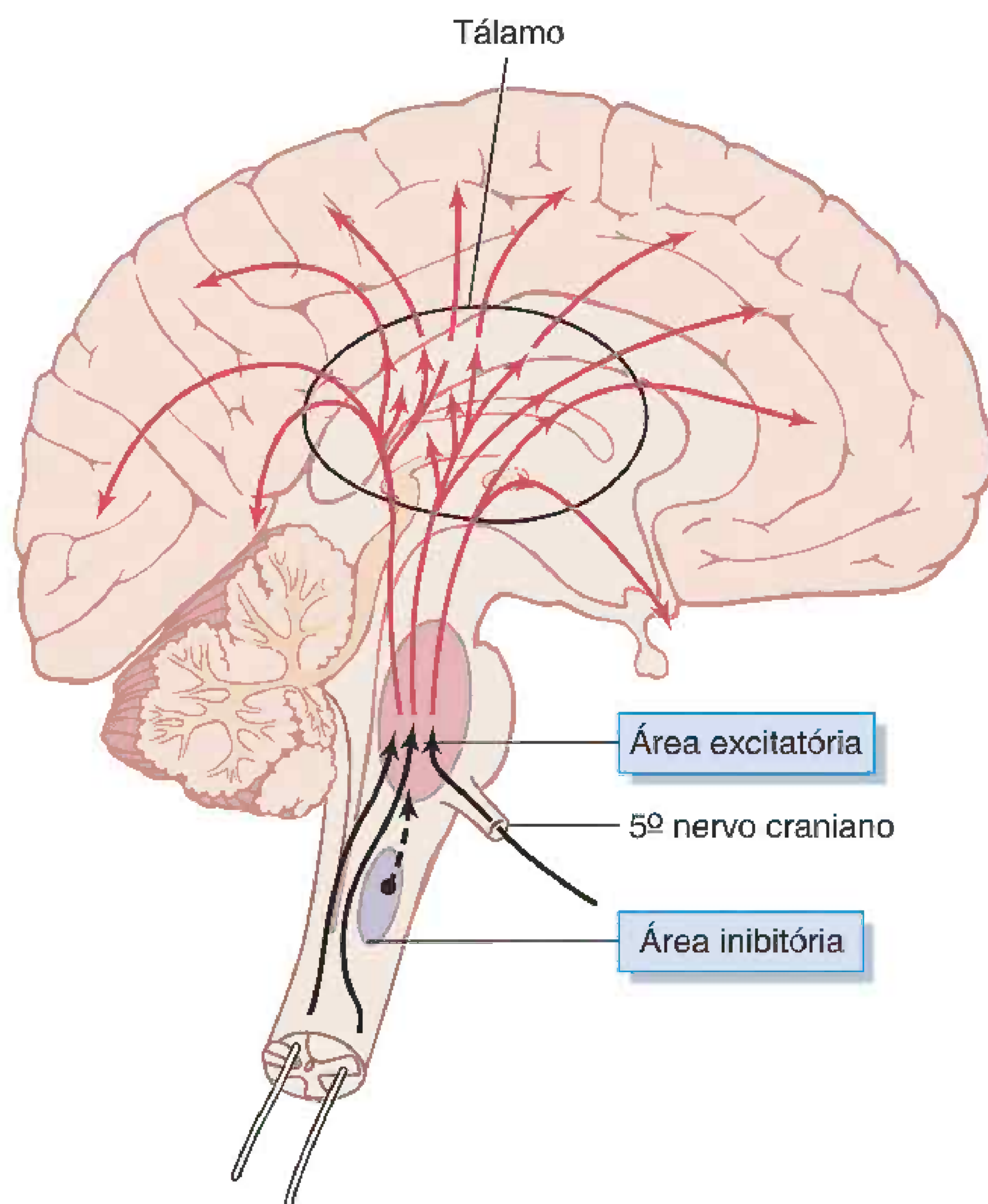



**Figura 58-1** *Sistema excitatório-ativador* do cérebro. Também é mostrada uma *área inibitória* no bulbo, que pode inibir ou diminuir o sistema ativador.

A importância dos sinais sensoriais em ativar a área excitatória é demonstrada pelo efeito de se seccionar o tronco cerebral, acima do ponto de entrada do quinto nervo craniano na ponte. Esses são os nervos mais altos que entram no encéfalo, transmitindo número significativo de sinais somatossensoriais para o cérebro. Quando todos esses sinais sensoriais são perdidos, o nível de atividade na área excitatória cerebral diminui de modo abrupto e o cérebro passa, instantaneamente, para estado de atividade muito reduzida, que se aproxima do estado de coma permanente. Mas, quando o tronco cerebral é seccionado, *abaixo* do quinto nervo, que leva muitos sinais sensoriais das regiões facial e oral, o coma é evitado.

**Atividade Aumentada da Área Excitatória, Causada por Sinais de *Feedback* Que Retornam do Córtex Cerebral.** Não apenas sinais excitatórios se dirigem para o córtex cerebral da área excitatória bulborreticular do tronco cerebral, mas sinais de *feedback* também retornam do córtex cerebral para a mesma área. Portanto, a qualquer momento que o córtex cerebral seja ativado, tanto por processos oriundos da atividade mental, quanto por processos motores, sinais são enviados pelo córtex para a área excitatória do tronco cerebral, que, por sua vez, manda ainda mais sinais excitatórios para o córtex. Isso ajuda a manter o nível de excitabilidade do córtex cerebral ou até a aumentá-lo. Existe mecanismo geral de *feedback positivo* que permite a qualquer atividade, que se inicie no córtex cerebral, gerar ainda mais atividade, levando então ao estado de mente "acordada".

**O Tálamo É o Centro Distribuidor que Controla a Atividade em Regiões Específicas do Córtex.** Como evidenciado no Capítulo 57 e mostrado na Figura 57-2, quase toda área do córtex cerebral se conecta com sua área muito específica, no tálamo. Portanto, a estimulação elétrica de ponto específico no tálamo em geral ativa sua própria região específica no córtex. Além disso, sinais reverberam, regularmente, nas duas direções entre o tálamo e o córtex cerebral, o tálamo excitando o córtex e o córtex excitando o tálamo, por meio das fibras de retorno. Já foi sugerido que o processo do pensamento estabelece memórias a longo prazo pela ativação desses sinais de reverberação de ida e volta.

Será que o tálamo pode também funcionar para evocar memórias específicas do córtex ou para ativar processos específicos de pensamentos? Provas ainda estão faltando, mas o tálamo tem circuitos neuronais apropriados para esses objetivos.

### A Área Reticular Inibitória Situada no Tronco Cerebral Inferior

A Figura 58-1 mostra ainda outra área que é importante para o controle da atividade cerebral. É a *área reticular inibitória*, situada medial e ventralmente no bulbo. No Capítulo 55, aprendemos que essa área pode inibir a área reticular facilitadora da parte superior do tronco cerebral e consequentemente também diminuir a atividade nas porções prosencefálicas. Um dos mecanismos para isso é excitar *neurônios serotoninérgicos*; estes, por sua vez, liberam o neurotransmissor *serotonina* em pontos cruciais do cérebro; discutiremos isto, com mais detalhes, adiante.

## Controle Neuro-hormonal da Atividade Cerebral

Além do controle direto da atividade cerebral, pela transmissão específica de sinais neurais do tronco cerebral para as regiões corticais, ainda outro mecanismo fisiológico é muito usado para controlar a atividade cerebral. É a secreção de *agentes hormonais neurotransmissores excitatórios ou inibitórios*, na própria substância do cérebro. Esses neuro-hormônios, em geral, persistem por minutos a horas e, consequentemente, permitem longos períodos de controle, em vez de apenas ativação ou inibição instantânea.

A Figura 58-2 mostra três sistemas neuro-hormonais, que foram estudados, em detalhes, no cérebro do rato: (1) o *sistema da norepinefrina*, (2) o *sistema da dopamina*, e (3) o *sistema da serotonina*. Usualmente, a norepinefrina funciona como hormônio excitatório, enquanto a serotonina é inibitória e a dopamina é excitatória em algumas áreas, mas inibitória em outras. Como seria esperado, esses três sistemas têm diferentes efeitos nos níveis de excitabilidade, em diferentes partes do cérebro. O sistema da norepinefrina se dispersa para praticamente todas as áreas do encéfalo, enquanto os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico são direcionados para regiões muito mais específicas do encéfalo — o dopaminérgico,

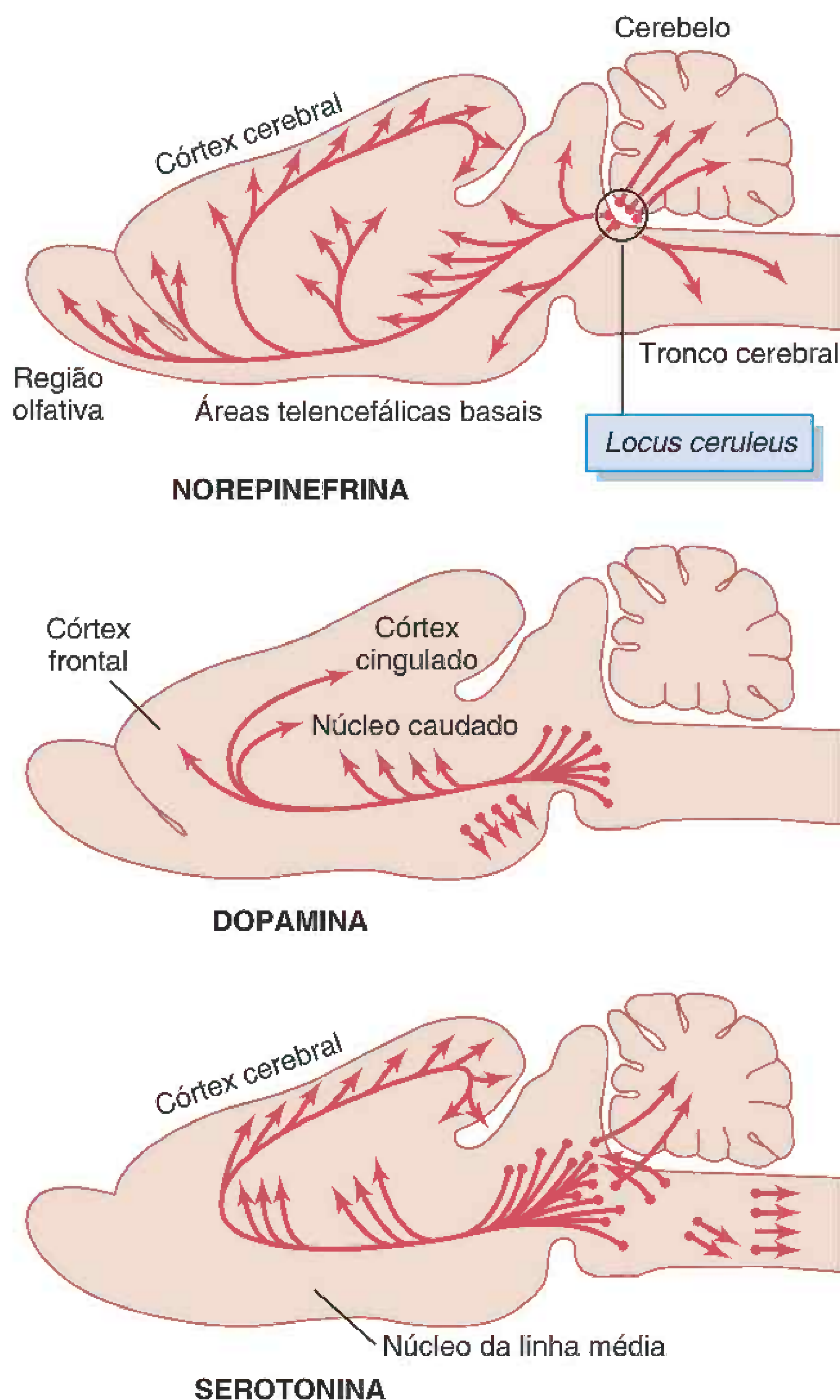



**Figura 58-2** Três sistemas neuro-hormonais que foram mapeados no cérebro de rato: o *sistema noradrenérgico*, o *sistema dopaminérgico* e o *sistema serotoninérgico*. (Adaptada de Kelly, segundo Cooper, Bloom e Roth. In: Kandel ER, Schwartz JH (eds): Principles of Neural Science, 2nd ed., New York: Elsevier, 1985.)

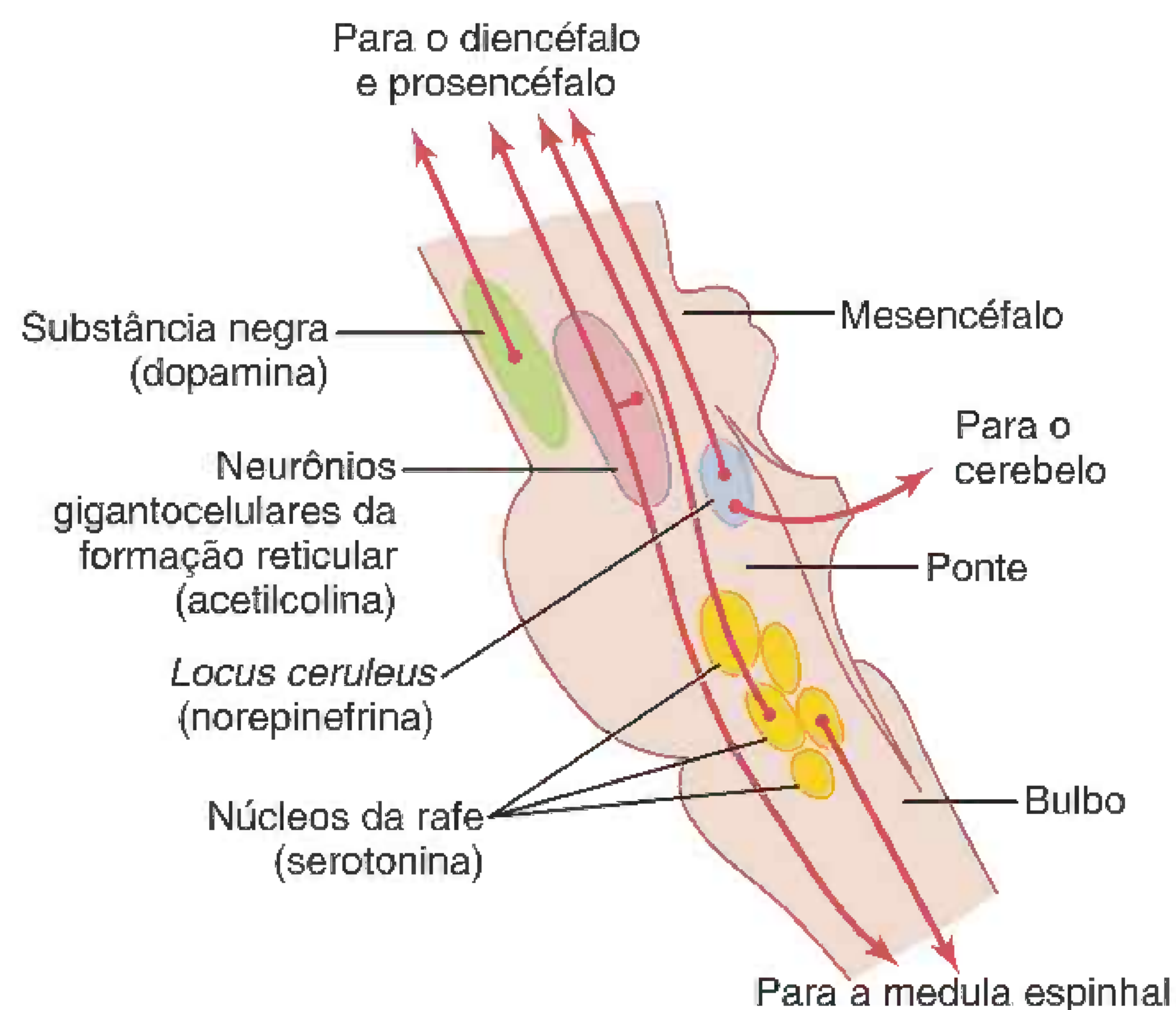



**Figura 58-3** Múltiplos centros no tronco cerebral, cujos neurônios liberam diferentes substâncias transmissoras (especificadas entre parênteses). Esses neurônios enviam sinais de controle para o diencéfalo, para o prosencéfalo e para a medula espinhal.

principalmente, para as regiões dos gânglios da base e o serotoninérgico mais para estruturas da linha média.

**Sistemas Neuro-hormonais no Cérebro Humano.** A Figura 58-3 mostra áreas do tronco cerebral, no cérebro humano, que ativam quatro sistemas neuro-hormonais, os mesmos três discutidos para o rato, e outro, o *sistema da acetilcolina*. Algumas das funções específicas desses são as seguintes:

1. *O* locus ceruleus *e o sistema da norepinefrina*. O *locus ceruleus* é pequena área situada bilateral e posteriormente, na junção entre a ponte e o mesencéfalo. Fibras nervosas dessa área se espalham por todo o encéfalo, como mostrado para o rato, no topo da Figura 58-2, liberando *norepinefrina*. A norepinefrina em geral excita o cérebro para aumentar sua atividade. Entretanto, ela tem efeito inibitório em algumas áreas cerebrais por causa de receptores inibitórios em certas sinapses neuronais. O Capítulo 59 cobre como esse sistema provavelmente participa de importante papel nos sonhos, levando ao tipo de sono chamado sono de movimentos oculares rápidos (*sono REM*).
2. *A substância negra e o sistema dopaminérgico*. A substância negra é discutida, no Capítulo 56, em relação aos gânglios da base. Ela se localiza anteriormente na parte superior do mesencéfalo, e seus neurônios se projetam em sua maioria para o núcleo caudado e para o putâmen do prosencéfalo, onde liberam *dopamina*. Outros neurônios, situados nas regiões adjacentes, também secretam dopamina mas enviam suas projeções para áreas mais ventrais do encéfalo, em especial para o hipotálamo e para o sistema límbico. Acredita-se que a dopamina atue como transmissor inibitório nos gânglios da base, mas em algumas regiões ela é possivelmente excitatória. Também lembre, do Capítulo 56, que a destruição dos neurônios dopaminérgicos, na substância negra, é a causa básica da doença de Parkinson.
3. *Os núcleos da rafe e o sistema serotoninérgico*. Na linha média da ponte e do bulbo, existem diversos núcleos estreitos, chamados núcleos da rafe. Muitos dos neurônios, nesses núcleos, liberam *serotonina*. Eles enviam fibras para o diencéfalo e algumas fibras para o córtex cerebral; ainda, outras fibras descem para a medula espinhal. A serotonina, liberada nas terminações nervosas da medula, tem a capacidade de suprimir a dor, como discutido no Capítulo 48. A serotonina liberada no diencéfalo e no prosencéfalo quase certamente desempenha papel inibitório essencial para a indução do sono normal, como discutiremos no Capítulo 59.

4. *Os neurônios gigantocelulares da área reticular excitatória e o sistema colinérgico.* Antes, discutimos os neurônios gigantocelulares (*células gigantes*) na área reticular excitatória da ponte e do mesencéfalo. As fibras dessas grandes células se dividem imediatamente em dois ramos, um que se dirige para cima, para níveis superiores do cérebro, e outra que se dirige para baixo, pelos tratos reticuloespinhais, para a medula espinhal. A substância neuro-hormonal liberada em suas extremidades é a *acetilcolina*. Na maioria dos locais, a acetilcolina funciona como neurotransmissor excitatório. A ativação desses neurônios colinérgicos promove um sistema nervoso abruptamente desperto e excitado.

**Outros Neurotransmissores e Substâncias Neuro-hormonais Secretados no Cérebro.** Sem descrever suas funções, a seguir é apresentada lista parcial de outras substâncias neuro-hormonais que funcionam tanto em sinapses específicas quanto por sua liberação nos líquidos do cérebro: encefalinas, ácido gama-aminobutírico, glutamato, vasopressina, hormônio adrenocorticotrópico, hormônio estimulador de α-melanócito (α-MSH), neuropeptídeo-Y (NPY), epinefrina, histamina, endorfinas, angiotensina II e neurotensina. Assim, existem diversos sistemas neuro-hormonais cerebrais, e a ativação de cada um tem seu próprio papel no controle de qualidade diferente da função cerebral.

## Sistema Límbico

A palavra "límbico" significa "borda". Originalmente, o termo "límbico" era usado para descrever as estruturas da borda, ao redor das regiões basais do prosencéfalo, mas, conforme aprendemos mais sobre as funções do sistema límbico, o termo *sistema límbico* foi expandido para significar todo o circuito neuronal que controla o comportamento emocional e as forças motivacionais.

Uma parte importante do sistema límbico é o *hipotálamo* e suas estruturas relacionadas. Além de seu papel no controle comportamental essas áreas controlam muitas condições internas do corpo, como a temperatura corporal, osmolalidade dos líquidos corporais, e os desejos de comer e beber e o controle do peso corporal. Essas funções do meio interno são coletivamente chamadas de *funções vegetativas* do cérebro, e seu controle está intimamente relacionado ao comportamento.

## Anatomia Funcional do Sistema Límbico; Posição-chave do Hipotálamo

A Figura 58-4 mostra as estruturas anatômicas do sistema límbico, demonstrando que formam complexo interconectado de elementos da região basal do cérebro. Situado no meio de todos esses elementos, fica o extremamente pequeno *hipotálamo*, que, do ponto de vista

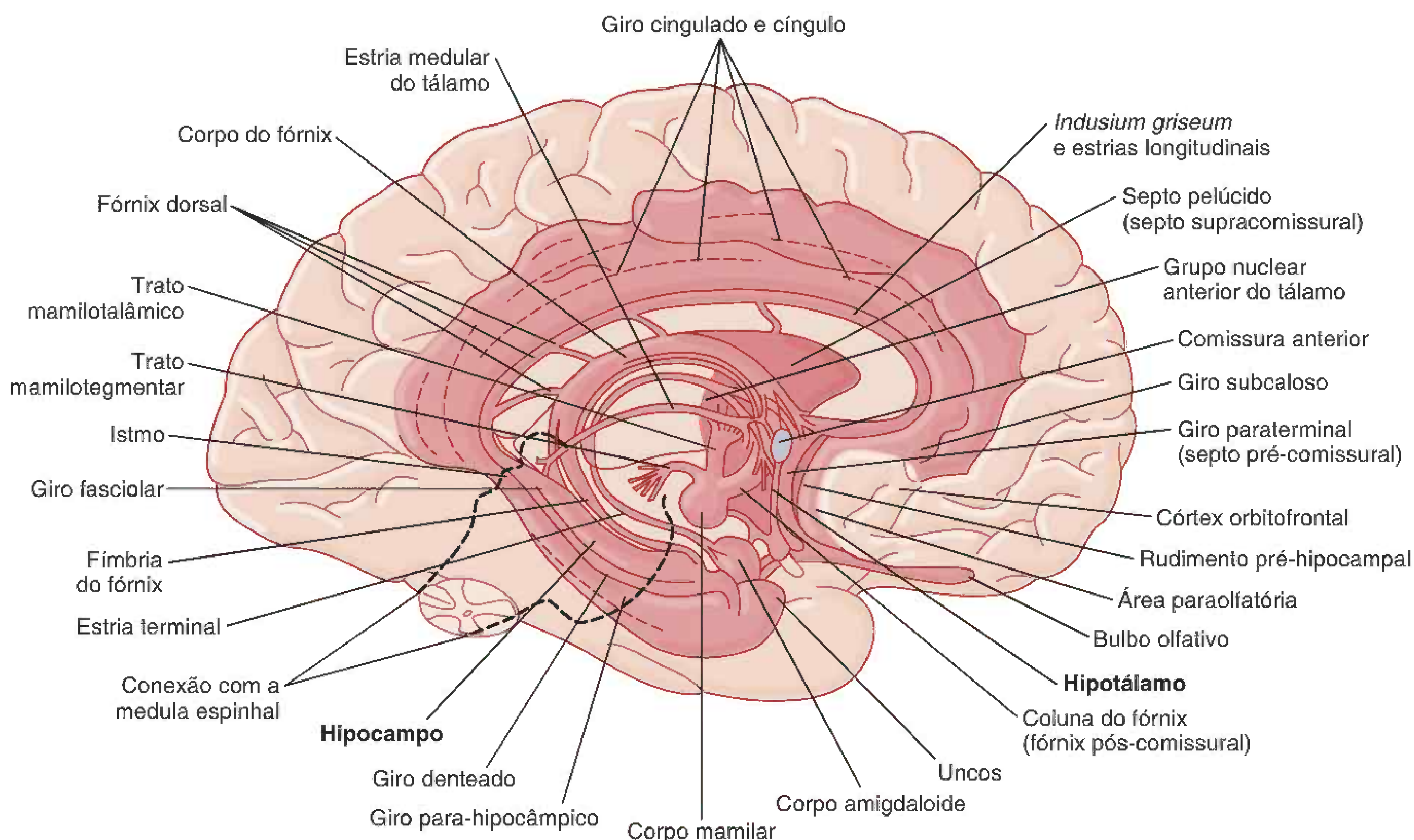



**Figura 58-4** Anatomia do sistema límbico, mostrado na área rosa-escura. (Redesenhada de Warnick R, Williams PL: Gray's Anatomy, 35th Br. ed., London: Longman Group Ltd, 1973.)

fisiológico, é um dos elementos centrais do sistema límbico. A Figura 58-5 ilustra esquematicamente essa posição-chave do hipotálamo no sistema límbico e mostra, a seu redor, outras estruturas subcorticais do sistema límbico, incluindo a área *septal*, a *área paraolfatória*, o *núcleo anterior do tálamo*, *partes dos gânglios da base*, o *hipocampo* e a *amígdala*.

E, ao redor das áreas límbicas subcorticais, fica o *córtex límbico*, composto por anel de córtex cerebral, em cada um dos hemisférios cerebrais, (1) começando na *área orbitofrontal*, na superfície ventral do lobo frontal, (2) se estendendo para cima para o *giro subcaloso*, (3) então, de cima do corpo caloso para a região medial do hemisfério cerebral, para o *giro cingulado* e, por fim, (4) passando por trás do corpo caloso e para baixo, pela superfície ventromedial do lobo temporal, para o *giro para-hipocâmpico* e para o *unco*.

Consequentemente, nas superfícies medial e ventral de cada hemisfério cerebral existe anel principalmente de *paleocórtex*, que envolve o grupo de estruturas profundas intimamente associadas ao comportamento geral e às emoções. Por sua vez, esse anel de córtex límbico funciona como via de mão dupla de comunicação e de associação entre o *neocórtex* e as estruturas límbicas inferiores.

Muitas das funções comportamentais, promovidas pelo hipotálamo e por outras estruturas límbicas, são também mediadas pelos núcleos reticulares do tronco cerebral e por seus núcleos associados. Isso foi mostrado, no Capítulo 55, bem como acima, neste capítulo, de que a estimulação de porções excitatórias da formação reticular pode causar altos graus de excitabilidade cerebral, enquanto também aumenta a excitabilidade da maioria das sinapses, da medula espinhal. No Capítulo 60, veremos que a maioria dos sinais hipotalâmicos, para o controle do sistema nervoso autônomo, também é transmitida pelos núcleos sinápticos situados no tronco cerebral.

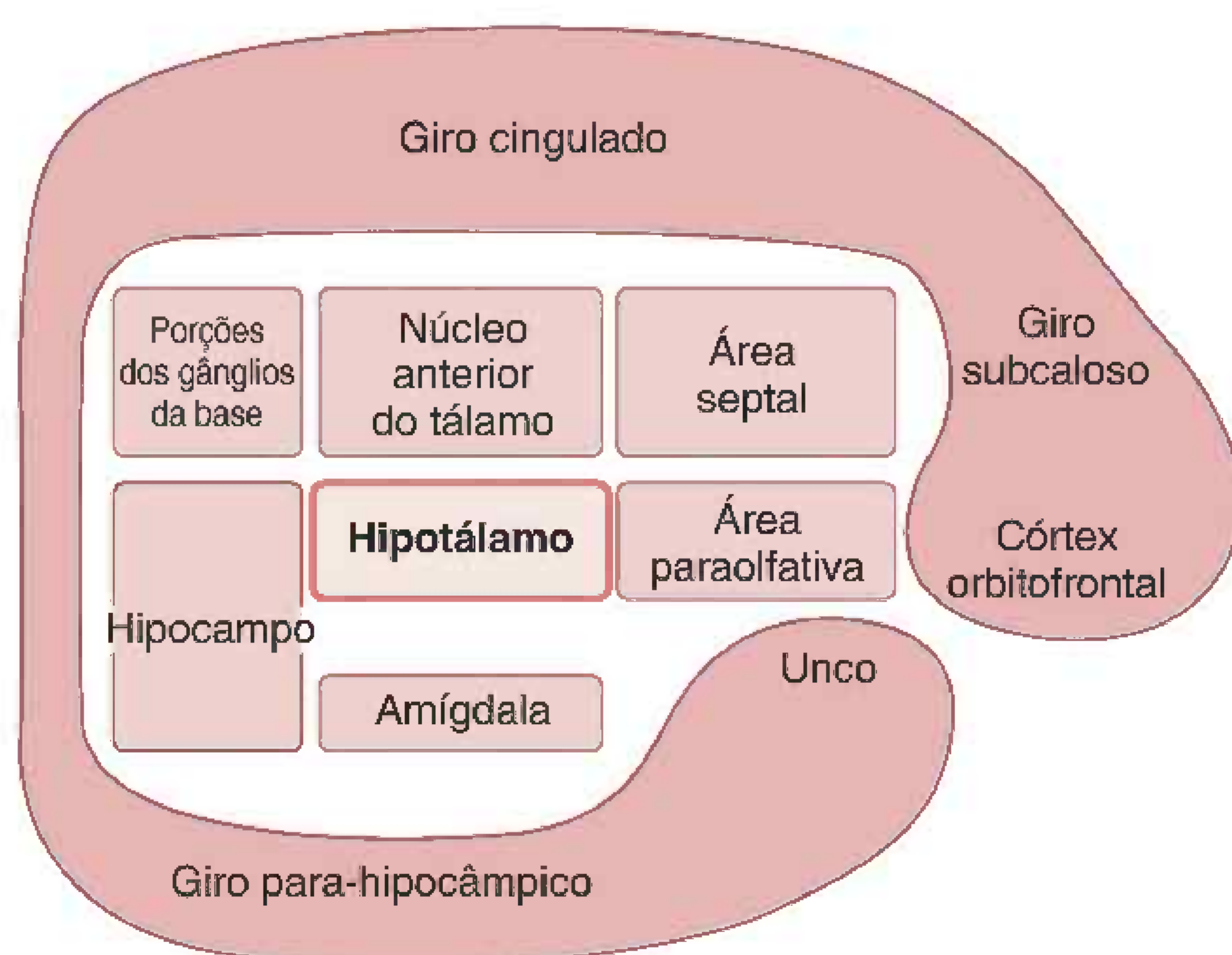



**Figura 58-5** Sistema límbico, mostrando a posição-chave do hipotálamo.

Via importante de comunicação entre o sistema límbico e o tronco cerebral é o *fascículo prosencefálico medial*, que se estende das regiões septal e orbitofrontal do córtex cerebral para baixo pela região média do hipotálamo, para a formação reticular do tronco cerebral. Esse feixe carreia fibras em ambas as direções, formando um sistema troncular de comunicação. A segunda via de comunicação é por meio de vias curtas, entre a formação reticular do tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e a maioria das outras áreas contíguas da parte basal do encéfalo.

## Hipotálamo, a Principal Região para Controle do Sistema Límbico

O hipotálamo, apesar do seu pequeno tamanho de somente alguns centímetros cúbicos, contém vias bidirecionais de comunicação com todos os níveis do sistema límbico. Por sua vez, ele e suas estruturas intimamente conectadas emitem sinais em três direções: (1) para trás e para baixo, até o tronco cerebral, principalmente para as áreas reticulares do mesencéfalo, ponte e bulbo e dessas áreas para os nervos periféricos do sistema nervoso autônomo; (2) ascendente, em direção a muitas áreas superiores do diencéfalo e prosencéfalo, especialmente para a parte anterior do tálamo e porções límbicas do córtex cerebral; e (3) para o infundíbulo hipotalâmico, para controlar, total ou parcialmente, a maioria das funções secretórias tanto da hipófise anterior quanto da posterior.

Consequentemente, o hipotálamo, que representa menos do que 1% da massa encefálica, é uma das estruturas de controle mais importantes do sistema límbico. Ele controla a maioria das funções vegetativas e endócrinas do corpo, bem como muitos aspectos do comportamento emocional. Vamos discutir, primeiro, o controle das funções vegetativas e endócrinas e então retornar para as funções comportamentais do hipotálamo, para ver como operam em conjunto.

### Controle das Funções Vegetativas e Endócrinas pelo Hipotálamo

Os diferentes mecanismos hipotalâmicos para o controle das múltiplas funções do corpo são tão importantes que são discutidos, em múltiplos capítulos, ao longo de todo este livro. Por exemplo, o papel do hipotálamo na regulação da pressão arterial é discutido no Capítulo 18, na sede e na conservação da água, no Capítulo 29, apetite e gasto de energia, no Capítulo 71, na regulação da temperatura, no Capítulo 73, e no controle endócrino, no Capítulo 75. Para ilustrar a organização do hipotálamo como unidade funcional vamos resumir suas funções vegetativas e endócrinas mais importantes.

As Figuras 58-6 e 58-7 mostram cortes sagital e coronal aumentados do hipotálamo, que representa apenas a pequena área na Figura 58-4. Use alguns minutos estudando esses diagramas especialmente para ver na Figura

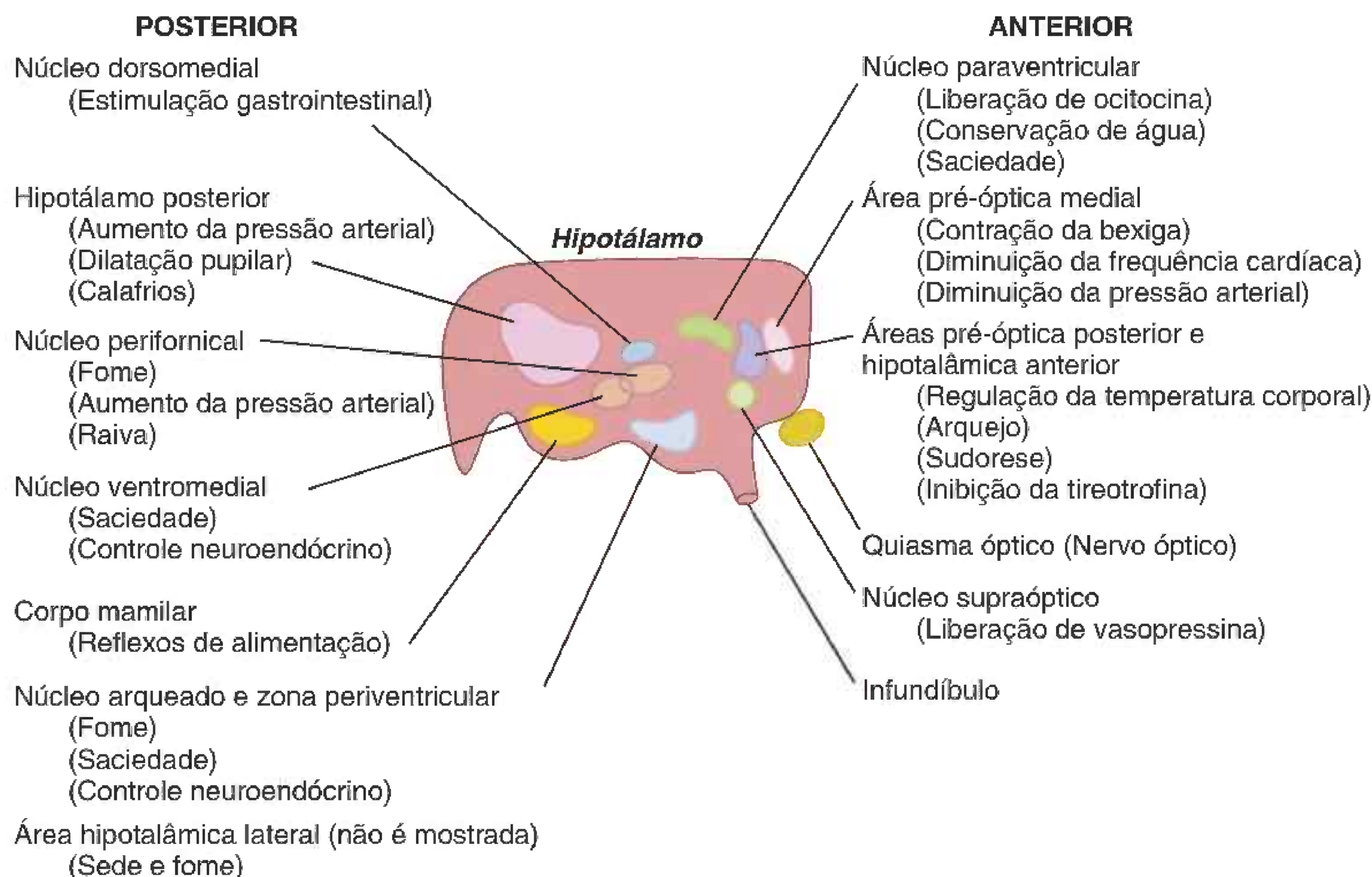



**Figura 58-6** Centros de controle do hipotálamo (corte sagital).

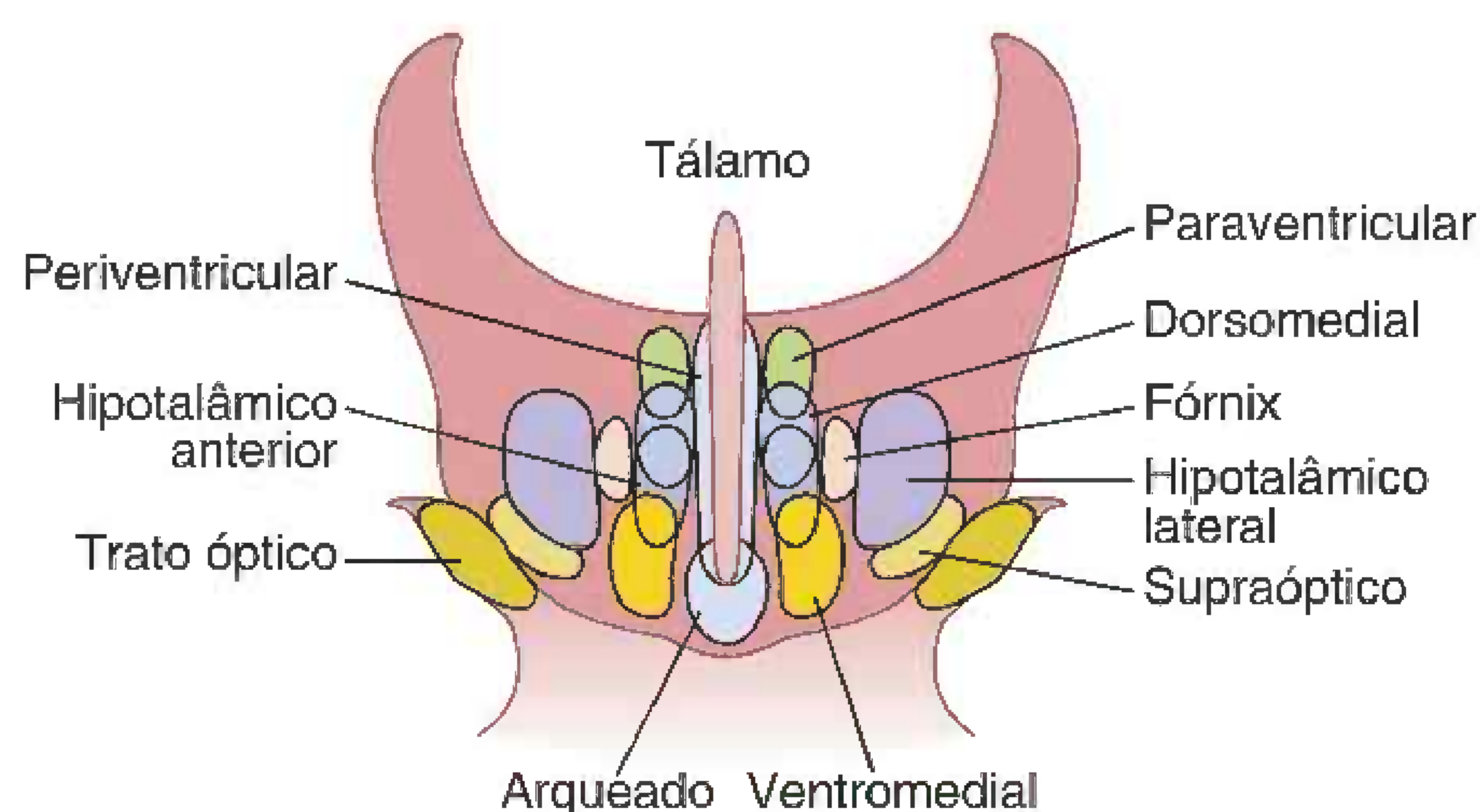



**Figura 58-7** Corte coronal do hipotálamo, mostrando as posições mediolaterais dos respectivos núcleos hipotalâmicos.

58-6 as múltiplas atividades que são excitadas ou inibidas, quando os respectivos núcleos hipotalâmicos são estimulados. Além dos centros mostrados na Figura 58-6, a grande área *hipotalâmica lateral* (mostrada na Fig. 58-7) está presente em cada lado do hipotálamo. As áreas laterais são especialmente importantes no controle da sede, da fome e de muitos dos impulsos emocionais.

Uma palavra de precaução deve ser dita ao estudar esses diagramas, porque as áreas que causam as atividades específicas não são situadas tão acuradamente, como sugerido nas Figuras. Também não é conhecido se os efeitos mostrados nas figuras resultam da estimulação de núcleo de controle específico ou se eles resultam meramente da ativação de tratos de fibras que saem dele ou do controle de núcleos, localizados em outros locais. Com essa cautela em mente, podemos dar a seguinte descrição geral das funções vegetativas e de controle do hipotálamo.

**Regulação Cardiovascular.** A estimulação de diferentes áreas do hipotálamo pode causar muitos efeitos neurogênicos conhecidos do sistema cardiovascular, incluindo aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca e diminuição da frequência cardíaca. Em geral, a estimulação das regiões *posterior* e *lateral do hipotálamo* aumenta a pressão arterial e frequência cardíaca, enquanto a estimulação da *área pré-óptica*, em geral, tem efeitos opostos, causando diminuição tanto na frequência cardíaca como da pressão arterial. Esses efeitos são transmitidos principalmente pelos centros específicos de controle cardiovascular, nas regiões reticulares da ponte e do bulbo.

**Regulação da Temperatura Corporal.** A porção anterior do hipotálamo, especialmente a *área pré-óptica*, está relacionada à regulação da temperatura corporal. Aumento da temperatura do sangue, que flui por essa área, aumenta a atividade dos neurônios sensíveis a temperatura, enquanto o decréscimo da temperatura diminui sua atividade. Por sua vez, esses neurônios controlam os mecanismos para aumentar ou diminuir a temperatura corporal, como discutido no Capítulo 73.

**Regulação da Água Corporal.** O hipotálamo regula a água corporal por duas maneiras: (1) por criar a sensação de sede, o que faz o animal ou pessoa beber água e (2) pelo controle da excreção de água, na urina. A área, chamada *centro da sede*, está localizada na região lateral do hipotálamo. Quando os eletrólitos do líquido, tanto nesse centro como em áreas próximas, se tornam muito concentrados, o animal desenvolve desejo intenso de beber água; ele irá procurar a fonte mais próxima de água e beber o suficiente para retornar a concentração de eletrólitos no centro da sede ao normal.

O controle da excreção renal de água é realizado principalmente no núcleo *supraóptico*. Quando os líquidos corporais ficam muito concentrados, os neurônios dessas áreas

são estimulados. Fibras nervosas desses neurônios se projetam para baixo, pelo infundíbulo do hipotálamo para a hipófise posterior, onde as terminações nervosas secretam o *hormônio antidiurético* (também chamado *vasopressina*). Esse hormônio é então lançado na circulação e transportado para os rins, onde age nos ductos coletores dos rins para aumentar a reabsorção de água. Isto diminui a perda de água na urina, mas permite a excreção contínua de eletrólitos, consequentemente diminuindo a concentração dos líquidos corporais de volta ao normal. Essas funções foram apresentadas no Capítulo 28.

**Regulação da Contratilidade Uterina e da Ejeção do Leite pelas Mamas.** A estimulação dos *núcleos paraventriculares* causa aumento da secreção do hormônio *ocitocina* por suas células neuronais. Isso, por sua vez, causa aumento da contratilidade do útero, bem como a contração das células mioepiteliais circunjacentes aos alvéolos das mamas, o que então leva os alvéolos a esvaziar seu leite pelos mamilos.

Ao final da gravidez, quantidades especialmente grandes de ocitocina são secretadas, e essa secreção ajuda a promover as contrações do parto que expelem o bebê. Além disso, toda vez que o bebê sugar a mama da mãe sinal reflexo do mamilo para o hipotálamo anterior também causará a liberação de ocitocina, e ela agora realiza a função necessária de contrair os dúctulos da mama, expelindo o leite pelos mamilos de tal forma que o bebê possa se alimentar. Essas funções estão descritas no Capítulo 82.

**Regulação Gastrointestinal e da Alimentação.** A estimulação de diversas áreas do hipotálamo leva o animal a experimentar fome extrema, apetite voraz e um intenso desejo por alimento. A área associada à fome é a *área hipotalâmica lateral*. Dessa forma, qualquer dano a essa área em ambos os lados no hipotálamo leva o animal a perder o desejo pelo alimento, podendo causar sua morte por inanição, como discutido no Capítulo 71.

O centro que se opõe ao desejo por comida, chamado *centro da saciedade*, está localizado no *núcleo ventromedial*. Quando esse centro é estimulado eletricamente o animal que está comendo para abruptamente de comer e mostra completa indiferença pela comida. Entretanto, se essa área for destruída bilateralmente, o animal não poderá ser saciado; ao contrário, seu centro de fome hipotalâmico ficará hiperativo, com apetite voraz, o que resultará em grande obesidade. Outra área do hipotálamo que entra no controle geral da atividade gastrointestinal são os *corpos mamilares*; eles controlam, pelo menos parcialmente, os padrões de muitos reflexos da alimentação, como lamber os lábios e a deglutição.

**Controle Hipotalâmico da Secreção de Hormônios Endócrinos pela Hipófise Anterior.** A estimulação de certas áreas do hipotálamo também faz com que a hipófise *anterior* secrete seus hormônios. Esse assunto é discutido em detalhes no Capítulo 74 em relação ao controle neural das glândulas endócrinas. Resumidamente, os mecanismos básicos são os seguintes.

A hipófise anterior recebe seu suprimento sanguíneo, em sua maior parte, pelo sangue que flui primeiro através da parte inferior do hipotálamo e, então, através dos sinusoides da hipófise anterior. À medida que o sangue passa pelo hipotálamo, antes de alcançar a hipófise anterior, *hormônios específicos de liberação e inibitórios* são secretados no sangue por diversos núcleos hipotalâmicos. Esses hormônios são então transportados pelo sangue, para a hipófise anterior, onde agem nas células glandulares para controlar a liberação dos hormônios específicos da hipófise anterior.

**Resumo.** Várias áreas do hipotálamo controlam funções vegetativas específicas e endócrinas. Essas áreas são mal delimitadas, de tal forma que as especificações dadas antes sobre as diferentes áreas para as diferentes funções hipotalâmicas são, ainda em parte, tentativas.

## Funções Comportamentais do Hipotálamo e Estruturas Límbicas Associadas

**Efeitos Causados por Estimulação do Hipotálamo.** A estimulação ou lesões do hipotálamo, além de demonstrar o papel do hipotálamo na regulação das funções vegetativas e endócrinas, pode ter com frequência profundos efeitos no comportamento emocional de animais e dos seres humanos.

Alguns dos efeitos comportamentais da estimulação são os seguintes:

1. A estimulação da região *lateral do hipotálamo*, não apenas causa sede e fome como já discutido, mas também aumenta o nível geral de atividade do animal, algumas vezes levando à raiva e à luta, como será discutido adiante.
2. A estimulação do *núcleo ventromedial* e áreas adjacentes causa principalmente os efeitos opostos aos causados pela estimulação lateral hipotalâmica — isto é, sensação de *saciedade, diminuição da alimentação* e *tranquilidade*.
3. A estimulação de *zona estreita dos núcleos periventriculares* localizados imediatamente adjacentes ao terceiro ventrículo (ou, também, pela estimulação da área cinzenta central do mesencéfalo, que é contínua com essa porção do hipotálamo), usualmente, leva a reações de *medo* e *punição*.
4. O *desejo sexual* pode ser estimulado em diversas áreas do hipotálamo, especialmente nas porções mais anterior e mais posterior do hipotálamo.

**Efeitos Causados por Lesões Hipotalâmicas.** As lesões no hipotálamo em geral causam os efeitos opostos aos causados pela estimulação. Por exemplo:

1. Lesões bilaterais, na região lateral do hipotálamo, vão diminuir a sede e fome até quase a zero, em geral, levando à inanição letal. Essas lesões causam também extrema *passividade* do animal, com perda da maioria dos seus impulsos motivacionais.
2. Lesões bilaterais das áreas ventromediais do hipotálamo produzem efeitos que são, em sua maioria, opostos aos causados pelas lesões na região lateral do hipotálamo: beber e comer excessivamente, bem como hiperatividade e agressividade contínua, com surtos de raiva extrema a menor provocação.

A estimulação ou lesões em outras áreas do sistema límbico, especialmente na amígdala, na área septal e nas áreas do mesencéfalo, em geral, produz efeitos semelhantes aos produzidos pelo hipotálamo. Vamos discutir alguns deles com mais detalhes adiante.

## Funções de "Recompensa" e "Punição" do Sistema Límbico

Da discussão até o momento já ficou claro que diversas estruturas límbicas estão, de modo particular, envolvidas com a natureza *afetiva* das sensações sensoriais — isto é, se as sensações são *agradáveis* ou *desagradáveis*. Essas qualidades afetivas são também chamadas *recompensa* ou *punição*, ou *satisfação* ou *aversão*. A estimulação elétrica de certas áreas límbicas agrada ou satisfaz o animal, enquanto a estimulação elétrica de outras regiões causa terror, dor, medo, defesa, reações de escape e todos os outros elementos da punição. Os graus de estimulação desses dois sistemas opostos de resposta influenciam muito o comportamento do animal.

### Centros de Recompensa

Estudos experimentais em macacos usaram estimuladores elétricos para mapear os centros de recompensa e punição do cérebro. A técnica usada é a de implantar eletródios em diferentes áreas do cérebro, de modo que o animal possa estimular essa área pressionando a alavanca que faz contato elétrico com o estimulador. Se o estímulo dessa área particular dá ao animal sentimento de recompensa, então ele vai pressionar a alavanca de novo e de novo, com frequência de centenas ou até mesmo milhares de vezes por hora. Além disso, quando oferecida a chance de comer alguma iguaria, em oposição à oportunidade de estimular o centro de recompensa, o animal em geral escolhe a estimulação elétrica.

Pelo uso desse procedimento, os principais centros de recompensa foram localizados *ao longo do curso do fascículo prosencefálico medial*, especialmente nos *núcleos lateral e ventromedial do hipotálamo*. É estranho que o núcleo lateral deva ser incluído nas áreas de recompensa — realmente, é um dos mais potentes — porque mesmo estímulos fortes nessa área podem causar raiva. Mas isto é verdade para muitas áreas, estímulos fracos dão a sensação de recompensa, e estímulos fortes, a sensação de punição. Centros de recompensa, menos potentes, que são provavelmente secundários aos principais do hipotálamo, são encontrados na área septal, na amígdala, em certas áreas do tálamo e nos gânglios da base, e se estendem para baixo, pelo tegmento basal do mesencéfalo.

### Centros de Punição

O aparelho estimulador, discutido acima, também pode ser conectado de tal forma que o estímulo para o cérebro sempre continue, *exceto* quando a alavanca é pressionada. Nesse caso, o animal não vai pressionar a alavanca para desligar o estímulo se o eletródio estiver em uma das áreas de recompensa; mas, quando está em certas outras áreas, o animal aprende rapidamente a desligá-lo. A estimulação, nessas áreas, faz com que o animal mostre todos os sinais de desprazer, medo, terror, dor, punição e até mesmo doença.

Por meio dessa técnica, as áreas mais potentes para as tendências de punição e fuga foram encontradas na substância cinzenta circundando o aqueduto de Sylvius, no mesencéfalo, e se estendendo para cima, para as zonas periventriculares do hipotálamo e tálamo. Áreas de punição menos potentes foram encontradas em algumas localizações da amígdala e do hipocampo. É particularmente interessante, que a estimulação dos centros de punição pode, muitas vezes, inibir completamente os centros de recompensa e prazer, mostrando que *punição e medo podem prevalecer sobre prazer e recompensa.*

### Raiva — Sua Associação dos Centros de Punição

O padrão emocional que envolve os centros de punição do hipotálamo e de outras estruturas límbicas, e que também foi bem caracterizado, é o *padrão de raiva*, descrito a seguir.

A estimulação *forte* dos centros de punição do cérebro especialmente, na *zona periventricular* e na *região lateral do hipotálamo*, faz o animal (1) desenvolver postura defensiva, (2) estender as garras, (3) levantar sua cauda, (4) sibilar, (5) cuspir, (6) rosnar e (7) desenvolver piloereção, olhos arregalados e pupilas dilatadas. Além disso, até a menor provocação causa ataque selvagem imediato. Esse é aproximadamente o comportamento que se esperaria de animal que está sendo gravemente punido, e é o padrão de comportamento que se chama *raiva* ou ira.

Felizmente, no animal normal, o fenômeno de raiva é freado principalmente por sinais inibitórios dos núcleos ventromediais do hipotálamo. Além disso, porções dos hipocampos e do córtex límbico anterior, especialmente nos giros cingulados anteriores e giros subcalosos, ajudam a suprimir o fenômeno de raiva.

**Placidez e Docilidade.** Exatamente o contrário desses padrões emocionais de comportamento ocorrem quando os centros de recompensa são estimulados: placidez e docilidade.

## A Importância da Recompensa e da Punição no Comportamento

Quase tudo que fazemos é relacionado, de alguma forma, à recompensa ou à punição. Se estivermos fazendo algo que é recompensador, continuamos a fazê-lo; e se formos punidos, paramos de fazê-lo. Portanto, os centros de recompensa e de punição, sem dúvida, se constituem em um dos controladores mais importantes das nossas atividades físicas, nossos desejos, nossas aversões e nossas motivações.

**Efeito dos Fármacos Tranquilizantes nos Centros de Recompensa ou Punição.** A administração de tranquilizante, tal como clorpromazina em geral inibe tanto os centros de recompensa, quanto os de punição, e,

dessa forma, diminuindo a reatividade afetiva do animal. Portanto, presume-se que os tranquilizantes funcionem nos estados psicóticos pela supressão de muitas das áreas comportamentais importantes do hipotálamo e de suas regiões associadas no cérebro límbico.

### A Importância da Recompensa ou Punição no Aprendizado e na Memória — Hábito *versus* Reforço

Experimentos em animais mostraram que a experiência sensorial que não cause recompensa ou punição é pouco lembrada. Registros elétricos do cérebro mostram que o estímulo sensorial, sentido pela primeira vez, quase sempre excita áreas múltiplas no córtex cerebral. Entretanto, se a experiência sensorial não provocar sensação de recompensa ou de punição, a repetição do estímulo mais e mais vezes leva à extinção quase completa da resposta do córtex cerebral. Isto é, o animal se *habitua* a esse estímulo sensorial específico e, posteriormente, o ignora.

Se o estímulo de fato *causar* recompensa ou punição, em vez de indiferença, a resposta do córtex cerebral ficará cada vez mais intensa durante estimulação repetida em vez de desaparecer, e se diz que a resposta é *reforçada*. O animal acumula fortes traços de memória, para sensações que são recompensadoras ou punitivas, mas, por outro lado, desenvolve habituação completa a estímulos sensoriais indiferentes.

É evidente que os centros de recompensa e punição do sistema límbico têm muito a ver com a seleção da informação que aprendemos, em geral, descartando mais que 99% e selecionando menos que 1% para retenção.

## Funções Específicas de Outras Partes do Sistema Límbico

### Funções do Hipocampo

O hipocampo é a porção do córtex cerebral que se dobra para dentro para formar a superfície ventral da parede interna do ventrículo lateral. Uma extremidade do hipocampo encosta no núcleo amigdaloide e, ao longo da sua borda lateral, ele se funde com o giro para-hipocâmpico, que é o córtex cerebral da superfície externa ventromedial do lobo temporal.

O hipocampo (e as estruturas adjacentes, tanto do lobo temporal quanto parietal, em conjunto, são chamadas *formação hipocâmpica*) tem numerosas conexões, mas principalmente indiretas com a maioria das porções do córtex cerebral, bem como com estruturas basais do sistema límbico — a amígdala, o hipotálamo, a área septal e os corpos mamilares. Quase todos os tipos de experiências sensoriais levam à ativação de pelo menos parte do hipocampo, e este, por sua vez, distribui a maioria dos sinais eferentes para o tálamo anterior, hipotálamo e outras partes do sistema límbico, especialmente por meio do *fórnix*, a principal via de comunicação. Portanto, o hipocampo é um canal adicional pelo qual sinais sensoriais que chegam podem iniciar reações comportamentais para diferentes propósitos. Como em outras estruturas límbicas, a estimulação de diferentes áreas do hipocampo pode levar a diferentes padrões comportamentais, como prazer, raiva, passividade ou excesso de desejo sexual.

Outra característica do hipocampo é que ele pode ficar hiperexcitado. Por exemplo, estímulos elétricos fracos podem causar convulsões epilépticas focais em pequenas áreas dos hipocampos. Elas geralmente persistem por alguns segundos após o término da estimulação, sugerindo que os hipocampos podem emitir sinais prolongados, mesmo sob condições de funcionamento normal. Durante crises epilépticas de origem hipocâmpica, a pessoa pode experimentar diversos efeitos psicomotores, incluindo olfatórios, visuais, auditivos, táteis e outros tipos de alucinações, que não podem ser suprimidas enquanto a convulsão persiste, mesmo que a pessoa não tenha perdido a consciência e saiba que essas alucinações são irreais. Provavelmente, uma das razões para essa hiperexcitabilidade do hipocampo é que ele tem diferente tipo de córtex em relação a qualquer outra parte do prosencéfalo, com apenas três camadas de células nervosas em algumas de suas áreas, em vez das seis camadas, encontradas no neocórtex.

### Papel do Hipocampo no Aprendizado

**Efeito da Remoção Bilateral do Hipocampo — Incapacidade de Aprender.** Porções dos hipocampos foram movidas cirurgicamente em alguns seres humanos para o tratamento da epilepsia. Essas pessoas conseguiam lembrar, de forma satisfatória, a maioria de suas memórias aprendidas ocorridas previamente. Entretanto, elas não conseguem aprender praticamente nenhuma informação nova que seja baseada em simbolismo verbal. De fato, elas em geral não conseguem até mesmo aprender os nomes das pessoas com as quais entram em contato todos os dias. Mesmo que elas possam relembrar, por algum momento, isso desaparece com o decorrer de suas atividades. Então, elas são capazes de memorizar a curto prazo, por segundos até 1 ou 2 minutos, embora sua habilidade de estabelecer memórias que durem mais do que alguns minutos esteja de modo completo ou quase completamente perdida. Esse é o fenômeno chamado *amnésia anterógrada*, discutido no Capítulo 57.

**Funções Teóricas do Hipocampo no Aprendizado.** O hipocampo se originou como parte do córtex olfativo. Em muitos animais inferiores, esse córtex tem papel essencial na determinação de se o animal irá comer determinado alimento, ou se o cheiro de determinado objeto sugere perigo, ou se o odor é convite sexual, tomando então decisões que são de importância de vida ou morte. Muito precoce no desenvolvimento evolutivo do cérebro, o hipocampo, presumivelmente, se tornou mecanismo neuronal importante na tomada de decisões, determinando a importância dos sinais sensoriais que chegavam. Presume-se que uma vez que essa capacidade crítica em tomar decisões tenha sido estabelecida, o restante do cérebro também começou a implicar o

hipocampo na tomada de decisões. Consequentemente, se o hipocampo sinaliza que a informação que chega é importante, essa informação provavelmente será armazenada na memória.

Assim, a pessoa ficará rapidamente habituada aos estímulos indiferentes, mas vai aprender atenciosamente a qualquer experiência sensorial que cause prazer ou dor. Mas, qual é o mecanismo pelo qual isso ocorre? Já foi sugerido que o hipocampo fornece impulso que causa a transformação da memória a curto prazo em memória a longo prazo — isto é, o hipocampo transmite algum sinal ou sinais que parecem fazer com que a mente *repita* a nova informação, até que o armazenamento permanente esteja completo. Qualquer que seja o mecanismo sem o hipocampo, a *consolidação* das memórias a longo prazo dos tipos verbal ou pensamento simbólico é insuficiente ou não ocorre.

## Funções da Amígdala

A amígdala é um complexo de múltiplos pequenos núcleos localizados imediatamente abaixo do córtex cerebral do polo medial anterior de cada lobo temporal. Ela tem conexões bilaterais abundantes com o hipotálamo, bem como com outras áreas do sistema límbico.

Em animais inferiores, a amígdala está envolvida em grau extenso com o estímulo olfativo e suas inter-relações com o cérebro límbico. Realmente, como destacado no Capítulo 53, que uma das principais divisões do trato olfativo termina em porção da amígdala chamada *núcleo corticomedial*, situado imediatamente abaixo do córtex cerebral, na porção piriforme olfativa do lobo temporal. No ser humano, outra porção da amígdala, o *núcleo basolateral*, se desenvolveu muito mais do que a porção olfativa, e desempenha papéis importantes em diversas atividades comportamentais, geralmente não associadas ao estímulo olfativo.

A amígdala recebe sinais neuronais de todas as porções do córtex límbico, bem como do neocórtex dos lobos temporal, parietal e occipital — especialmente das áreas de associação visual e auditiva. Devido a essas múltiplas conexões, a amígdala já foi chamada "janela", pela qual o sistema límbico vê o lugar da pessoa no mundo. Por sua vez, a amígdala transmite sinais (1) de volta para essas mesmas áreas corticais, (2) para o hipocampo, (3) para a área septal, (4) para o tálamo e (5) especialmente para o hipotálamo.

**Efeitos da Estimulação da Amígdala.** Em geral, a estimulação da amígdala pode causar quase todos os mesmos efeitos produzidos pela estimulação do hipotálamo, além de mais outros efeitos. Os efeitos iniciados pela amígdala e, então, finalizados pelo hipotálamo incluem (1) aumento ou diminuição da pressão arterial; (2) aumento ou diminuição da frequência cardíaca; (3) aumento ou diminuição na motilidade e secreção gastrointestinais; (4) defecação ou micção; (5) dilatação pupilar ou, raramente, contração; (6) piloereção; e (7) secreção de diversos hormônios da hipófise anterior, especialmente, as gonadotropinas e o hormônio adrenocorticotrópico.

Além desses efeitos mediados pelo hipotálamo, a estimulação da amígdala também pode causar diversos tipos de movimentos involuntários, que incluem: (1) movimentos tônicos, como levantar a cabeça ou inclinar o corpo; (2) movimentos circulares; (3) ocasionalmente, movimentos clônicos ou rítmicos; e (4) diferentes tipos de movimentos associados ao olfato ou à alimentação, como lamber, mastigar ou deglutir.

Além disso, a estimulação de alguns núcleos amigdaloides pode levar a padrões de raiva, fuga, punição, dor grave e medo, similares aos padrões de raiva produzidos pelo hipotálamo, como descrito antes. A estimulação de outros núcleos amigdaloides pode promover reações de recompensa e prazer. Finalmente, a excitação de ainda outras porções da amígdala pode causar atividades sexuais que incluem ereção, movimentos copulatórios, ejaculação, ovulação, atividade uterina e parto prematuro.

**Efeitos da Ablação Bilateral da Amígdala — Síndrome de Klüver-Bucy.** Quando as partes anteriores dos dois lobos temporais são destruídas no macaco, isto não remove apenas porções do córtex temporal, mas também as amígdalas situadas nessas partes dos lobos temporais. Isso causa mudanças de comportamento referidas como *síndrome de Klüver-Bucy*, que é demonstrada por animal que (1) não tem medo de nada, (2) tem extrema curiosidade sobre tudo, (3) esquece rapidamente, (4) tem a tendência de colocar tudo na boca e, até mesmo, tenta comer objetos sólidos e (5) geralmente tem apetite sexual tão forte que tenta copular com animais imaturos, animais do sexo errado, ou até mesmo com animais de espécies diferentes. Embora lesões semelhantes em seres humanos sejam raras, pessoas com esse problema respondem de modo não muito diferente dos macacos.

**Funções Globais das Amígdalas.** As amígdalas parecem ser áreas de conhecimento comportamental que operam em nível semiconsciente. Elas também projetam para o sistema límbico o estado atual da pessoa a respeito de seu ambiente e de seus pensamentos. Com base nessa informação, acredita-se que a amígdala faz com que a resposta comportamental da pessoa seja adequada para cada ocasião.

## Função do Córtex Límbico

A porção menos entendida do sistema límbico é o anel do córtex cerebral, chamado *córtex límbico*, que fica ao redor das estruturas límbicas subcorticais. Esse córtex funciona como zona de transição pela qual sinais são transmitidos do resto do córtex cerebral para o sistema límbico e também na direção oposta. Portanto, o córtex límbico efetivamente funciona como *área associativa cerebral de controle do comportamento*.

Pela estimulação de diferentes regiões do córtex límbico, não foi possível construir ideia real de suas funções. Entretanto, da mesma forma que para tantas outras porções do sistema límbico essencialmente todos os padrões comportamentais podem ser produzidos pela estimulação de porções específicas do córtex límbico. De forma semelhante, a ablação de algumas áreas corticais límbicas pode causar mudanças persistentes no comportamento do animal, como relatado a seguir.

**Ablação do Córtex Temporal Anterior.** Quando o córtex temporal anterior é movido dos dois lados, as amígdalas quase invariavelmente são também danificadas. Isto foi discutido antes neste capítulo; foi explicado que ocorre a síndrome de Klüver-Bucy. O animal desenvolve especialmente comportamentos consumatórios: ele investiga todo e qualquer objeto, tem desejos sexuais intensos dirigidos a

animais inadequados ou, até mesmo, a objetos inanimados, e perde qualquer medo — e, portanto, também desenvolve docilidade.

**Ablação do Córtex Orbitofrontal Posterior.** A remoção bilateral da porção posterior do córtex orbitofrontal muitas vezes faz com que o animal desenvolva insônia, associada à intranquilidade motora intensa, tornando-se incapaz de ficar quieto e se locomovendo continuamente.

**Ablação dos Giros Cingulados Anteriores e dos Giros Subcalosos.** Os giros cingulados anteriores e os giros subcalosos são as porções do córtex límbico que fazem a comunicação entre o córtex cerebral pré-frontal e as estruturas límbicas subcorticais. A destruição bilateral desses giros libera os centros da raiva, na região septal e no hipotálamo, da influência inibitória pré-frontal. Portanto, o animal pode ficar agressivo e muito mais sujeito a episódios de raiva do que o normal.

**Resumo.** Até informação adicional se tornar disponível, talvez seja melhor constatar que as regiões corticais do sistema límbico ocupam posições associativas intermediárias entre as funções das áreas específicas do córtex cerebral e as funções das estruturas límbicas subcorticais para controlar os padrões comportamentais. Portanto, no córtex temporal anterior, encontram-se especialmente associações comportamentais gustativas e olfativas. Nos giros para-hipocâmpicos, existe tendência de associações auditivas complexas, bem como associações de pensamentos complexos, derivadas da área de Wernicke do lobo temporal posterior. Existem razões para se acreditar que nos córtices cingulado médio e posterior ocorram associações comportamentais sensoriomotoras.

## Referências


Adell A, Celada P, Abellan MT, Artigas F: Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Res Brain Res Rev* 39:154, 2002.

Bechara A, Damasio H, Damasio AR: Role of the amygdala in decision-making. *Ann N Y Acad Sci* 985:356, 2003.

Bird CM, Burgess N: The hippocampus and memory: insights from spatial processing, *Nat Rev Neurosci* 9:182, 2008.

Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, et al: Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory, *Neuron* 62:757, 2009.

Guillery RW: Branching thalamic afferents link action and perception. *J Neurophysiol* 90:539, 2003.

Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, et al: Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity, *Brain Res Rev* 60:214, 2009.

Holland PC, Gallagher M: Amygdala—frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol* 14:148, 2004.

Joels M, Verkuyl JM, Van Riel E: Hippocampal and hypothalamic function after chronic stress. *Ann N Y Acad Sci* 1007:367, 2003.

Jones EG: Synchrony in the interconnected circuitry of the thalamus and cerebral cortex, *Ann N Y Acad Sci* 1157:10, 2009.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

LeDoux JE: Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23:155, 2000.

Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. *News Physiol Sci* 19:22, 2004.

Neves G, Cooke SF, Bliss TV: Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality, *Nat Rev Neurosci* 9:65, 2008.

Pessoa L: On the relationship between emotion and cognition, *Nat Rev Neurosci* 9:148, 2008.

Phelps EA, LeDoux JE: Contribution of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior, *Neuron* 48:175, 2005.

Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S: Stress, memory and the amygdala, *Nat Rev Neurosci* 10:423, 2009.

Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev* 83:803, 2003.

Sara SJ: The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition, *Nat Rev Neurosci* 10:211, 2009.

Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses, *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.

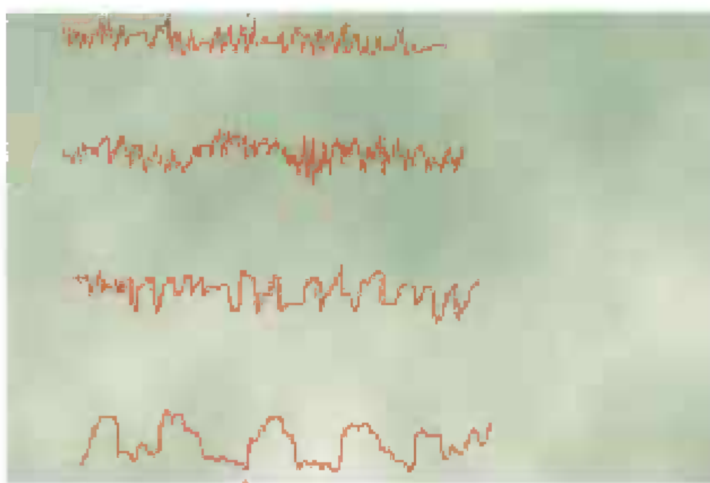
Vann SD, Aggleton JP: The mammillary bodies: two memory systems in one? *Nat Rev Neurosci* 5:35, 2004.

Woods SC, D'Alessio DA: Central control of body weight and appetite, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S37, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 59

# Estados da Atividade Cerebral — Sono, Ondas Cerebrais, Epilepsia, Psicoses



Todos estamos atentos aos diferentes estados da atividade cerebral, incluindo sono, alerta, excitamento extremo e até mesmo diferentes estados de humor, como alegria, depressão e medo. Todos esses estados resultam de diferentes forças ativadoras e inibidoras, geradas usualmente no próprio cérebro. No Capítulo 58, começamos discussão parcial sobre esse assunto, quando descrevemos diferentes sistemas que são capazes de ativar grandes porções do cérebro. Neste capítulo, vamos apresentar breves relatos dos estados específicos da atividade cerebral, começando com o sono.

## Sono

O sono é definido como o estado de inconsciência do qual a pessoa pode ser despertada por estímulo sensorial ou por outro estímulo. Deve ser distinguido do *coma*, que é estado de inconsciência do qual a pessoa não pode ser despertada. Existem múltiplos estágios de sono, do sono muito leve ao sono muito profundo; pesquisadores do sono também dividem o sono em dois tipos, totalmente diferentes que têm diferentes qualidades, como a seguir.

**Dois Tipos de Sono — Sono de Ondas Lentas e com Movimentos Rápidos dos Olhos (REM).** A cada noite, a pessoa percorre estágios de dois tipos de sono, que se alternam um com o outro. Eles são chamados (1) *sono de ondas lentas*, no qual as ondas cerebrais têm grande amplitude e baixa frequência, como discutiremos adiante e (2) *sono com movimentos rápidos dos olhos* (sono REM), no qual os olhos realizam movimentos rápidos, apesar de a pessoa ainda estar dormindo.

A maior parte do sono, durante cada noite, é da variedade de ondas lentas; como por exemplo o sono profundo e restaurador que a pessoa experimenta na primeira hora de sono após ter ficado acordada por muitas horas. O sono REM, por sua vez, ocorre em episódios que ocupam aproximadamente 25% do tempo de sono dos adultos jovens; e cada episódio geralmente recorre a cada 90 minutos. Esse tipo de sono não é restaurador e está em geral associado a sonhos vívidos.

### Sono de Ondas Lentas

A maioria de nós pode entender as características do profundo sono de ondas lentas, lembrando da última vez em que ficamos acordados por mais do que 24 horas, e, então, o sono profundo que ocorreu durante a primeira hora após irmos dormir. Esse sono é excepcionalmente relaxante e está associado às diminuições do tônus vascular periférico e a muitas outras funções vegetativas do corpo. Por exemplo, ocorre diminuição de 10% a 30% da pressão arterial, da frequência respiratória e no metabolismo basal.

Embora o sono de ondas lentas seja chamado de "sono sem sonhos", sonhos e até mesmo pesadelos podem ocorrer durante esse estágio. A diferença entre os sonhos que ocorrem no sono de ondas lentas e os que ocorrem no sono REM é que os do sono REM são associados à maior atividade muscular corporal, e os sonhos do sono de ondas lentas usualmente não são lembrados, pois não ocorre a consolidação dos sonhos na memória.

### Sono REM (Sono Paradoxal, Sono Dessincronizado)

Em noite normal de sono, é comum que episódios de sono REM, durando de 5 a 30 minutos, apareçam em média a cada 90 minutos. Quando a pessoa está extremamente sonolenta, cada episódio de sono REM é curto, e pode até estar ausente. Por sua vez, à medida que a pessoa vai ficando mais descansada, com o passar da noite, a duração dos episódios de sono REM aumenta.

O sono REM tem várias características importantes:

1. É a forma ativa de sono, geralmente associada a sonhos e a movimentos musculares corporais ativos.
2. É mais difícil despertar o indivíduo por estímulo sensorial do que durante o sono de ondas lentas, e as pessoas em geral despertam espontaneamente pela manhã, durante episódio de sono REM.

3. O tônus muscular está excessivamente reduzido, indicando forte inibição das áreas de controle da medula espinhal.
4. Comumente, as frequências cardíaca e respiratória ficam irregulares, o que é característica dos sonhos.
5. Apesar da inibição extrema dos músculos periféricos, movimentos musculares irregulares podem ocorrer. Isso ocorre além dos movimentos rápidos oculares.
6. O encéfalo fica muito ativo no sono REM, e o metabolismo encefálico global pode estar aumentado por até 20%. O eletroencefalograma (EEG) mostra padrão de ondas cerebrais semelhante ao que ocorre durante o estado de vigília. Esse tipo de sono por isso é também chamado *sono paradoxal*, porque é um paradoxo que a pessoa possa ainda estar dormindo, apesar dessa grande atividade encefálica.

Em resumo, o sono REM é o tipo de sono em que o encéfalo está bem ativo. Entretanto, a atividade cerebral não está canalizada para a direção apropriada, de tal forma que a pessoa fique totalmente consciente em relação ao ambiente, e, portanto, a pessoa está na verdade adormecida.

## Teorias Básicas do Sono

**Acredita-se Que o Sono Seja Causado por Processo Inibitório Ativo.** Uma das primeiras teorias sobre o sono postulava que as áreas excitatórias da parte superior do tronco cerebral, *o sistema ativador reticular*, simplesmente se fatigavam durante o dia de vigília, tornando-se em consequência inativas. Essa era a chamada *teoria passiva do sono*. Experimento importante mudou esta visão para a concepção atual de que o *sono é causado por processo inibitório ativo*: descobriu-se que a transecção do tronco cerebral, a nível médio da ponte, cria um cérebro cujo córtex nunca dorme. Em outras palavras, centros localizados abaixo da região médio-pontina do tronco cerebral parecem ser necessários para causar sono pela inibição de outras partes do encéfalo.

## Centros Neuronais, Substâncias Neuro-humorais e Mecanismos que Podem Causar o Sono — Possível Papel Específico para a Serotonina

A estimulação de diversas áreas específicas do encéfalo pode produzir sono, com características quase semelhantes ao sono natural. Algumas dessas áreas são as seguintes:

1. A área de estimulação mais conspícua para causar um sono quase natural compreende os *núcleos da rafe situados na metade inferior da ponte e no bulbo*. Esses núcleos compreendem a fina lâmina de neurônios especializados, situados na linha média. As fibras nervosas desses núcleos se disseminam localmente pela formação reticular do tronco cerebral, dirigindo-se, também, para cima, em direção ao tálamo, ao hipotálamo, à maioria das áreas do sistema límbico e até mesmo ao neocórtex do telencéfalo. Além disso, as fibras se dirigem para baixo, na medula espinhal, terminando nos cornos posteriores, onde podem inibir sinais sensoriais que chegam, incluindo a dor, como discutido no Capítulo 48. Muitas terminações nervosas das fibras desses neurônios da rafe liberam *serotonina*. Quando fármaco que bloqueia a formação de serotonina é administrado ao animal, ele em geral não consegue dormir por vários dias. Dessa forma, admite-se que a serotonina é substância transmissora, associada à produção do sono.
2. A estimulação de algumas áreas no *núcleo do trato solitário* também pode causar sono. Esse núcleo é a terminação no bulbo e na ponte para onde se projetam os sinais provenientes das informações sensoriais viscerais, que chegam pelos nervos vago e glossofaríngeo.
3. O sono pode ser promovido por estimulação de diversas regiões no diencéfalo, incluindo (1) a parte rostral do hipotálamo, principalmente a área supraquiasmática e (2) área ocasional nos núcleos talâmicos de projeção difusa.

**Lesões em Centros Promotores de Sono Podem Causar Vigília Intensa.** Lesões discretas nos *núcleos da rafe* levam a elevado estado de insônia. Isso também é verdade para as lesões bilaterais na *área supraquiasmática medial rostral, no hipotálamo anterior*. Em ambos os casos, os núcleos reticulares excitatórios do mesencéfalo e da parte superior da ponte parecem ser liberados de sua inibição, causando assim estado de vigília intensa. De fato, esse estado de vigília intensa é tal que, algumas vezes, pode provocar a morte do animal por exaustão.

**Outras Substâncias Transmissoras Possivelmente Relacionadas ao Sono.** Experimentos mostraram que o líquido cefalorraquidiano, bem como o sangue e a urina de animais que foram mantidos acordados por diversos dias, contém substância ou substâncias que podem causar sono, se injetadas no sistema ventricular cerebral de outro animal. Uma das possíveis substâncias que foram identificadas é o *peptídeo muramil*, substância de baixo peso molecular que se acumula no líquido cefalorraquidiano e na urina, em animais mantidos acordados por diversos dias. Quando apenas microgramas dessa substância indutora de sono são injetados no terceiro ventrículo, o sono, quase natural, ocorre em alguns minutos e o animal pode permanecer adormecido por várias horas. Outra substância com efeitos semelhantes de causar sono é um nonapeptídeo isolado do sangue de animais adormecidos. E ainda, um terceiro fator do sono, ainda não identificado a nível molecular, já foi isolado dos tecidos neuronais do tronco cerebral de animais mantidos acordados por dias. É possível que a vigília prolongada possa causar acúmulo progressivo de fator ou fatores de sono, no tronco cerebral ou no líquido cefalorraquidiano, capaz de induzir o sono.

**Possíveis Causas do Sono REM.** A razão pela qual o sono de ondas lentas é interrompido periodicamente pelo

sono REM ainda não é compreendida. Entretanto, fármacos que mimetizam a ação da acetilcolina aumentam a ocorrência de sono REM. Consequentemente, já foi postulado que os grandes neurônios secretores de acetilcolina na formação reticular da porção superior do tronco cerebral podem, por suas extensas fibras eferentes, ativar muitas partes do cérebro. Isso teoricamente poderia levar à atividade excessiva que ocorre, em certas regiões cerebrais, durante o sono REM, mesmo que os sinais não sejam canalizados apropriadamente no cérebro para causar o estado de alerta consciente, que é característico da vigília.

## Ciclagem Entre os Estados de Sono e de Vigília

As discussões precedentes meramente identificaram as áreas neuronais, transmissores e mecanismos relacionados ao sono. Ainda não se explicou a operação cíclica e recíproca do ciclo sono-vigília. Ainda não existe explicação definitiva; entretanto, podemos sugerir o possível seguinte mecanismo para a causa do ciclo sono-vigília.

Quando o centro do sono *não* está ativado, os núcleos mesencefálico e reticular pontino superior ativador são liberados de sua inibição, o que permite que os núcleos reticulares ativadores fiquem espontaneamente ativos. Isso, por sua vez, excita tanto o córtex cerebral, como o sistema nervoso periférico e ambos mandam inúmeros sinais de *feedback positivo* de volta para o mesmo núcleo reticular ativador para ativá-lo ainda mais. Consequentemente, após o início do estado de vigília, ele tem tendência natural de se manter por si só, devido a essa atividade de *feedback* positivo.

Então, após o cérebro permanecer ativado por muitas horas, mesmo os neurônios do sistema ativador presumivelmente ficam fatigados. Consequentemente, o ciclo de *feedback* positivo entre o núcleo reticular mesencefálico e o córtex desaparece e os efeitos promotores do sono, dos centros de sono, tomam conta, levando à transição rápida da vigília de volta para o sono.

Essa teoria geral poderia explicar a rápida transição de sono para vigília e da vigília para o sono. Ela também poderia explicar o despertar, a insônia que ocorre quando a mente da pessoa fica cheia de pensamentos perturbadores e o alerta que é produzido por atividade física corporal.

## Funções Fisiológicas do Sono Ainda não São Conhecidas

Existem poucas dúvidas de que o sono tenha funções importantes. Ele existe em todos os mamíferos e, após privação total, em geral ocorre período de sono de "atualização" ou de "rebote"; após privação seletiva de sono REM ou do sono de ondas lentas, não há rebote seletivo desses estágios específicos do sono. Até mesmo restrições moderadas de sono por alguns dias podem degradar o desempenho cognitivo e físico, a produtividade global e a saúde da pessoa. O papel essencial do sono na homeostasia talvez seja mais vividamente demonstrado pelo fato de que ratos com privação de sono por 2 ou 3 semanas podem de fato morrer. Apesar da importância óbvia do sono, nosso entendimento do motivo pelo qual o sono é parte tão essencial da vida ainda é limitado.

O sono causa dois tipos principais de efeitos fisiológicos: primeiro, efeitos no próprio sistema nervoso, e, segundo, efeitos em outros sistemas funcionais do corpo. Os efeitos no sistema nervoso parecem ser, de longe, os mais importantes, porque qualquer pessoa que não tem a medula espinhal seccionada a nível cervical (e, portanto, não tem mais o ciclo de sono-vigília abaixo da transecção) não apresenta efeitos danosos no corpo, abaixo do nível da transecção, que possam ser atribuídos diretamente ao ciclo de sono-vigília.

A falta de sono certamente afeta as funções do sistema nervoso central. A vigília prolongada está em geral associada ao funcionamento anormal do processo do pensamento e, algumas vezes, pode causar atividades comportamentais anormais. Estamos todos familiarizados com o aumento da lentidão dos pensamentos que ocorre no final de um dia de vigília prolongada, e além disso a pessoa pode ficar irritável ou até psicótica após vigília forçada. Portanto, podemos assumir que o sono restaura, de muitas formas, tanto os níveis normais da atividade cerebral, como o "balanço" normal entre as diferentes funções do sistema nervoso central. Isto pode ser comparado à "zeragem" de computadores analógicos eletrônicos após o uso prolongado, pois computadores desse tipo gradualmente perdem sua "linha de base" de operação; é razoável assumir que o mesmo efeito ocorra no sistema nervoso central porque o uso excessivo de algumas das áreas cerebrais, durante a vigília, poderia facilmente provocar um distúrbio do contrabalanceamento em relação ao restante do sistema nervoso.

Várias funções foram postuladas ao sono, incluindo (1) maturação neural, (2) facilitação do aprendizado e da memória, (3) cognição e (4) conservação de energia metabólica. Existe alguma evidência para cada uma dessas funções, assim como os propósitos fisiológicos do sono, mas as evidências que apoiam cada uma dessas ideias têm sido contestadas. Podemos postular que o *principal valor do sono é o de restaurar o balanço natural entre os centros neuronais*. As funções fisiológicas específicas do sono, no entanto, permanecem sendo misteriosas e são objeto de muitas pesquisas.

**Ondas Cerebrais**

Os registros elétricos na superfície do cérebro ou mesmo na superfície externa da cabeça demonstram que existe atividade elétrica contínua no cérebro. Tanto a intensidade quanto os padrões dessa atividade elétrica são determinados pelos níveis de excitação de diferentes partes do sistema nervoso central resultantes do *sono*, da *vigília* ou das doenças cerebrais, como *epilepsia* ou até mesmo *psicoses*. As ondulações nos potenciais elétricos registrados, mostrados na Figura 59-1, são chamadas *ondas cerebrais*, e todo o registro é chamado EEG (eletroencefalograma).

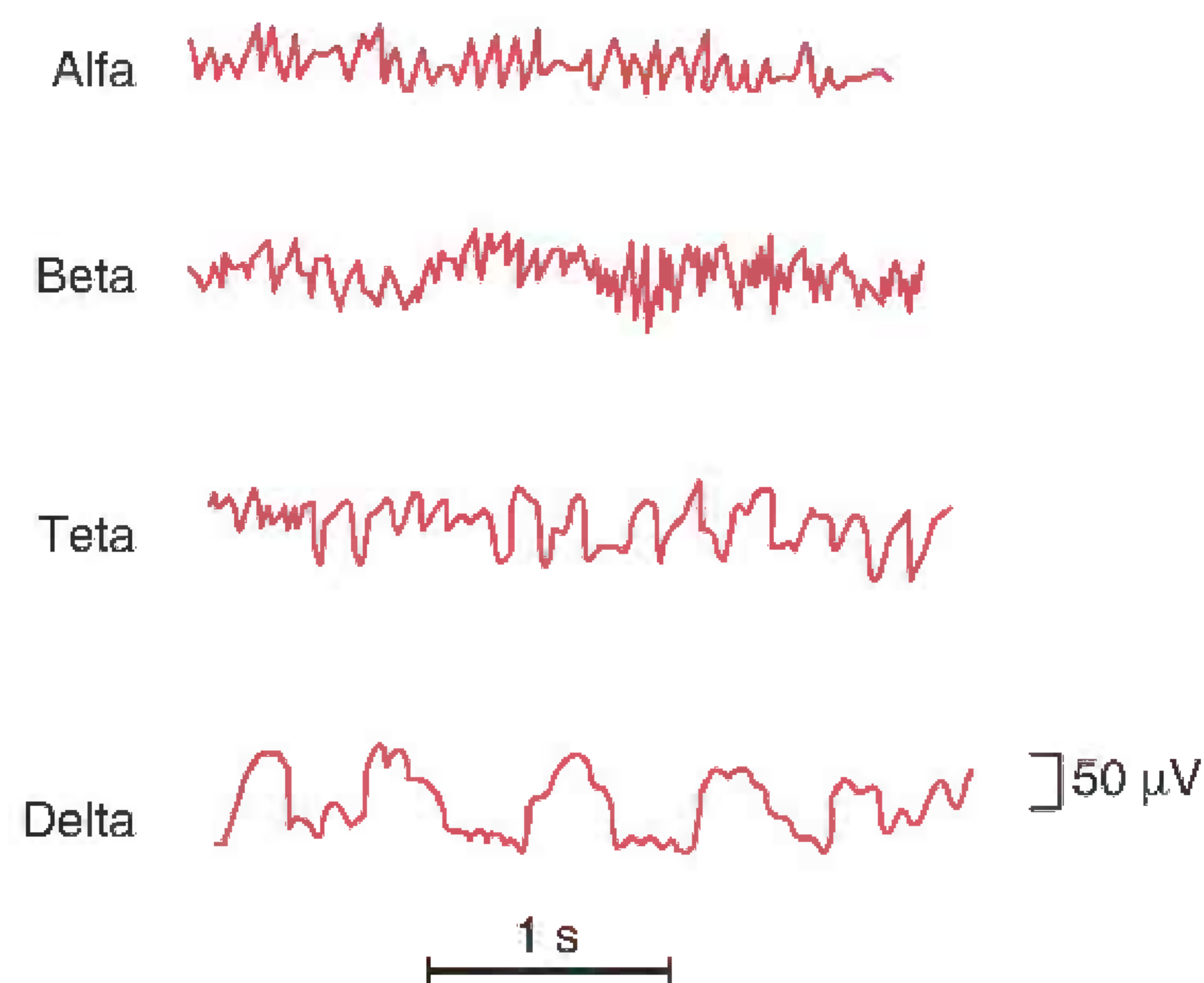



**Figura 59-1** Diferentes tipos de *ondas cerebrais* no eletroencefalograma normal.




**Figura 59-2** Substituição do ritmo *alfa* por ritmo beta assincrônico e de baixa voltagem quando os olhos são abertos.

As intensidades das ondas cerebrais medidas da superfície do couro cabeludo variam de 0 a 200 microvolts, e a frequência varia de uma vez a cada poucos segundos até 50 ou mais por segundo. O caráter das ondas é dependente do grau de atividade nas respectivas partes do córtex cerebral, e as ondas mudam significativamente entre os estados de vigília, sono e coma.

Na maior parte do tempo, as ondas cerebrais são irregulares e nenhum padrão específico pode ser discernido no EEG. Em outros momentos, padrões específicos podem ocorrer, alguns dos quais são característicos de anormalidades neurológicas, como a epilepsia, discutida adiante.

Em pessoas saudáveis, a maioria das ondas no EEG pode ser classificada em *ondas alfa, beta, teta* e *delta*, de acordo com o que é mostrado na Figura 59-1.

As *ondas alfa* são ondas rítmicas que ocorrem, com frequências entre oito e 13 ciclos por segundo, sendo encontradas nos EEGs de quase todos os adultos normais quando eles estão acordados e no estado de calma e atividade cerebral em repouso. Essas ondas são mais intensas na região occipital, mas também podem ser registradas nas regiões frontal e parietal do crânio. Sua voltagem em geral é de 50 microvolts. Durante o sono profundo, as ondas alfa desaparecem.

Quando a atenção da pessoa vígil é direcionada para algum tipo de atividade mental específica, as ondas alfa são substituídas por *ondas beta* assincrônicas, de alta frequência, mas baixa voltagem. A Figura 59-2 mostra o efeito nas ondas alfa da simples abertura dos olhos na luz e depois do seu fechamento. Note que as sensações visuais levam à interrupção imediata das ondas alfa que são substituídas pelas ondas beta assincrônicas de baixa voltagem.

As *ondas beta* ocorrem com frequência maior que 14 ciclos por segundo, podendo chegar até a 80 ciclos por segundo. São registradas principalmente nas regiões parietal e frontal, durante a ativação específica dessas regiões cerebrais.

As *ondas teta* têm frequência entre quatro e sete ciclos por segundo. Elas ocorrem normalmente nas regiões parietal e temporal em crianças, mas também ocorrem durante o estresse emocional em alguns adultos, particularmente durante desapontamento e frustração. As ondas teta também ocorrem em muitos distúrbios cerebrais, em geral nos estados cerebrais degenerativos.

As *ondas delta* incluem todas as ondas do EEG com frequências menores do que 3,5 ciclos por segundo e, em geral, têm voltagens duas a quatro vezes maiores do que a maioria dos outros tipos de ondas cerebrais. Elas ocorrem durante o sono profundo, na infância e na doença cerebral orgânica grave. Também ocorrem no córtex de animais que sofreram transecções subcorticais, separando o córtex cerebral do tálamo. Portanto, as ondas delta podem ocorrer de modo estrito no córtex, independentemente das atividades nas regiões mais inferiores do encéfalo.

### Origem das Ondas Cerebrais

A descarga de um só neurônio ou fibra nervosa no sistema nervoso nunca poderia ser medida na superfície do couro cabeludo. Em vez disso, muitos milhares, ou até mesmo milhões de neurônios ou fibras nervosas *devem disparar sincronicamente*; e apenas assim os potenciais dos neurônios individuais ou fibras se somariam, o suficiente para serem registrados por todo o caminho através do crânio. Dessa forma, a intensidade das ondas cerebrais registradas externamente é determinada em sua maioria pelo número de neurônios e fibras que disparam, *sincronicamente*, um com os outros, e não pelo nível total de atividade elétrica no cérebro. De fato, fortes sinais neurais *não sincronizados* em geral se anulam uns aos outros quando do registro das ondas cerebrais, por causa das suas polaridades opostas. Isso está demonstrado na Figura 59-2: quando os olhos estão fechados, a descarga sincronizada de muitos neurônios no córtex cerebral com frequência de aproximadamente 12 por segundo leva então às *ondas alfa*; quando os olhos são abertos, a atividade neural aumenta bastante, no entanto, a sincronização dos sinais fica tão diminuída (a dessincronização aumenta) que as ondas cerebrais se anulam. O efeito resultante mostra ondas de voltagem baixas e de frequência em geral alta mas irregular, as *ondas beta*.

**Origem das Ondas Alfa.** As ondas alfa *não* ocorrem no córtex cerebral, sem conexões corticais com o tálamo. Por outro lado, a estimulação da camada inespecífica do *núcleo reticular*, em torno do tálamo ou, em núcleos "difusos" profundos no tálamo, em geral inicia as ondas elétricas, no sistema talamocortical, na frequência entre oito e 13 por segundo, que é a frequência natural das ondas alfa. Portanto, acredita-se que as ondas alfa resultem das oscilações espontâneas do *feedback*, nesse sistema talamocortical difuso, possivelmente incluindo o sistema ativador reticular no tronco cerebral. Essas oscilações presumivelmente causam tanto a periodicidade das ondas alfa como a ativação sincronizada de, literalmente, milhões de neurônios corticais durante cada onda.

**Origem das Ondas Delta.** O corte transversal de tratos de fibras do tálamo para o córtex cerebral que bloqueia a ativação talâmica do córtex e, desse modo, elimina as ondas alfa, não bloqueia as ondas delta no córtex. Isso indica que alguns dos mecanismos sincronizadores podem ocorrer no sistema neuronal cortical por si — principalmente, independente das estruturas subcorticais — para causar as ondas delta.

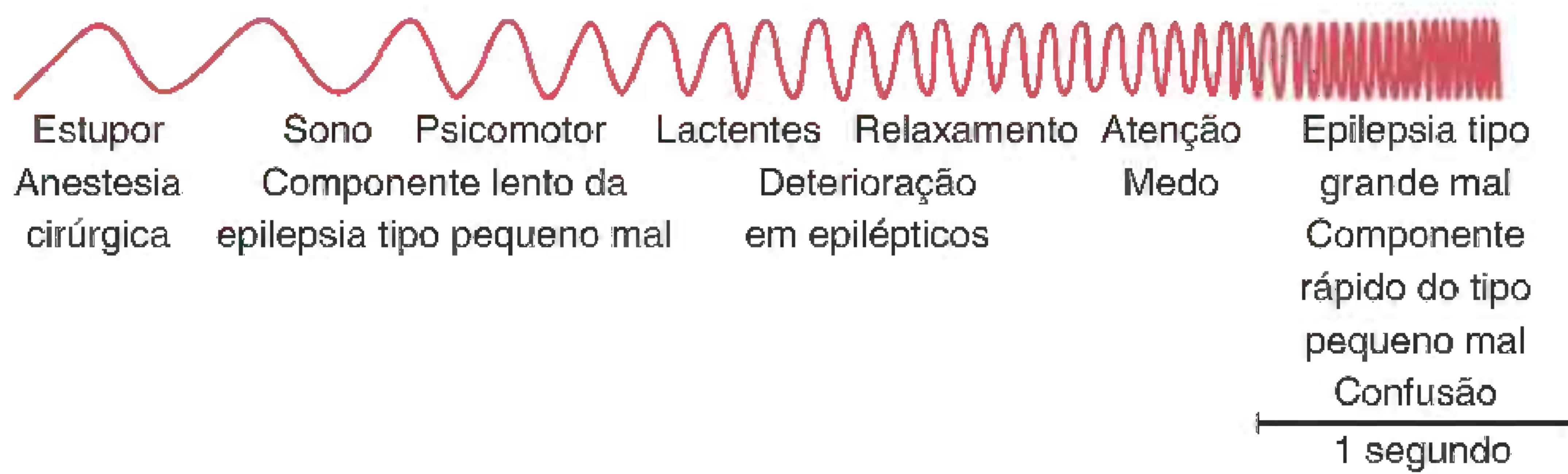



**Figura 59-3** Efeitos dos diferentes graus da atividade cerebral sobre o ritmo básico do eletroencefalograma. (Redesenhada de Gibbs FA, Gibbs EL: Atlas of Electroencephalography, 2nd ed, Vol I: Methodology and Controls.® 1974. Publicado com permissão de Prentice-Hall, Inc., Upper Saddle River, NJ.)

As ondas delta também ocorrem durante o sono profundo de ondas lentas; isto sugere que o córtex seja então liberado das influências ativadoras do tálamo e de outros centros mais inferiores.

### O Efeito de Diferentes Níveis de Atividade Cerebral na Frequência do EEG

Existe correlação geral entre os níveis da atividade cerebral e a frequência média do ritmo do EEG; a frequência média aumenta progressivamente com maiores graus de atividade. Isso está demonstrado na Figura 59-3, que mostra a existência das ondas delta no estupor, anestesia cirúrgica e sono profundo; as ondas teta em estados psicomotores e em crianças; ondas alfa durante estados relaxados; e ondas beta, durante períodos de intensa atividade mental. *Durante os períodos de atividade mental, as ondas em geral se tornam assincrônicas mais do que sincrônicas, e assim a voltagem cai consideravelmente apesar do aumento significativo da atividade cortical*, como mostrado na Figura 59-2.

### Mudanças no EEG nos Diferentes Estágios de Vigília e Sono

A Figura 59-4 mostra padrões de EEG de pessoa em diferentes estágios de vigília e sono. O estágio de vigília, com alerta, é caracterizado por *ondas beta* de alta frequência, enquanto a vigília relaxada está associada às *ondas alfa,* como mostrado no primeiro dos dois EEGs dessa figura.

O sono de ondas lentas é dividido em quatro estágios. No primeiro estágio, o estágio de sono leve, a voltagem das ondas do EEG fica baixa. Isso é interrompido pelos chamados "*fusos de sono*" (*i. e.,* surtos em forma de fusos de ondas alfa, com ocorrência periódica). Nos estágios 2, 3 e 4 do sono de ondas lentas, a frequência das ondas do EEG diminui, até chegar à frequência de apenas uma a três ondas por segundo no estágio 4; essas são as *ondas delta*.

Por fim, o registro inferior na Figura 59-4 mostra o EEG durante o sono REM. É em geral difícil fazer a diferença entre esse tipo de padrão de onda cerebral e de pessoa acordada, ativa. As ondas são irregulares e de alta frequência, o que é normalmente sugestivo de atividade nervosa dessincronizada como a encontrada no estado de vigília. Portanto, o sono REM é frequentemente chamado *sono dessincronizado*, porque não existe sincronia da atividade, apesar da atividade cerebral significativa.

## Epilepsia

A epilepsia (também chamada "estado convulsivo") é caracterizada por atividade excessiva *descontrolada* de qualquer parte ou de todo o sistema nervoso central. Pessoa que é predisposta à epilepsia tem ataques, quando o nível basal de excitabilidade do sistema nervoso central (ou da parte que é suscetível ao estado epiléptico) se eleva acima de certo limiar crítico. À medida que o grau de excitabilidade é mantido abaixo desse limiar, nenhum ataque ocorre.

A epilepsia pode ser classificada em três grandes tipos: *epilepsia tipo grande mal*, *epilepsia tipo pequeno mal* e *epilepsia focal*.

### Epilepsia Tipo Grande Mal

A epilepsia tipo grande mal é caracterizada por descargas neuronais extremas em todas as áreas do encéfalo — no córtex cerebral, nas partes profundas do prosencéfalo e até mesmo no tronco cerebral. Além disso, descargas transmitidas para toda a medula espinhal, algumas vezes, causam *convulsões tônicas* generalizadas de todo o corpo, seguidas, ao fim do ataque, pela alternação entre contrações musculares espasmódicas e tônicas, a chamada *convulsão tônico-clônica*. Em geral, a pessoa morde ou "engole" sua língua e tem dificuldade de respirar, algumas vezes podendo levar à cianose. Além disso, sinais transmitidos do sistema nervoso central para as vísceras frequentemente causam micção e defecação.

As convulsões tipo grande mal duram de alguns segundos até 3 a 4 minutos. É também caracterizada por *depressão pós-convulsão* de todo o sistema nervoso; a pessoa permanece em estupor, por alguns minutos, após o término da convulsão e, então, permanece extremamente fatigada e adormecida por horas após.

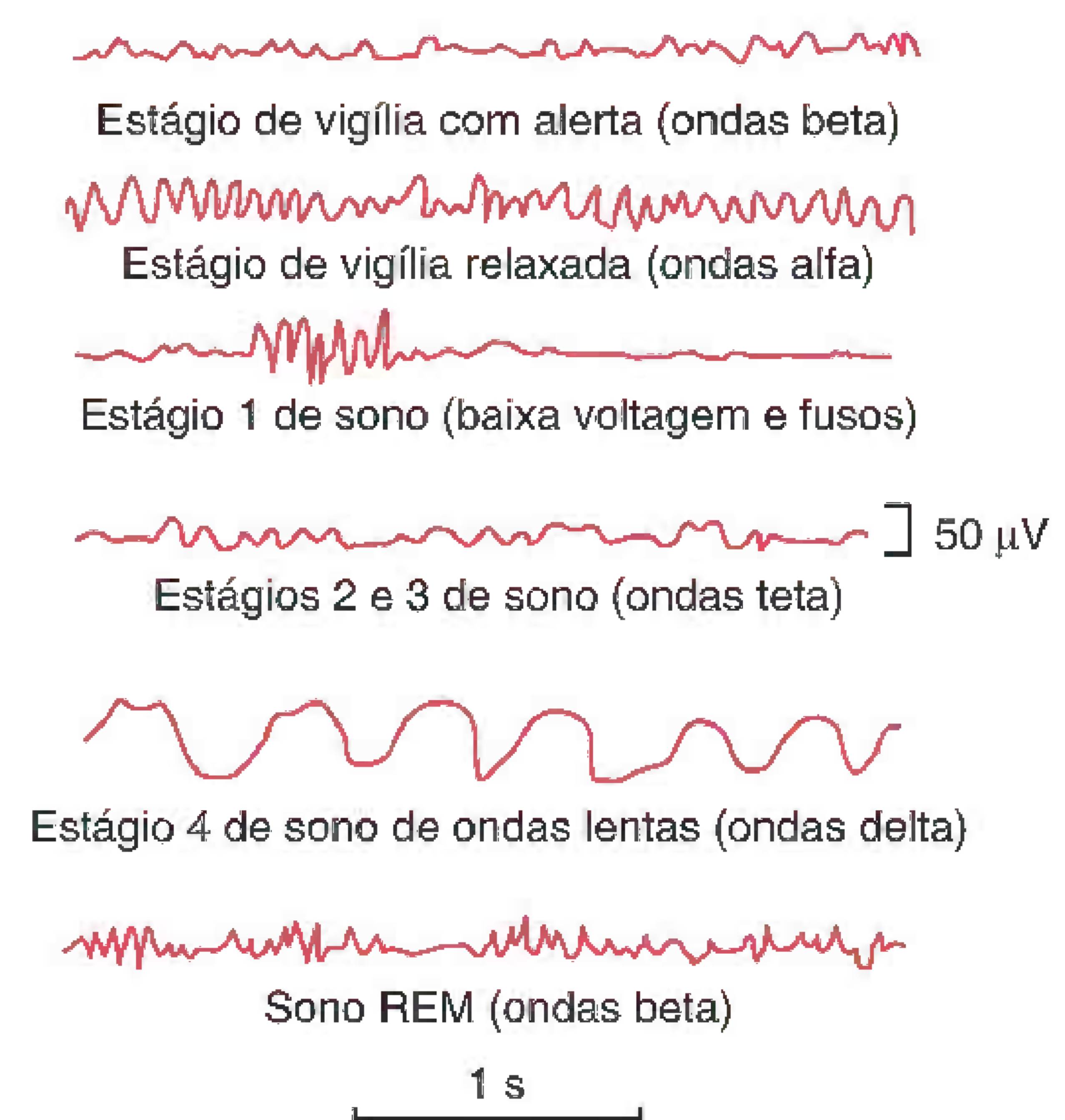



**Figura 59-4** Variações progressivas nas características das ondas cerebrais, durante os diferentes estágios de vigília e sono.

O registro superior da Figura 59-5 mostra um EEG típico de praticamente qualquer região do córtex durante a fase tônica de ataque tipo grande mal. Ela demonstra que descargas de alta voltagem e alta frequência ocorrem por todo o córtex. Além disso, o mesmo tipo de descarga ocorre em ambos os lados do cérebro ao mesmo tempo, demonstrando que os circuitos neuronais anormais responsáveis pelo ataque envolvem de modo intenso as regiões basais do cérebro que coordenam simultaneamente os dois lados do prosencéfalo.

Em animais de laboratório e até mesmo em seres humanos, ataques tipo grande mal podem ser iniciados pela administração de estimulantes neuronais, como o fármaco pentilenotetrazol. Podem ser também causados por hipoglicemia por insulina ou pela passagem de corrente elétrica alternada diretamente pelo cérebro. Registros elétricos do tálamo, bem como da formação reticular do tronco cerebral, durante ataques tipo grande mal, mostram atividade de alta voltagem típica dessas duas áreas, similar à que foi medida no córtex cerebral. Portanto, o ataque tipo grande mal presumivelmente envolve não apenas ativação anormal do tálamo e do córtex cerebral, mas também ativação anormal das porções subtalâmicas do tronco cerebral, do próprio sistema de ativação cerebral.

**O Que Inicia o Ataque Tipo Grande Mal?** A maioria das pessoas com ataques tipo grande mal tem predisposição hereditária para epilepsia, predisposição que ocorre em aproximadamente uma a cada 50 a 100 pessoas. Em tais pessoas, fatores que podem aumentar a excitabilidade do circuito "epileptogênico" anormal o suficiente para precipitar os ataques incluem (1) estímulo emocional forte, (2) alcalose causada pelo aumento da frequência respiratória, (3) fármacos, (4) febre e (5) barulhos altos ou luzes piscantes.

Mesmo que a pessoa não seja geneticamente predisposta, certos tipos de lesões traumáticas em quase qualquer parte do cérebro podem causar excesso de excitabilidade local, em determinadas áreas neurais, como discutimos adiante; essas áreas também algumas vezes transmitem sinais para os sistemas de ativação do cérebro, para produzir convulsões tipo grande mal.

**O Que Interrompe um Ataque Tipo Grande Mal?** Acredita-se que a causa da superatividade neuronal extrema, durante ataque tipo grande mal, seja a maciça ativação simultânea de muitas vias neuronais reverberantes através do cérebro. Presumivelmente, o principal fator responsável pela interrupção do ataque, após alguns minutos, é a *fadiga neuronal*. O segundo fator é provavelmente a *inibição ativa* por neurônios inibitórios, que podem ter sido ativados pelo ataque.

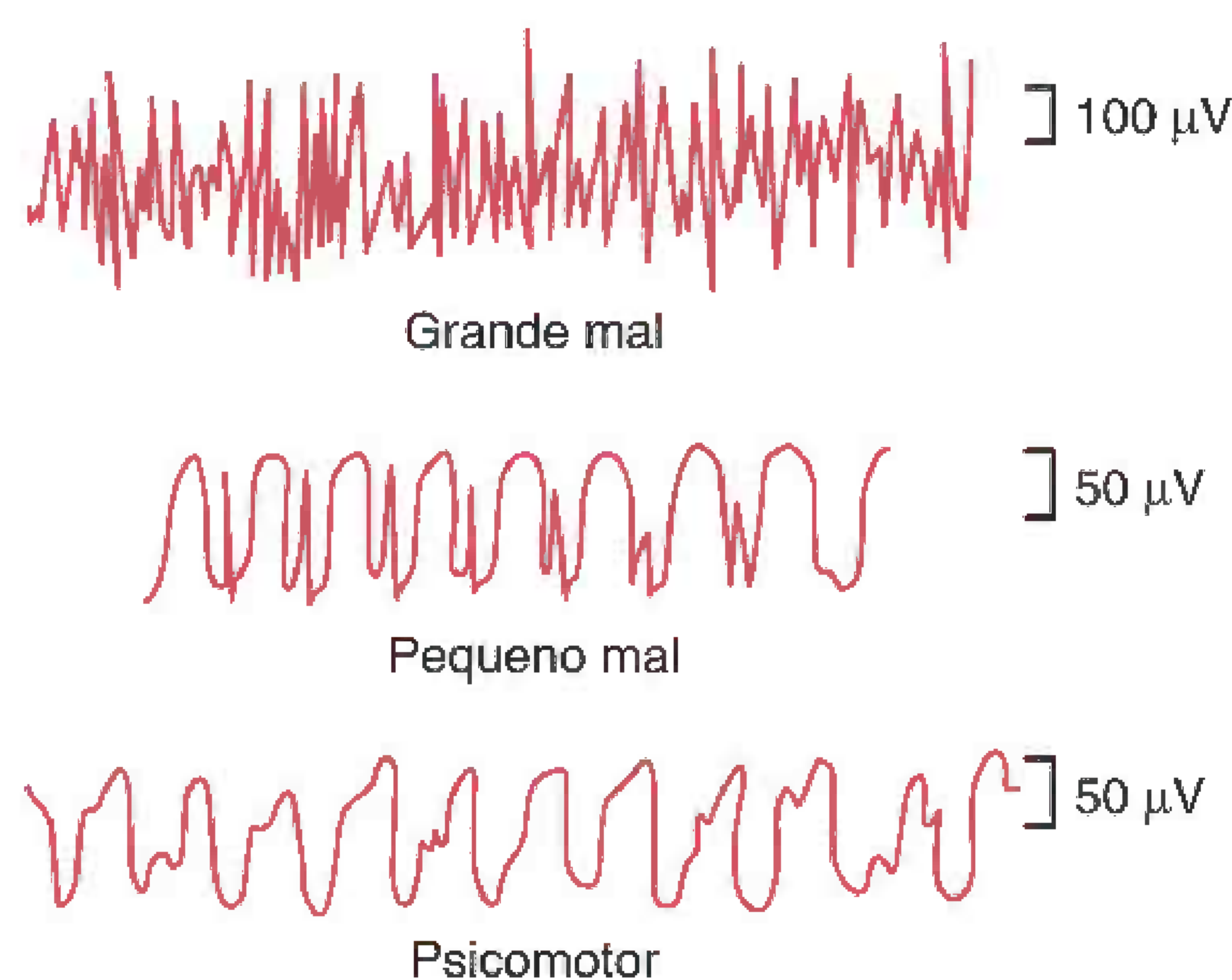



**Figura 59-5** Eletroencefalograma em diferentes tipos de epilepsia.

### Epilepsia Tipo Pequeno Mal

A epilepsia tipo pequeno mal quase certamente envolve o sistema ativador cerebral talamocortical. Ela é geralmente caracterizada por 3 a 30 segundos de inconsciência (ou consciência diminuída) durante os quais a pessoa apresenta contrações bruscas dos músculos em geral na região da cabeça, de modo especial piscar dos olhos; isso é seguido pelo retorno da consciência e às atividades prévias. Essa sequência completa é chamada *síndrome de ausência* ou epilepsia de ausência. Os pacientes podem ter um desses ataques em muitos meses ou mais raramente podem ter diversas séries de ataques, um após o outro. O curso usual é que os ataques tipo pequeno mal surjam primeiro na infância tardia, desaparecendo por volta dos 30 anos de idade. Em algumas ocasiões, ataque epiléptico tipo pequeno mal iniciará ataques tipo grande mal.

O padrão de ondas cerebrais na epilepsia tipo pequeno mal é demonstrado pelo registro do meio da Figura 59-5, que é caracterizado por *padrão de ponta-onda*. O padrão de atividade ponta-onda pode ser registrado por quase todo o córtex cerebral, mostrando que as convulsões envolvem muito ou quase todo o sistema ativador talamocortical do cérebro. De fato, estudos em animais sugerem que resulte da oscilação entre (1) neurônios reticulares talâmicos inibitórios (que são neurônios *inibitórios*, produtores de ácido gama-aminobutírico [GABA]) e (2) neurônios *excitatórios* talamocorticais e corticotalâmicos.

### Epilepsia Focal

A epilepsia focal pode envolver quase qualquer parte do encéfalo, de regiões localizadas do córtex cerebral a estruturas profundas do prosencéfalo e do tronco cerebral. Mais frequentemente, a epilepsia focal resulta de algumas lesões orgânicas localizadas ou anormalidades funcionais como (1) tecido cicatricial no cérebro que envolve o tecido neuronal adjacente, (2) tumor que comprime uma área do cérebro, (3) área de tecido cerebral destruído e (4) anormalidade congênita dos circuitos.

Lesões como essas podem promover descargas extremamente rápidas nos neurônios locais; quando a frequência da descarga aumenta além de várias centenas por segundo, ondas sincronizadas começam a se disseminar para as regiões corticais adjacentes. Essas ondas presumivelmente resultam de *circuitos locais reverberantes* que, de forma gradual, recrutam áreas adjacentes do córtex, na zona de descarga epiléptica. O processo se dissemina para áreas adjacentes com velocidade tão lenta quanto poucos milímetros por minuto a tão rápida quanto diversos centímetros por segundo. Quando essa onda de excitação se dissemina para o córtex motor, ela causa progressiva "marcha" de contrações musculares pelo lado oposto do corpo, começando caracteristicamente na região da boca e marchando de forma progressiva, para baixo, para as pernas, mas, em alguns casos, marchando para a direção oposta. Isso é chamado *epilepsia jacksoniana*.

O ataque epiléptico focal pode permanecer confinado a uma só área do cérebro, mas em muitos casos os fortes sinais do córtex em convulsão excitam a porção mesencefálica do sistema ativador cerebral, de tal forma que ataque epiléptico tipo grande mal pode ser produzido.

Outro tipo de epilepsia focal é a chamada *convulsão psicomotora* que pode causar (1) curto período de amnésia; (2) ataque anormal de raiva; (3) ansiedade súbita, desconforto ou medo; e/ou (4) momentos de fala incoerente ou resmungos de frases estereotipadas. Algumas vezes, a pessoa não consegue lembrar de suas atividades durante o ataque, mas outras vezes ela está consciente de tudo o que está fazendo, mas é incapaz de se controlar. Ataques desse tipo frequentemente envolvem parte da porção límbica do cérebro, como o hipocampo, a amígdala, a área septal e/ou porções do córtex temporal.

O registro mais inferior na Figura 59-5 mostra EEG típico durante convulsão psicomotora, mostrando uma onda retangular de baixa frequência entre dois e quatro por segundo e ocasionalmente ondas superimpostas de 14 por segundo.

**Excisão Cirúrgica de Foco Epiléptico Pode Evitar Convulsões.** O EEG pode ser usado para localizar ondas de disparos anormais que se originam em áreas de doença cerebral orgânica que predispõem a ataques epilépticos focais. Uma vez identificados esses locais, a excisão cirúrgica do foco frequentemente evita futuros ataques.

## Comportamento Psicótico e Demência — Papéis de Sistemas Neurotransmissores Específicos

Estudos clínicos de pacientes, com diferentes psicoses ou diferentes tipos de demência, sugeriram que muitas dessas condições resultam de uma função diminuída dos neurônios que liberam neurotransmissor específico. O uso de fármacos apropriados para contra-atacar a perda do respectivo neurotransmissor foi bem-sucedido no tratamento de alguns pacientes.

No Capítulo 56, discutimos a causa da doença de Parkinson. Essa doença resulta da perda de neurônios na substância negra, cujas terminações nervosas liberam *dopamina* no núcleo caudado e putâmen. Também, no Capítulo 56, destacou-se que na doença de Huntington a perda dos neurônios secretores de GABA e de acetilcolina está associada a *padrões motores anormais específicos* mais *demência*, que ocorrem no mesmo paciente.

### Depressão e Psicose Maníaco-depressiva — Atividade Diminuída dos Sistemas de Neurotransmissores Envolvendo a Norepinefrina e a Serotonina

Muitas evidências foram acumuladas, sugerindo que a *psicose de depressão mental* que ocorre em cerca de 8 milhões de pessoas, nos Estados Unidos, poderia ser causada pela *produção diminuída, no cérebro, de norepinefrina ou serotonina, ou de ambas.* (Novas evidências implicaram, ainda, outros neurotransmissores.) Pacientes deprimidos experienciam sintomas de tristeza, pesar, desespero e miséria. Além disso, muitas vezes, perdem o apetite e o desejo sexual e têm insônia grave. Muitas vezes, associadas a estes sintomas, ocorre estado de agitação psicomotora apesar da depressão.

Números moderados de *neurônios secretores de norepinefrina* se situam no tronco cerebral especialmente no *locus ceruleus*. Esses neurônios enviam fibras, que ascendem em direção a muitas partes do sistema límbico, do tálamo e do córtex cerebral. Muitos *neurônios produtores de serotonina*, situados nos *núcleos da linha média da rafe*, na região inferior da ponte e do bulbo, também enviam fibras para muitas áreas do sistema límbico e para algumas outras áreas do encéfalo.

A principal razão para se acreditar que a depressão poderia ser causada pela atividade diminuída dos neurônios secretores de norepinefrina e serotonina é que fármacos que bloqueiam a secreção dessas substâncias, como a reserpina, frequentemente causam depressão. Por sua vez, cerca de 70% dos pacientes deprimidos podem ser tratados efetivamente com fármacos que aumentam os efeitos excitatórios da norepinefrina e da serotonina, nos terminais nervosos — por exemplo, (1) *inibidores da monoamina oxidase*, que bloqueiam a degradação da norepinefrina e da serotonina, uma vez formadas; e (2) *antidepressivos tricíclicos*, tais como *imipramina* e *amitriptilina*, que bloqueiam a recaptação da norepinefrina e da serotonina pelos terminais nervosos de forma que esses transmissores permanecem ativos por mais tempo, depois de liberados.

A depressão mental pode ser tratada por terapia eletroconvulsiva — em geral, chamada "eletrochoque". Nessa terapia, corrente elétrica é feita através do encéfalo para causar convulsões generalizadas semelhantes às de ataque epiléptico. Mostrou-se que isso aumenta a atividade da norepinefrina.

Alguns pacientes, com depressão mental, alternam entre depressão e mania, o que se chama *transtorno bipolar* ou *psicose maníaco-depressiva*, e poucos pacientes apresentam apenas mania, sem os episódios de depressão. Fármacos que diminuem a formação ou a ação de norepinefrina ou da serotonina, tais como compostos de lítio, podem ser efetivos no tratamento da fase maníaca dessa condição.

Imagina-se que os sistemas de norepinefrina e de serotonina normalmente comandem as áreas límbicas do cérebro para aumentar a sensação de bem-estar da pessoa, para criar felicidade, alegria, bom apetite, desejo sexual adequado e balanço psicomotor — ainda que o excesso dessa ativação possa provocar o estado de mania. O fato de que os centros de prazer e de recompensa do hipotálamo e das áreas circunjacentes recebem grandes números de terminais nervosos dos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos dá suporte a esse conceito.

## Esquizofrenia — Função Possivelmente Exagerada de Parte do Sistema Dopaminérgico

Existem várias formas de esquizofrenia. Um dos tipos mais comuns é observado na pessoa que ouve vozes e tem ilusões de grandeza, medo intenso ou outros tipos de sensações que são irreais. Muitos esquizofrênicos são muito paranoicos, sentindo-se perseguidos por fontes externas. Podem desenvolver fala incoerente, dissociação de ideias e sequências anormais de pensamento, e são muitas vezes retraídos, às vezes com postura anormal e até rigidez.

Existem razões para se acreditar que a esquizofrenia resulte de uma ou mais das três seguintes possibilidades: (1) múltiplas áreas, nos *lobos pré-frontais* do córtex cerebral, onde os sinais neurais fiquem bloqueados ou onde o processamento desses sinais fique disfuncional porque mui-

tas sinapses, normalmente excitadas pelo neurotransmissor *glutamato*, perderam sua reatividade para esse transmissor; (2) a excitação excessiva de grupo de neurônios que secretam *dopamina*, nos centros comportamentais do cérebro, inclusive nos lobos frontais; e/ou (3) função anormal de parte indispensável do *sistema límbico de controle comportamental centrado no hipocampo*.

A razão para se acreditar que os lobos pré-frontais estejam envolvidos na esquizofrenia é que padrão de atividade mental, semelhante à esquizofrenia, pode ser induzido em macacos fazendo-se múltiplas minúsculas lesões em várias áreas dos lobos pré-frontais.

A dopamina foi implicada como possível causa de esquizofrenia porque muitos pacientes com a doença de Alzheimer desenvolvem sintomas semelhantes aos da esquizofrenia quando tratados com o fármaco chamado L-dopa. Esse fármaco libera dopamina no cérebro, o que é vantajoso para o tratamento da doença de Parkinson, mas ao mesmo tempo deprime várias porções dos lobos pré-frontais e de outras áreas relacionadas.

Foi sugerido que na esquizofrenia a dopamina é liberada em excesso por grupo de neurônios secretores de dopamina, cujos corpos celulares se situam na região tegmentar ventral do mesencéfalo, medial e superior à substância negra. Esses neurônios dão origem ao *sistema dopaminérgico mesolímbico*, que projeta fibras nervosas e libera dopamina, nas porções medial e anterior do sistema límbico, especialmente no hipocampo, amígdala, núcleo caudado anterior e algumas partes dos lobos pré-frontais. Todos eles são centros poderosos de controle comportamental.

Razão mais forte ainda para se acreditar que a esquizofrenia possa ser causada pela produção em excesso de dopamina é que muitos fármacos que são efetivos no tratamento da esquizofrenia — tais como clorpromazina, haloperidol e tiotixeno — diminuem a secreção de dopamina, nas terminações nervosas dopaminérgicas ou o efeito da dopamina nos neurônios subsequentes.

Finalmente, o possível envolvimento do hipocampo na esquizofrenia foi identificado recentemente quando se viu, *na esquizofrenia, que o tamanho do hipocampo muitas vezes está reduzido* em especial no hemisfério dominante.

### Doença de Alzheimer — Placas Amiloides e Memória Deprimida

A doença de Alzheimer é definida como envelhecimento precoce do cérebro, começando em geral na vida adulta média e progredindo, rapidamente, até a perda extrema da capacidade mental — semelhante ao que se vê em idades muitíssimo avançadas. As características clínicas da doença de Alzheimer incluem (1) deficiência da memória, de forma amnésica, (2) piora da linguagem e (3) déficits visuoespaciais. Anormalidades motoras e sensoriais, distúrbios da marcha e convulsões não são comuns antes das últimas fases da doença. Achado consistente na doença de Alzheimer é a perda de neurônios na parte do sistema límbico que comanda o processo da memória. A perda dessa função da memória é avassaladora.

A doença de Alzheimer é doença neurodegenerativa progressiva e fatal que resulta na diminuição da capacidade da pessoa cumprir as atividades da vida cotidiana, bem como variedade de sintomas neuropsiquiátricos e distúrbios comportamentais nas fases mais avançadas da doença. Pacientes acometidos pela doença de Alzheimer em geral necessitam de cuidados contínuos, já a poucos anos depois do início da doença.

A doença de Alzheimer é a forma de demência mais comum nos idosos e estima-se que mais de 5 milhões de pessoas nos Estados Unidos sejam acometidos por essa doença. A porcentagem de pessoas com a doença de Alzheimer, aproximadamente, dobra a cada 5 anos de idade, e cerca de 1% das pessoas, com 60 anos de idade, e cerca de 30% das pessoas, com 85 anos de idade, têm a doença.

**A Doença de Alzheimer Está Associada ao Acúmulo do Peptídeo Beta-Amiloide no Cérebro.** Patologicamente, quantidades aumentadas do peptídeo beta-amiloide são encontradas nos encéfalos de pacientes com a doença de Alzheimer. O peptídeo se acumula em placas amiloides, cujo diâmetro vai de 10 micrômetros a centenas de micrômetros, encontradas em múltiplas áreas do cérebro, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, os gânglios da base, o tálamo e até mesmo o cerebelo. Dessa forma, a doença de Alzheimer parece ser doença degenerativa metabólica.

Papel importante do acúmulo excessivo do peptídeo beta-amiloide na patogênese da doença de Alzheimer é sugerido pelas seguintes observações: (1) todas as mutações atualmente conhecidas associadas à doença de Alzheimer aumentam a produção do peptídeo beta-amiloide; (2) pacientes com trissomia do 21 (síndrome de Down) têm três cópias do gene da proteína precursora amiloide e desenvolvem características neurológicas da doença de Alzheimer, na meia-idade; (3) pacientes que têm anormalidades no gene que controla a apolipoproteína E, proteína do sangue que transporta o colesterol para os tecidos, têm deposição acelerada do amiloide e risco bastante aumentado de doença de Alzheimer; (4) camundongos transgênicos que produzem em excesso a proteína precursora amiloide têm déficits de memória e aprendizado associados ao acúmulo de placas amiloides; e (5) geração de anticorpos antiamiloides em humanos com a doença de Alzheimer parece atenuar o processo de doença.

**Distúrbios Vasculares Podem Contribuir para a Progressão da Doença de Alzheimer.** Também existem evidências de que doença cerebrovascular causada por *hipertensão* e *aterosclerose* pode ter papel na doença de Alzheimer. A doença cerebrovascular é a segunda causa mais comum de déficit cognitivo adquirido e demência e provavelmente contribui para o declínio cognitivo da doença de Alzheimer. De fato, muitos dos fatores de risco mais comuns para doença cerebrovascular, como hipertensão, diabetes e hiperlipidemia, são também reconhecidamente os que aumentam o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer.

## Referências

Beenhakker MP, Huguenard JR: Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron* 62:612, 2009.

Brayne C: The elephant in the room—healthy brains in later life, epidemiology and public health, *Nat Rev Neurosci* 8:233, 2007.

Canli T, Lesch KP: Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition, *Nat Neurosci* 10:1103, 2007.

Casserly I, Topol E: Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 363:1139, 2004.

Cirelli C: The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans, *Nat Rev Neurosci* 10:549, 2009.

Cummings JL: Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 351:56, 2004.

de la Torre JC: Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 3:184, 2004

Golde TE: Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted? *J Clin Invest* 111:11, 2003.

Iadecola C, Park L, Capone C: Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension, *Stroke* 40(3 Suppl):S40, 2009.

Iadecola C: Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 5:347-360, 2004.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition, *Nat Rev Neurosci* 9:331, 2008.

Kilduff TS, Lein ES, de la Iglesia H, et al: New developments in sleep research: molecular genetics, gene expression, and systems neurobiology, *J Neurosci* 28:11814, 2008.

Krueger JM, Rector DM, Roy S, et al: Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies, *Nat Rev Neurosci* 9:910, 2008.

McCormick DA, Contreras D: On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 63:815, 2001.

Ressler KJ, Mayberg HS: Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic, *Nat Neurosci* 10:1116, 2007.

Seeman P: Glutamate and dopamine components in schizophrenia, *J Psychiatry Neurosci* 34:143, 2009.

Selkoe DJ: Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Ann Intern Med* 140:627, 2004.

Selkoe DJ: Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 81:741, 2001.

Smith EE, Greenberg SM: *Beta-amyloid, blood vessels, and brain function* 40:2601, 2009.

Steinlein OK: Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 5:400-408, 2004.

Tononi G, Cirelli C: Staying awake puts pressure on brain arousal systems, *J Clin Invest* 117:3648, 2007.

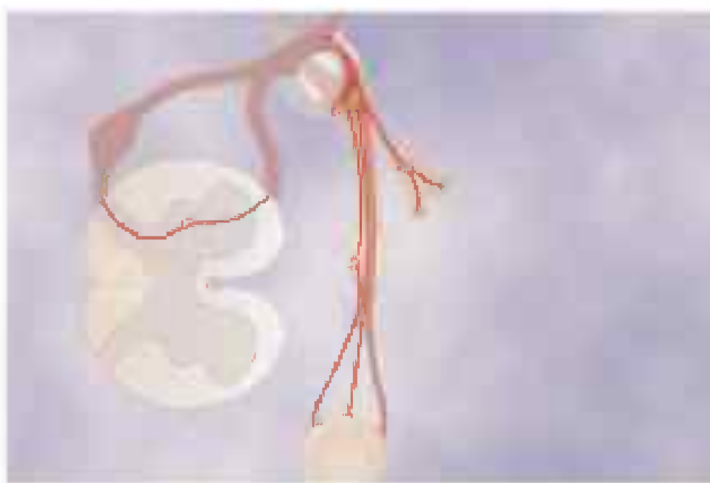
Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C: Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 72:368, 2009.

Zacchigna S, Lambrechts D, Carmeliet P: Neurovascular signalling defects in neurodegeneration, *Nat Rev Neurosci* 9:169, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 60

# O Sistema Nervoso Autônomo e a Medula Adrenal



O *sistema nervoso autônomo* é a porção do sistema nervoso central que controla a maioria das funções viscerais do organismo. Esse sistema ajuda a controlar a pressão arterial, a motilidade gastrointestinal, a secreção gastrointestinal, o esvaziamento da bexiga, a sudorese, a temperatura corporal e muitas outras atividades, algumas das quais são quase inteiramente controladas, e outras, apenas parcialmente.

Uma das características mais acentuadas do sistema nervoso autônomo é a rapidez e a intensidade com que ele pode alterar as funções viscerais. Por exemplo, em 3 a 5 segundos ele pode aumentar a frequência cardíaca até valores duas vezes maiores que o normal e, em 10 a 15 segundos, a pressão arterial pode ser duplicada; ou, em outro extremo, a pressão arterial em 10 a 15 segundos pode ser reduzida para causar desmaio. A sudorese pode começar em segundos e a bexiga pode se esvaziar involuntariamente também em segundos.

## Organização Geral do Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo é ativado, principalmente, por centros localizados na *medula espinhal*, no *tronco cerebral* e no *hipotálamo*. Além disso, porções do córtex cerebral, em especial do córtex límbico, podem transmitir sinais para os centros inferiores, e isso pode influenciar o controle autônomo.

O sistema nervoso autônomo também opera, em geral, por meio de *reflexos viscerais*, isto é, sinais sensoriais subconscientes de órgão visceral podem chegar aos gânglios autônomos, no tronco cerebral ou no hipotálamo e então retornar como *respostas reflexas subconscientes*, diretamente de volta para o órgão visceral, para o controle de suas atividades.

Os sinais autônomos eferentes são transmitidos aos diferentes órgãos do corpo por meio de duas grandes subdivisões chamadas *sistema nervoso simpático* e *sistema nervoso parassimpático*, cujas características e funções são descritas a seguir.

### Anatomia Fisiológica do Sistema Nervoso Simpático

A Figura 60-1 mostra a organização geral das porções periféricas do sistema nervoso simpático. Mostrados especificamente na figura são: (1) uma das duas *cadeias de gânglios simpáticos paravertebrais*, interconectadas com os nervos espinhais, ao lado da coluna vertebral, (2) dois *gânglios pré-vertebrais* (o *celíaco* e o *hipogástrico*), e (3) nervos que se estendem dos gânglios aos diferentes órgãos internos.

As fibras nervosas simpáticas se originam na medula espinhal junto com os nervos espinhais entre os segmentos T1 e L2, projetando-se primeiro para a *cadeia simpática* e, daí, para os tecidos e órgãos que são estimulados pelos nervos simpáticos.

### Neurônios Simpáticos Pré e Pós-ganglionares

Os nervos simpáticos são diferentes dos nervos motores esqueléticos da seguinte forma: cada via simpática, da medula ao tecido estimulado, é composta de dois neurônios, o *neurônio pré-ganglionar* e o outro *pós-ganglionar*, em contraste com apenas um só neurônio, na via motora esquelética. O corpo celular de cada neurônio pré-ganglionar se localiza no *corno intermediolateral* da medula espinhal; sua fibra passa, como mostrado na Figura 60-2, pela *raiz anterior* da medula para o *nervo espinhal* correspondente.

Imediatamente após o nervo espinhal deixar o canal espinhal, as fibras simpáticas pré-ganglionares deixam o nervo espinhal e passam pelo *ramo comunicante branco* para um dos *gânglios* da *cadeia simpática*. Então, o curso das fibras pode ser um dos três seguintes: (1) pode fazer sinapse com neurônios simpáticos pós-ganglionares, no gânglio em que entra; (2) pode se dirigir, para cima ou para baixo, na cadeia e fazer sinapse com outro gânglio da cadeia, ou (3) pode ainda percorrer distâncias variáveis pela cadeia e, então, por meio de um dos *nervos simpáticos*, se dirigir para fora da cadeia, fazendo finalmente sinapse em *gânglio simpático periférico*.

O neurônio simpático pós-ganglionar, por sua vez, se origina nos gânglios da cadeia simpática ou nos gânglios simpáticos periféricos. Em qualquer dos casos, as fibras pós-ganglionares se dirigem para seus destinos em diversos órgãos.

**Fibras Nervosas Simpáticas nos Nervos Esqueléticos.** Algumas das fibras pós-ganglionares passam de volta da cadeia simpática para os nervos espinhais, pelos *ramos comunicantes cinzentos*, em todos os níveis da medula, como mostrado na Figura 60-2. Essas fibras simpáticas são todas finas, do tipo

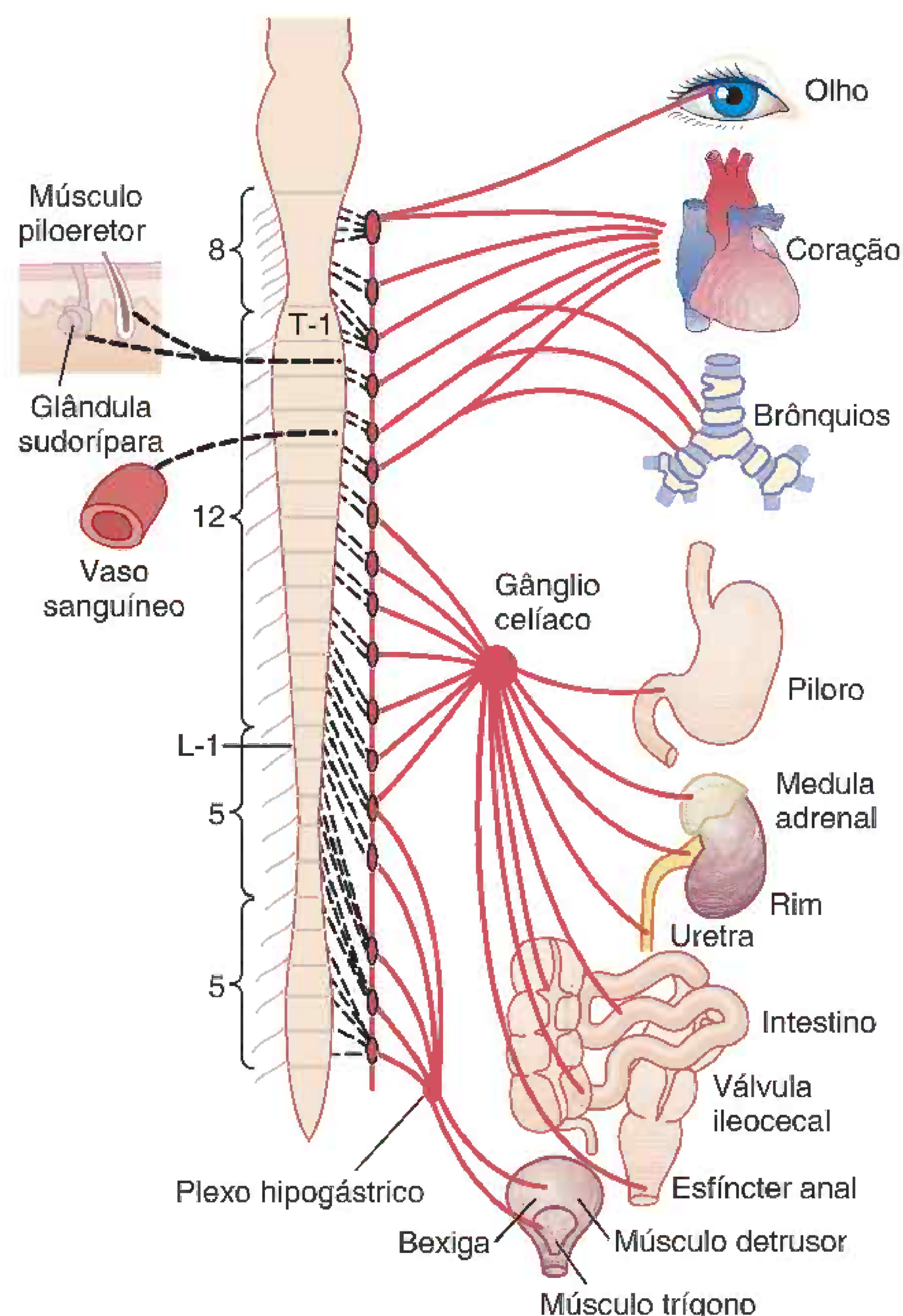



**Figura 60-1** Sistema nervoso simpático. As *linhas pretas tracejadas* representam fibras pós-ganglionares, nos ramos comunicantes cinzentos, que vão das cadeias simpáticas até os nervos espinhais para distribuição para os vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas e músculos piloeretores.

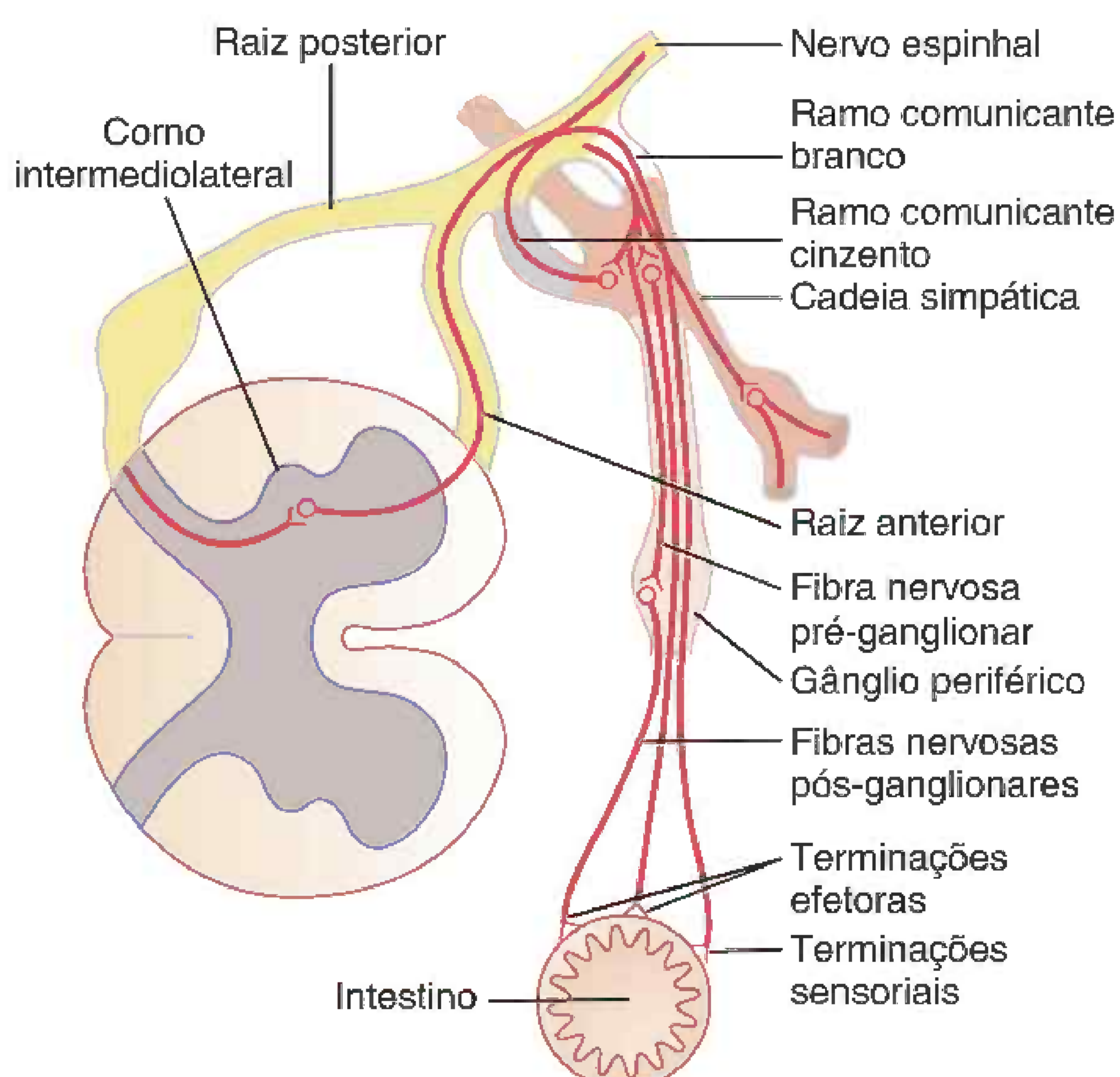



**Figura 60-2** Conexões nervosas entre a medula espinhal, nervos espinhais, cadeia simpática e nervos simpáticos periféricos.

C, e se estendem para todas as partes do corpo por meio dos nervos esqueléticos. Elas controlam os vasos sanguíneos, as glândulas sudoríparas e os músculos piloeretores dos pelos. Aproximadamente, 8% das fibras do nervo esquelético são fibras simpáticas, fato que indica sua grande importância.

**Distribuição Segmentar das Fibras Nervosas Simpáticas.** As vias simpáticas, que se originam nos diferentes segmentos da medula espinhal, não são necessariamente distribuídas para as mesmas partes do corpo como as fibras nervosas espinhais somáticas dos mesmos segmentos. Ao contrário, as *fibras simpáticas do segmento T1 em geral se projetam para cima na cadeia simpática, para terminar na cabeça; de T2 para terminar no pescoço; de T3, T4, T5 e T6 para o tórax; de T7, T8, T9, T10 e T11 para o abdome e de T12, L1 e L2 para as pernas.* Essa distribuição é aproximada e pode ocorrer superposição.

A distribuição dos nervos simpáticos para cada órgão é determinada em parte pela localização original do órgão no embrião. Por exemplo, o coração recebe muitas fibras nervosas simpáticas da porção cervical da cadeia simpática porque o coração se origina embriologicamente na região cervical do embrião, antes de se deslocar para o tórax. De modo semelhante, os órgãos abdominais recebem a maior parte da inervação simpática dos segmentos inferiores da medula espinhal torácica porque a maior parte do intestino primitivo se originou nessa área.

**Natureza Especial das Terminações Nervosas Simpáticas na Medula Adrenal.** Fibras nervosas simpáticas pré-ganglionares se projetam diretamente *sem fazer sinapse*, ao longo de todo o seu percurso, desde o corno intermediolateral da medula espinhal, passando pelas cadeias simpáticas e, em seguida, pelos nervos esplâncnicos para, por fim, fazer sinapse nas duas medulas adrenais. Aí, elas terminam diretamente em células neuronais modificadas que secretam *epinefrina* e *norepinefrina* na corrente sanguínea. Essas células secretórias são embriologicamente derivadas do tecido nervoso e são verdadeiros neurônios pós-ganglionares; de fato, elas possuem fibras nervosas rudimentares, de cujas terminações ocorre a secreção dos hormônios medulares adrenais *epinefrina* e *norepinefrina*.

## Anatomia Fisiológica do Sistema Nervoso Parassimpático

O *sistema nervoso parassimpático* é mostrado na Figura 60-3, demonstrando que as fibras parassimpáticas deixam o sistema nervoso central pelos nervos cranianos III, VII, IX e X; fibras parassimpáticas adicionais deixam a parte mais inferior da medula espinhal, pelos segundo e terceiro nervos espinhais sacrais e ocasionalmente pelos primeiro e quarto nervos sacrais. Aproximadamente, 75% de todas as fibras nervosas parassimpáticas cursam pelo *nervo vago* (décimo par de nervos cranianos), passando para todas as regiões torácicas e abdominais. Portanto, o fisiologista que se refere ao sistema nervoso parassimpático em geral refere-se principalmente aos dois nervos vagos. Os nervos vagos suprem de nervos parassimpáticos o coração, os pulmões, o esôfago, o estômago, todo o intestino delgado, a metade proximal do cólon, o fígado, a vesícula biliar, o pâncreas, os rins e as porções superiores dos ureteres.

As fibras parassimpáticas do *terceiro nervo craniano* vão para o esfíncter pupilar e o músculo ciliar do olho. Fibras do

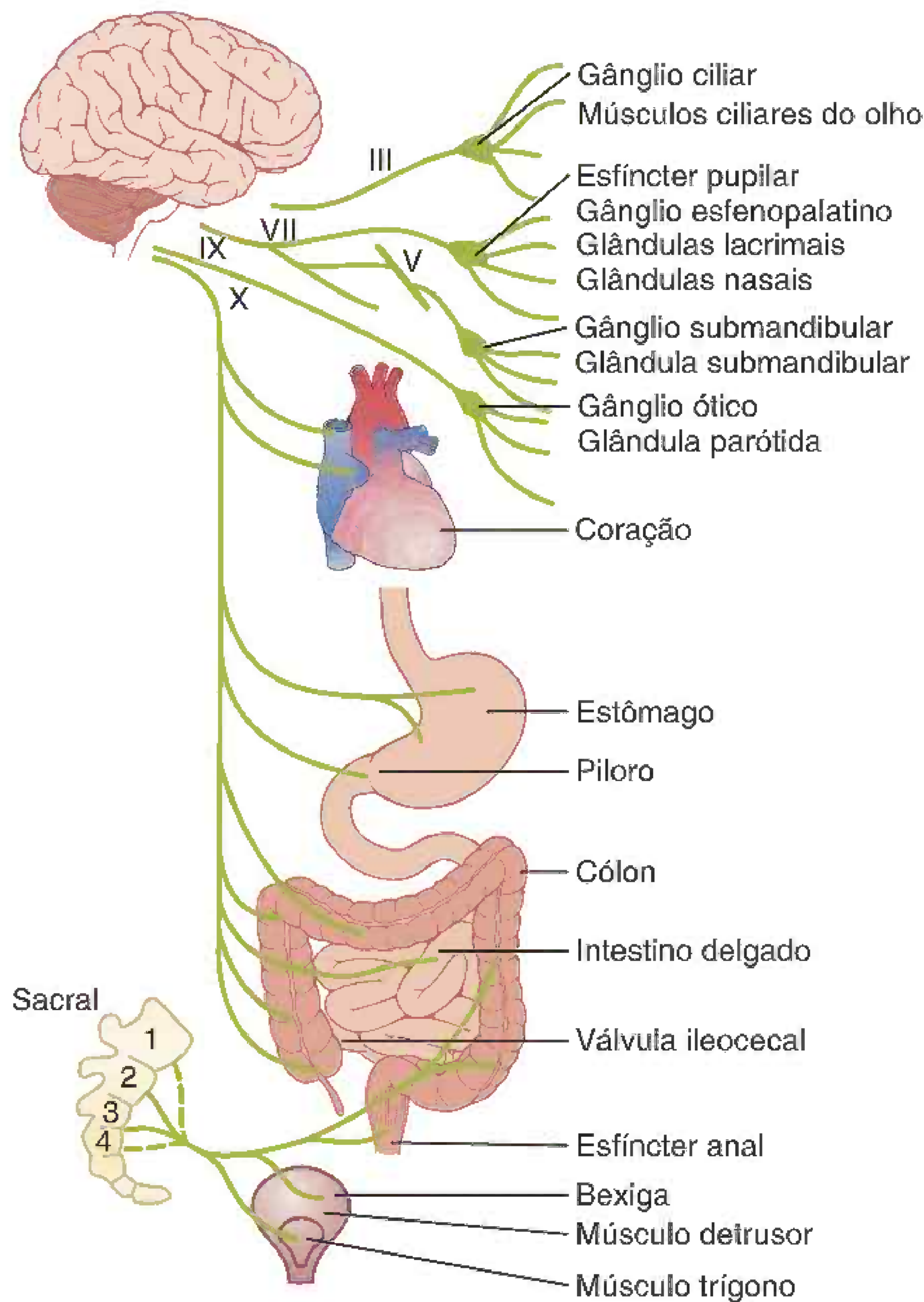



**Figura 60-3** Sistema nervoso parassimpático.

*sétimo nervo craniano* se projetam para as glândulas lacrimais, nasais e submandibulares. E as fibras do *nono nervo craniano* vão para a glândula parótida.

As fibras parassimpáticas sacrais cursam pelos *nervos pélvicos*, que passam pelo plexo espinhal sacral de cada lado da medula, no nível de S2 e S3. Essas fibras se distribuem para o cólon descendente, o reto, a bexiga e as porções inferiores dos ureteres. Além disso, esse grupo sacral parassimpático supre sinais nervosos para toda a genitália externa para causar ereção.

**Neurônios Parassimpáticos Pré-ganglionares e Pós-ganglionares.** O sistema parassimpático, como o simpático, tem tanto neurônios pré-ganglionares quanto pós-ganglionares. Entretanto, exceto no caso de alguns nervos cranianos parassimpáticos, as *fibras pré-ganglionares* passam de forma ininterrupta por todo o caminho até o órgão que deverá ser controlado. Na parede do órgão, ficam localizados os *neurônios pós-ganglionares.* As fibras pré-ganglionares fazem sinapse com eles, e fibras pós-ganglionares extremamente curtas, de fração de milímetro a diversos centímetros de extensão, deixam os neurônios para inervar os tecidos do órgão. Essa localização dos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos, no próprio órgão, é bastante diferente da disposição dos gânglios simpáticos porque os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares simpáticos estão quase sempre localizados nos gânglios da cadeia simpática ou em outros gânglios discretos no abdome, em vez de no órgão a ser excitado.

## Características Básicas da Função Simpática e Parassimpática

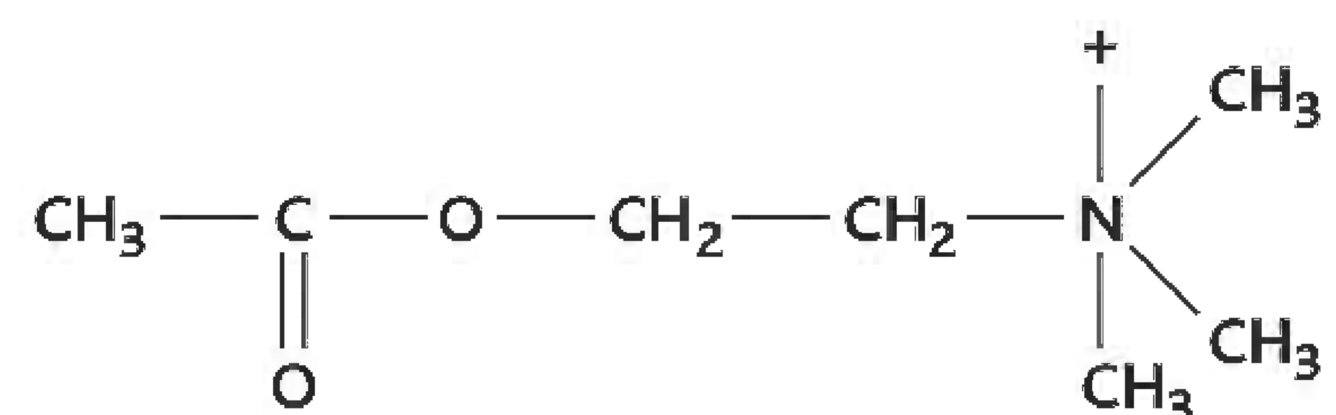
### Fibras Colinérgicas e Adrenérgicas — Secreção de Acetilcolina ou Norepinefrina

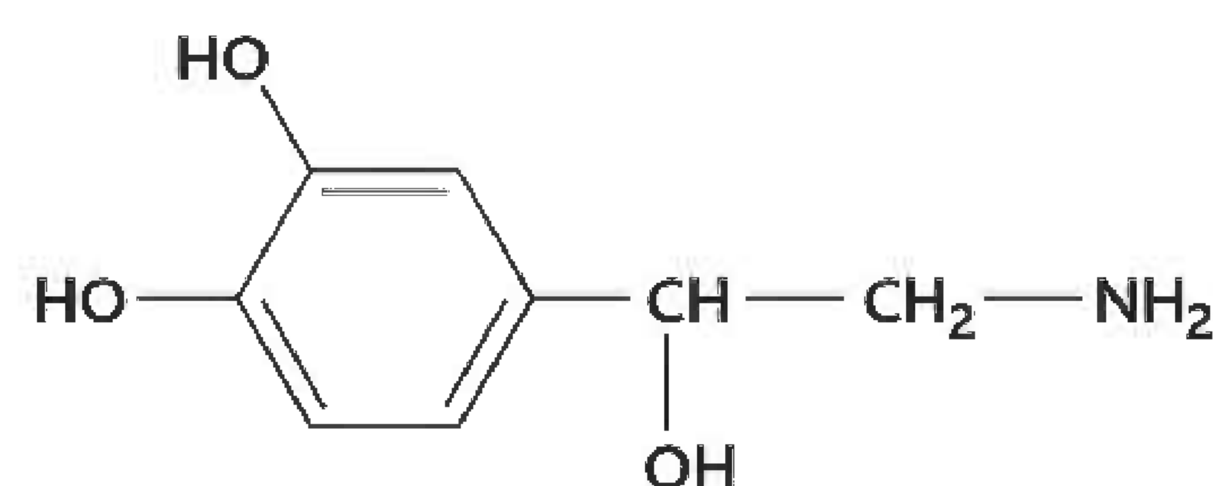
As fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas secretam principalmente uma das duas substâncias transmissoras sinápticas: *acetilcolina* ou *norepinefrina*. As fibras que secretam acetilcolina são chamadas *colinérgicas*. As que secretam norepinefrina são chamadas *adrenérgicas*, termo derivado de *adrenalina*, que é o nome alternativo para a epinefrina.

Todos os *neurônios pré-ganglionares* são *colinérgicos*, tanto no sistema nervoso simpático quanto no parassimpático. Acetilcolina ou substâncias tipo acetilcolina, quando aplicadas aos gânglios, irão excitar tanto os neurônios pós-ganglionares simpáticos quanto os parassimpáticos. *Todos ou quase todos os neurônios pós-ganglionares do sistema parassimpático também são colinérgicos.* Em vez disso, a *maioria dos neurônios pós-ganglionares simpáticos são adrenérgicos*. Entretanto, as fibras nervosas pós-ganglionares simpáticas para as glândulas sudoríparas, para os músculos piloeretores dos pelos e para alguns vasos sanguíneos são colinérgicas.

Então, *todas ou quase todas* as terminações nervosas do sistema parassimpático secretam *acetilcolina*. Quase todas as terminações nervosas simpáticas secretam *norepinefrina*, mas poucas secretam acetilcolina. Esses neurotransmissores por sua vez agem nos diferentes órgãos para causar, respectivamente, os efeitos parassimpáticos ou simpáticos. Portanto, a acetilcolina é chamada *transmissor parassimpático* e a norepinefrina, *transmissor simpático*.

As estruturas moleculares da acetilcolina e norepinefrina são as seguintes:




### Mecanismos de Liberação e Subsequente Remoção do Transmissor nas Terminações Nervosas Pós-ganglionares

**Liberação de Acetilcolina e Norepinefrina pelas Terminações Nervosas Pós-ganglionares.** Algumas das terminações nervosas autônomas pós-ganglionares, especialmente as dos nervos parassimpáticos, são similares,

mas muito menores do que as da junção neuromuscular esquelética. Entretanto, muitas das fibras nervosas parassimpáticas e quase todas as fibras simpáticas meramente tocam as células efetoras dos órgãos que inervam à medida que passam; ou, em alguns casos, elas terminam em meio ao tecido conjuntivo adjacente às células que devem ser estimuladas. Onde esses filamentos tocam ou passam por cima ou próximo das células a serem estimuladas, eles em geral têm dilatações bulbosas, chamadas *varicosidades*; são nessas varicosidades que as vesículas transmissoras de acetilcolina ou norepinefrina são sintetizadas e armazenadas. Também nas varicosidades existe grande número de mitocôndrias que fornecem trifosfato de adenosina, que é necessário para fornecer energia à síntese de acetilcolina ou norepinefrina.

Quando potencial de ação se propaga pelo terminal das fibras, a despolarização resultante aumenta a permeabilidade da membrana da fibra aos íons cálcio, permitindo que esses íons se difundam para as terminações nervosas ou varicosidades. Os íons cálcio por sua vez fazem com que as vesículas dos terminais ou varicosidades liberem seus conteúdos para o exterior. Dessa forma, os neurotransmissores são liberados.

**Síntese de Acetilcolina, Sua Destruição Após a Liberação e a Sua Duração de Ação.** A acetilcolina é sintetizada nas terminações nervosas e nas varicosidades da fibra nervosa colinérgica, onde fica em alta concentração armazenada em vesículas até sua liberação. A reação química básica dessa síntese é a seguinte:




Uma vez secretada acetilcolina para o tecido pela terminação nervosa colinérgica, ela persistirá no tecido só por alguns segundos enquanto realiza sua função de transmissor do sinal. Então, ela será decomposta em *íon acetato* e em *colina*, em reação catalisada pela enzima *acetilcolinesterase*, ligada com colágeno e glicosaminoglicanos no tecido conjuntivo local. Esse mecanismo é semelhante ao que ocorre quando da transmissão de sinal por acetilcolina e a subsequente destruição de acetilcolina nas junções neuromusculares das fibras nervosas esqueléticas. A colina formada é então transportada de volta para a terminação nervosa, onde é usada repetidamente para a síntese de nova acetilcolina.

**Síntese de Norepinefrina, Sua Destruição Após a Liberação e Sua Duração de Ação.** A síntese de norepinefrina começa no axoplasma da terminação nervosa das fibras nervosas adrenérgicas, mas é completada nas vesículas secretórias. Os passos básicos são os seguintes:

1. Tirosina —Hidroxilação→ Dopa
2. Dopa —Decarboxilação→ Dopamina
3. Transporte da dopamina para as vesículas
4. Dopamina —Hidroxilação→ Norepinefrina

Na medula adrenal, essa reação prossegue até etapa adicional para transformar aproximadamente 80% da norepinefrina em epinefrina, como a seguir:




Após a secreção de norepinefrina pela terminação nervosa, ela é removida do local secretório por três formas: (1) recaptação para a terminação nervosa adrenérgica, por um processo de transporte ativo — que é responsável pela remoção de 50% a 80% da norepinefrina secretada; (2) difusão para fora das terminações nervosas para os fluidos corporais adjacentes e, então, para o sangue — responsável pela remoção de quase todo o resto da norepinefrina; e (3) destruição de pequenas quantidades por enzimas teciduais (uma dessas enzimas é a *monoamina oxidase*, encontrada nas terminações nervosas, e outra é a *catecol-O-metil transferase* presente difusamente em todos os tecidos).

Usualmente, a norepinefrina secretada diretamente para um tecido permanece ativa por apenas alguns segundos, demonstrando que sua recaptação e difusão para fora do tecido são rápidas. Entretanto, a norepinefrina e a epinefrina, secretadas no sangue pela medula adrenal permanecem ativas até que elas se difundam para algum tecido, onde poderão ser destruídas pela catecol-*O*-metil transferase; isso ocorre principalmente no fígado. Portanto, quando secretadas no sangue, tanto a norepinefrina quanto a epinefrina permanecem ativas por 10 a 30 segundos, mas suas atividades declinam até se extinguirem por 1 a mais minutos.

## Receptores nos Órgãos Efetores

Antes que a acetilcolina, norepinefrina ou epinefrina secretadas por terminação nervosa autônoma possam estimular um órgão efetor, elas devem primeiro se ligar a *receptores* específicos nas células efetoras. O receptor fica na parte exterior da membrana celular, ligado como grupamento prostético a uma molécula proteica que atravessa toda a membrana celular. Quando a substância transmissora se liga ao receptor, isso causa alteração conformacional na estrutura da molécula proteica. Por sua vez, a molécula proteica alterada excita ou inibe a célula, geralmente por (1) causar alteração da permeabilidade da membrana celular para um ou mais íons, ou (2) ativar ou inativar a enzima, ligada do outro lado do receptor proteico, onde ele proemina para o interior da célula.

**Excitação ou Inibição das Células Efetoras pela Mudança da Permeabilidade de Suas Membranas.** Como a proteína receptora é parte integral da membrana celular, a alteração conformacional da estrutura da proteína receptora em geral *abre ou fecha um canal iônico* pelo interstício da molécula proteica, alterando então a permeabilidade da membrana celular a diversos íons. Por exemplo, os canais iônicos de sódio e/ou cálcio com frequência se abrem, permitindo o influxo rápido dos seus respectivos íons para o interior da célula, em geral despolarizando a membrana celular e *excitando* a célula. Em

outros momentos, os canais de potássio são abertos, permitindo que os íons potássio se difundam para fora da célula e isso usualmente *inibe* a célula porque a perda de íons potássio eletropositivos cria hipernegatividade no interior da célula. Em algumas células, o ambiente iônico intracelular alterado irá provocar modificações celulares internas como, por exemplo, efeito direto dos íons cálcio para promover a contração da musculatura lisa.

**Ação dos Receptores pela Alteração de Enzimas Intracelulares Atuando como "Segundos Mensageiros".** Outra forma do receptor funcionar é ativar ou inativar uma enzima no interior da célula (ou outra molécula intracelular). A enzima em geral está ligada à proteína receptora, onde o receptor se projeta para o interior da célula. Por exemplo, a ligação da norepinefrina com seu receptor, na parte externa de muitas células, aumenta a atividade da enzima *adenilil ciclase* no interior da célula e isso causa a formação de *monofosfato cíclico de adenosina* (AMPc). O AMPc, por sua vez, pode iniciar qualquer uma das diferentes ações intracelulares, e o efeito preciso depende da maquinaria química da célula efetora.

É fácil entender como substância transmissora autônoma pode causar inibição em alguns órgãos e excitação em outros. Isso é determinado pela natureza da proteína receptora na membrana celular e pelo efeito da ligação do receptor sobre seu estado conformacional. Em cada órgão, os efeitos resultantes são provavelmente diferentes dos outros órgãos.

### Dois Tipos Principais de Receptores de Acetilcolina — Receptores Muscarínicos e Nicotínicos

A acetilcolina ativa principalmente dois tipos de *receptores*. Eles são chamados receptores *muscarínicos* e *nicotínicos*. As razões para esses nomes é que a muscarina, veneno de cogumelos, ativa apenas os receptores muscarínicos, enquanto a nicotina ativa apenas os receptores nicotínicos; a acetilcolina ativa ambos.

Os receptores muscarínicos são encontrados em todas as células efetoras estimuladas pelos neurônios colinérgicos pós-ganglionares tanto do sistema nervoso parassimpático quanto do simpático.

Os receptores nicotínicos são encontrados nos gânglios autônomos nas sinapses entre os neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares tanto do sistema simpático quanto do parassimpático. (Os receptores nicotínicos estão também presentes em muitas terminações nervosas não autônomas — por exemplo, nas junções neuromusculares, nos músculos esqueléticos [discutido no Cap. 7].)

O entendimento dos dois tipos de receptores é especialmente importante porque fármacos específicos são, com frequência, usados como medicamentos para estimular ou bloquear um ou outro dos dois tipos de receptores.

### Receptores Adrenérgicos — Receptores Alfa e Beta

Existem também dois tipos principais de receptores adrenérgicos, *receptores alfa* e *receptores beta*. Os receptores beta, por sua vez, são divididos em *beta*$_1$, *beta*$_2$ e *beta*$_3$ porque determinadas substâncias químicas afetam apenas certos receptores beta. Também existe divisão dos receptores alfa em receptores *alfa*$_1$ e *alfa*$_2$.

A norepinefrina e a epinefrina, secretadas no sangue pela medula adrenal, têm efeitos ligeiramente diferentes na excitação dos receptores alfa e beta. A norepinefrina excita principalmente os receptores alfa, mas excita os receptores beta em menor grau. Ao contrário, a epinefrina excita ambos os tipos de receptores de forma aproximadamente igual. Portanto, os efeitos relativos da norepinefrina e da epinefrina nos diferentes órgãos efetores são determinados pelos tipos de receptores existentes nesses órgãos. Se forem todos receptores do tipo beta, a epinefrina terá ação mais eficaz.

A Tabela 60-1 mostra a distribuição dos receptores alfa e beta em alguns órgãos e sistemas controlados pelo simpático. Note que certas funções alfa são excitatórias, enquanto outras são inibitórias. Da mesma forma, certas funções beta são excitatórias e outras são inibitórias. Portanto, os receptores alfa e beta não estão necessariamente associados à excitação ou inibição, mas simplesmente à afinidade do hormônio pelos receptores do dado órgão efetor.

Uma substância sintética quimicamente semelhante à epinefrina e à norepinefrina, a *isopropil norepinefrina*, tem ação extremamente forte nos receptores beta e, em essência, nenhuma ação nos receptores alfa.

## Ações Excitatórias e Inibitórias da Estimulação Simpática e Parassimpática

A Tabela 60-2 lista os efeitos nas diferentes funções viscerais do organismo causadas pela estimulação dos nervos parassimpáticos e dos nervos simpáticos. Dessa tabela, pode-se ver novamente que a *estimulação simpática causa efeitos excitatórios em alguns órgãos, mas*

**Tabela 60-1** Receptores Adrenérgicos e suas Funções

| Receptor Alfa | Receptor Beta |
|---|---|
| Vasoconstrição | Vasodilatação ($\beta_2$) |
| Dilatação da íris | Cardioaceleração ($\beta_1$) |
| Relaxamento intestinal | Força aumentada do miocárdio ($\beta_1$) |
| Contração dos esfíncteres intestinais | Relaxamento intestinal ($\beta_2$)<br>Relaxamento uterino ($\beta_2$) |
| Contração pilomotora | Broncodilatação ($\beta_2$) |
| Contração do esfíncter vesical | Calorigênese ($\beta_2$) |
| Inibe liberação de neurotransmissor ($\alpha_2$) | Glicogenólise ($\beta_2$)<br>Lipólise ($\beta_1$)<br>Relaxamento da parede da bexiga ($\beta_2$)<br>Termogênese ($\beta_3$) |

**Tabela 60-2** Efeitos Autônomos em Vários Órgãos do Corpo

| Órgão | Efeito da Estimulação Simpática | Efeito da Estimulação Parassimpática |
|---|---|---|
| Olho | | |
| Pupila | Dilatada | Contraída |
| Músculo ciliar | Relaxamento leve (visão longínqua) | Contração (visão próxima) |
| Glândulas<br>Nasais<br>Lacrimais<br>Parótidas<br>Submandibulares<br>Gástricas<br>Pancreáticas | Vasoconstrição e secreção leve | Estimulação de secreção copiosa (contendo muitas enzimas nas glândulas secretoras de enzimas) |
| Glândulas sudoríparas | Transpiração abundante (colinérgica) | Transpiração nas palmas das mãos |
| Glândulas apócrinas | Secreção espessa, odorífica | Nenhum |
| Vasos sanguíneos | Na maioria das vezes, vasoconstrição | Na maioria das vezes, pouco ou nenhum efeito |
| Coração | Frequência aumentada | Frequência diminuída |
| Músculo | Força de contração aumentada | Força de contração diminuída (principalmente, dos átrios) |
| Coronárias | Dilatadas ($\beta_2$); contraídas ($\alpha$) | Dilatadas |
| Pulmões | | |
| Brônquios | Dilatação | Constrição |
| Vasos sanguíneos | Vasoconstrição leve | ? Dilatados |
| Intestino | | |
| Lúmen | Peristaltismo e tônus diminuídos | Peristaltismo e tônus aumentados |
| Esfíncter | Tônus aumentado (maioria das vezes) | Relaxado (maioria das vezes) |
| Fígado | Liberação de glicose | Pequena síntese de glicogênio |
| Vesícula e ductos biliares | Relaxados | Contraídos |
| Rim | Débito de urina diminuído e secreção de renina aumentado | Nenhum |
| Bexiga | | |
| Músculo detrusor | Relaxado (ligeiramente) | Contraído |
| Músculo trígono | Contraído | Relaxado |
| Pênis | Ejaculação | Ereção |
| Arteríolas sistêmicas | | |
| Vísceras abdominais | Contraídas | Nenhum |
| Músculo | Contraído ($\alpha$-adrenérgicos)<br>Dilatado ($\beta_2$-adrenérgicos)<br>Dilatado (colinérgicos) | Nenhum |
| Pele | Contraída | Nenhum |
| Sangue | | |
| Coagulação | Aumentada | Nenhum |
| Glicose | Aumentada | Nenhum |
| Lipídios | Aumentados | Nenhum |
| Metabolismo basal | Aumentado por até 100% | Nenhum |
| Secreção medular adrenal | Aumentada | Nenhum |
| Atividade mental | Aumentada | Nenhum |
| Músculos piloeretores | Contraídos | Nenhum |
| Músculos esqueléticos | Glicogenólise aumentada<br>Força aumentada | Nenhum |
| Células gordurosas | Lipólise | Nenhum |

*efeitos inibitórios em outros. Da mesma forma, a estimulação parassimpática causa excitação em alguns, mas inibição em outros.* Observe que algumas vezes quando a estimulação simpática excita um órgão em particular, a estimulação parassimpática o inibe, demonstrando que os dois sistemas, em alguns casos, agem antagonicamente. No entanto, deve-se considerar que a maioria dos órgãos é controlada dominantemente por um ou outro dos dois sistemas.

Não existe generalização que possa ser usada para explicar se a estimulação simpática ou parassimpática irá causar excitação ou inibição de órgão em particular. Portanto, para entender a função simpática ou parassimpática, deve-se aprender todas as funções separadas desses dois sistemas nervosos, em cada órgão como listado na Tabela 60-2. Algumas dessas funções devem ser esclarecidas em mais detalhes como a seguir.

## Efeitos da Estimulação Simpática e Parassimpática em Órgãos Específicos

**Olhos.** Duas funções dos olhos são controladas pelo sistema nervoso autônomo. Elas são (1) a abertura das pupilas e (2) o foco do cristalino.

A estimulação simpática *contrai as fibras meridionais da íris, provocando a dilatação* da pupila (midríase), enquanto a estimulação parassimpática contrai o *músculo circular da íris*, provocando a *constrição* da pupila (miose).

As eferências parassimpáticas que controlam a pupila são estimuladas por via reflexa quando luz excessiva entra nos olhos, como explicado no Capítulo 51; esse reflexo reduz o diâmetro pupilar, diminuindo a quantidade de luz que incide sobre a retina. Por sua vez, os eferentes simpáticos são em particular estimulados durante períodos de excitação e aumentam nesses momentos o diâmetro pupilar.

O processo de focalização do cristalino é quase inteiramente controlado pelo sistema nervoso parassimpático. O cristalino é nas condições normais mantido no estado achatado pela tensão elástica intrínseca dos seus ligamentos radiais. A excitação parassimpática contrai o *músculo ciliar* que é corpo anular de fibras musculares lisas que circundam as pontas exteriores dos ligamentos radiais do cristalino. Essa contração libera a tensão nos ligamentos e permite que o cristalino fique mais convexo, promovendo a focalização de objetos próximos. O mecanismo detalhado da focalização é discutido nos Capítulos 49 e 51, em relação à função dos olhos.

**Glândulas do Organismo.** As *glândulas nasais, lacrimais, salivares* e muitas *glândulas gastrointestinais* são intensamente estimuladas pelo sistema nervoso parassimpático, resultando em geral em abundantes quantidades de secreção aquosa. As glândulas do trato digestivo mais intensamente estimuladas pelos parassimpáticos são as do trato superior, especialmente as da boca e do estômago. Por sua vez, as glândulas dos intestinos delgado e grosso são controladas, em sua maior parte, por fatores locais do próprio trato intestinal e pelo *sistema nervoso entérico* e muito menos pelos nervos autônomos.

A estimulação simpática tem efeito direto na maioria das células glandulares digestivas, provocando a formação de secreção concentrada contendo altas porcentagens de enzimas e muco. Entretanto, ela também causa vasoconstrição dos vasos sanguíneos que irrigam as glândulas, e dessa forma às vezes diminuem suas intensidades de secreção.

As *glândulas sudoríparas* secretam grande quantidade de suor quando os nervos simpáticos são estimulados, mas nenhum efeito é causado pela estimulação dos nervos parassimpáticos. Entretanto, as fibras simpáticas para a maioria das glândulas sudoríparas são *colinérgicas* (com exceção de algumas fibras adrenérgicas, nas palmas das mãos e solas dos pés), em contraste com quase todas as outras fibras simpáticas que são adrenérgicas. Além disso, as glândulas sudoríparas são estimuladas principalmente por centros no hipotálamo que em geral são considerados parassimpáticos. Portanto, a sudorese poderia ser considerada função parassimpática, ainda que controlada por fibras nervosas que anatomicamente são distribuídas pelo sistema nervoso simpático.

As *glândulas apócrinas* nas axilas secretam secreção espessa, odorífera, como resultado de estimulação simpática, mas elas não respondem à estimulação parassimpática. Essa secreção na verdade funciona como lubrificante que permite movimentação deslizante fácil das superfícies embaixo da articulação do ombro. As glândulas apócrinas, apesar da sua relação embriológica íntima com as glândulas sudoríparas, são ativadas por fibras adrenérgicas em vez de fibras colinérgicas e também são controladas pelos centros simpáticos do sistema nervoso central, em vez de pelos centros parassimpáticos.

**Plexo Nervoso Intramural do Sistema Gastrointestinal.** O sistema gastrointestinal tem seu próprio conjunto intrínseco de nervos, conhecido como *plexo intramural* ou *sistema nervoso entérico*, localizado nas paredes do intestino. Além disso, tanto a estimulação parassimpática como a estimulação simpática se originando no cérebro podem afetar a atividade gastrointestinal, principalmente pelo aumento ou pela diminuição de ações específicas no plexo intramural gastrointestinal. A estimulação parassimpática em geral aumenta o grau da atividade total do trato gastrointestinal, pela promoção do peristaltismo e relaxamento dos esfíncteres, permitindo assim a rápida propulsão dos conteúdos por esse trato. Esse efeito propulsivo é associado a aumentos simultâneos na intensidade da secreção por muitas das glândulas gastrointestinais, como descrito antes.

A função normal do trato gastrointestinal não é muito dependente da estimulação simpática. Entretanto, forte estimulação simpática inibe o peristaltismo e aumenta o tônus dos esfíncteres. O resultado final é propulsão do alimento muito retardada pelo trato e às vezes também por secreção diminuída — até o ponto de às vezes causar constipação.

**Coração.** Em geral, a estimulação simpática aumenta a atividade total do coração. Isso é feito pelo aumento tanto da frequência como da força da contração cardíaca.

A estimulação parassimpática causa efeitos opostos — frequência cardíaca e força de contração diminuídas. Expressando esses efeitos de outra forma, a estimulação simpática aumenta a eficácia do coração como bomba, da forma que é necessária durante exercício pesado, enquanto a estimulação parassimpática diminui o bombeamento do coração, permitindo que ele descanse entre períodos de atividade exaustiva.

**Vasos Sanguíneos Sistêmicos.** A maioria dos vasos sanguíneos sistêmicos, especialmente os das vísceras abdominais e

da pele dos membros, é contraída pela estimulação simpática. A estimulação parassimpática quase não tem efeitos na maioria dos vasos sanguíneos, a não ser na área ruborizante do rosto. Em algumas condições, a função beta dos simpáticos causa dilatação vascular em vez da constrição vascular simpática normal, mas isso ocorre raramente, exceto após a administração de fármacos que bloqueiam os efeitos vasoconstritores simpáticos alfa que por sinal são os receptores dominantes na vasculatura.

**Efeito da Estimulação Simpática e Parassimpática na Pressão Arterial.** A pressão arterial é determinada por dois fatores: a propulsão do sangue pelo coração e a resistência ao fluxo do sangue pelos vasos sanguíneos periféricos. A estimulação simpática aumenta tanto a propulsão pelo coração, como a resistência ao fluxo, o que em geral causa aumento *agudo* da pressão arterial, mas com frequência variação muito pequena, a longo prazo, a não ser que os efeitos simpáticos promovam a retenção de água e sal pelos rins.

Por sua vez, estimulação parassimpática moderada, mediada pelos nervos vagos, diminui o bombeamento cardíaco não tendo quase nenhum efeito na resistência vascular periférica. Portanto, o efeito comum é a leve diminuição da pressão arterial. Entretanto, estimulação *parassimpática vagal muito forte* pode quase parar ou, em certas ocasiões, parar completamente o coração por alguns segundos e causar perda temporária de toda ou de grande parte da pressão arterial.

**Efeitos da Estimulação Simpática e Parassimpática em Outras Funções do Organismo.** Por causa da grande importância dos sistemas de controle simpático e parassimpático, eles são discutidos neste texto muitas vezes em relação às múltiplas funções orgânicas. Em geral, a maioria das estruturas de origem endodérmica, tais como os ductos biliares, a vesícula, uretra, bexiga e brônquios, é inibida pela estimulação simpática, mas excitada pela estimulação parassimpática. A estimulação simpática também tem múltiplos efeitos metabólicos, tais como liberação de glicose pelo fígado, aumento da concentração de glicose no sangue, aumento da glicogenólise, no fígado e no músculo, aumento da força de contração musculoesquelética, aumento do metabolismo basal e aumento da atividade mental. Por fim, os sistemas simpático e parassimpático participam na execução dos atos sexuais masculino e feminino, como explicado nos Capítulos 80 e 81.

## Função das Medulas Adrenais

A estimulação dos nervos simpáticos, que vão até as medulas adrenais, causa a liberação de grande quantidade de epinefrina e norepinefrina no sangue circulante, e esses dois hormônios são por sua vez levados para todos os tecidos do corpo. Em média, cerca de 80% da secreção são de epinefrina e 20% de norepinefrina, embora as proporções relativas possam variar bastante em diferentes condições fisiológicas.

A epinefrina e a norepinefrina circulantes têm quase os mesmos efeitos nos diferentes órgãos como os efeitos causados pela estimulação simpática direta, exceto que *os efeitos duram cinco a 10 vezes mais tempo* porque esses dois hormônios são removidos lentamente do sangue durante período de 2 a 4 minutos.

A norepinefrina circulante causa constrição da maioria dos vasos sanguíneos do corpo; causa também atividade aumentada do coração, inibição do trato gastrointestinal, dilatação das pupilas etc.

A epinefrina produz quase os mesmos efeitos que os causados pela norepinefrina, sendo diferentes nos seguintes aspectos: primeiro, a epinefrina, por causa da sua maior ação na estimulação dos receptores beta, tem efeito maior na estimulação cardíaca do que a norepinefrina. Segundo, a epinefrina causa somente a fraca constrição dos vasos sanguíneos dos músculos em comparação com a vasoconstrição muito mais forte causada pela norepinefrina. Como os vasos do músculo representam segmento importante dos vasos do organismo, essa diferença tem importância especial, pois a norepinefrina aumenta muito a resistência periférica total e eleva a pressão arterial, enquanto a epinefrina aumenta muito menos a pressão arterial, mas aumenta mais o débito cardíaco.

Terceira diferença entre as ações da epinefrina e da norepinefrina está relacionada a seus efeitos sobre o metabolismo nos tecidos. A epinefrina tem efeito metabólico cinco a 10 vezes mais forte que a norepinefrina. De fato, a epinefrina secretada pelas medulas adrenais pode aumentar o metabolismo do organismo muitas vezes por até 100% acima do normal, aumentando dessa forma a atividade e excitabilidade do organismo. Ela também aumenta a intensidade de outras atividades metabólicas, como a glicogenólise no fígado e no músculo e a liberação de glicose para o sangue.

Resumindo, a estimulação das medulas adrenais causa a liberação dos hormônios epinefrina e norepinefrina, que juntos têm quase os mesmos efeitos que a estimulação simpática direta tem sobre todo o organismo, exceto que os efeitos são muito mais prolongados, durando de 2 a 4 minutos depois do término da estimulação.

**O Papel das Medulas Adrenais para a Função do Sistema Nervoso Simpático.** Epinefrina e norepinefrina são quase sempre liberadas pelas medulas adrenais, no mesmo momento em que os diferentes órgãos são estimulados diretamente pela ativação simpática generalizada. Portanto, os órgãos são na verdade estimulados duas vezes: de modo direto pelos nervos simpáticos e indiretamente pelos hormônios da medula adrenal. Esses dois meios de estimulação se apoiam mutuamente, e qualquer um dos dois pode na maioria das vezes substituir o outro. Por exemplo, a destruição das vias simpáticas diretas para os diferentes órgãos do corpo não abole a estimulação simpática dos órgãos porque a norepinefrina e a epinefrina ainda são liberadas para o sangue circulante e causam a estimulação de forma indireta. Da mesma forma, a perda das duas medulas adrenais em geral tem pouco efeito na operação do sistema nervoso simpático porque as vias diretas podem ainda cumprir quase todos os deveres necessários. Assim, o mecanismo duplo de estimulação simpática representa fator de segurança, um mecanismo sendo substituído pelo outro, se estiver faltando.

Outro papel importante das medulas adrenais é a capacidade da epinefrina e da norepinefrina estimularem estruturas do corpo que não são inervadas por fibras simpáticas diretas. Por exemplo, o metabolismo de toda célula no corpo é aumentado por esses hormônios, principalmente pela epinefrina, mesmo que apenas pequena proporção de todas as células no corpo seja inervada diretamente por fibras simpáticas.

### Relação Entre a Frequência de Estimulação e o Grau dos Efeitos Simpáticos e Parassimpáticos

Diferença particular entre o sistema nervoso autônomo e o sistema nervoso esquelético é que somente baixa frequência de estimulação é necessária para a ativação completa dos efetores autônomos. Em geral, um só impulso no nervo a cada poucos segundos já é o suficiente para manter os efeitos simpáticos ou parassimpáticos normais, e a ativação plena só ocorre quando as fibras nervosas descarregam 10 a 20 vezes por segundo. Isso é comparável à ativação plena do sistema nervoso esquelético, que ocorre com 50 a 500 ou mais impulsos por segundo.

### "Tônus" Simpático e Parassimpático

Normalmente, os sistemas simpático e parassimpático estão continuamente ativos, e a intensidade da atividade basal é conhecida como *tônus simpático* e *tônus parassimpático*, respectivamente.

O valor do tônus é que ele *permite a um só sistema nervoso aumentar ou diminuir a atividade do órgão estimulado*. Por exemplo, o tônus simpático normalmente mantém quase todas as arteríolas sistêmicas constritas até cerca de metade do seu diâmetro máximo. Aumentando o grau de estimulação simpática acima da normal, esses vasos podem ser constringidos ainda mais; por sua vez, diminuindo a estimulação abaixo do normal, as arteríolas podem ser dilatadas. Se não fosse pelo contínuo tônus simpático de fundo, o sistema simpático poderia causar somente vasoconstrição, nunca vasodilatação.

Outro exemplo interessante de tônus é o "tônus" de fundo do sistema parassimpático no trato gastrointestinal. A retirada cirúrgica da inervação parassimpática para a maior parte do trato digestivo, cortando-se os nervos vagos, pode causar "atonia" gástrica e intestinal grave e prolongada, resultando no bloqueio de boa parte da propulsão gastrointestinal normal e constipação séria, mostrando dessa forma que o tônus parassimpático no trato digestivo nas condições normais é muito necessário. Esse tônus pode ser diminuído pelo cérebro, inibindo dessa forma a motilidade gastrointestinal, ou pode ser aumentado, promovendo assim atividade gastrointestinal aumentada.

**Tônus Causado pela Secreção Basal de Epinefrina e Norepinefrina pelas Medulas Adrenais.** A secreção normal em repouso pelas medulas adrenais é de cerca de 0,2 μg/kg/min de epinefrina e de cerca de 0,05 μg/kg/min de norepinefrina. Essas quantidades são consideráveis — na verdade, são suficientes para manter a pressão sanguínea quase normal, mesmo quando todas as vias simpáticas diretas para o sistema cardiovascular forem movidas. Portanto, é óbvio que muito do tônus total do sistema nervoso simpático resulta da secreção basal de epinefrina e norepinefrina, além do tônus resultante da estimulação simpática direta.

**Efeito da Perda do Tônus Simpático ou Parassimpático após Desnervação.** Imediatamente após o nervo simpático ou parassimpático ser seccionado, o órgão inervado perde seu tônus simpático ou parassimpático. No caso dos vasos sanguíneos, por exemplo, cortar os nervos simpáticos resulta, dentro de 5 a 30 segundos, em vasodilatação quase máxima. Entretanto, durante minutos, horas, dias ou semanas, o *tônus intrínseco* no músculo liso dos vasos aumenta — isto é, tônus aumentado, causado por força contrátil aumentada do músculo liso, que *não* é o resultado de estimulação simpática, mas de adaptações bioquímicas das próprias fibras musculares lisas. Esse tônus intrínseco depois de certo tempo restaura a vasoconstrição quase ao normal.

Efeitos basicamente iguais ocorrem na maioria dos outros órgãos efetores sempre que o tônus simpático ou parassimpático é perdido. Isso é, a compensação intrínseca se desenvolve rapidamente para levar a função do órgão de volta quase ao seu nível basal normal. Entretanto, no sistema parassimpático, a compensação às vezes necessita de muitos meses. Por exemplo, a perda do tônus parassimpático no coração depois de vagotomia cardíaca aumenta a frequência cardíaca para 160 batimentos por minuto no cão, e ela ainda estará parcialmente elevada 6 meses depois.

**Supersensibilidade de Desnervação dos Órgãos Simpáticos e Parassimpáticos após Desnervação**

Durante mais ou menos a primeira semana, depois de o nervo simpático ou parassimpático ter sido seccionado, o órgão inervado fica mais sensível à norepinefrina ou à acetilcolina injetada, respectivamente. Esse efeito é explicado na Figura 60-4, que mostra que o fluxo sanguíneo no antebraço antes da remoção da inervação simpática é de cerca de 200 mL/min; dose-teste de norepinefrina causa somente ligeira depressão do fluxo, com duração de mais ou menos 1 minuto. Em seguida, o gânglio estelar é retirado, e o tônus simpático normal é perdido. Primeiro, o fluxo de sangue aumenta muito por causa do tônus vascular perdido, mas durante período de dias a semanas o fluxo de sangue volta em boa parte ao normal por causa do aumento progressivo do tônus intrínseco da própria musculatura vascular, compensando dessa forma parcialmente a perda do tônus simpático. Em seguida, outra dose-teste de norepinefrina é injetada, e o fluxo de sangue diminui muito mais do que antes, mostrando que os vasos sanguíneos se tornaram cerca de duas a quatro vezes mais sensíveis à norepinefrina do que antes. Esse fenômeno é chamado *supersensibilidade da desnervação*. Ele ocorre nos órgãos simpáticos e nos parassimpáticos, mas tem grandeza muito maior em alguns órgãos do que em outros, aumentando a resposta em algumas ocasiões por mais de 10 vezes.

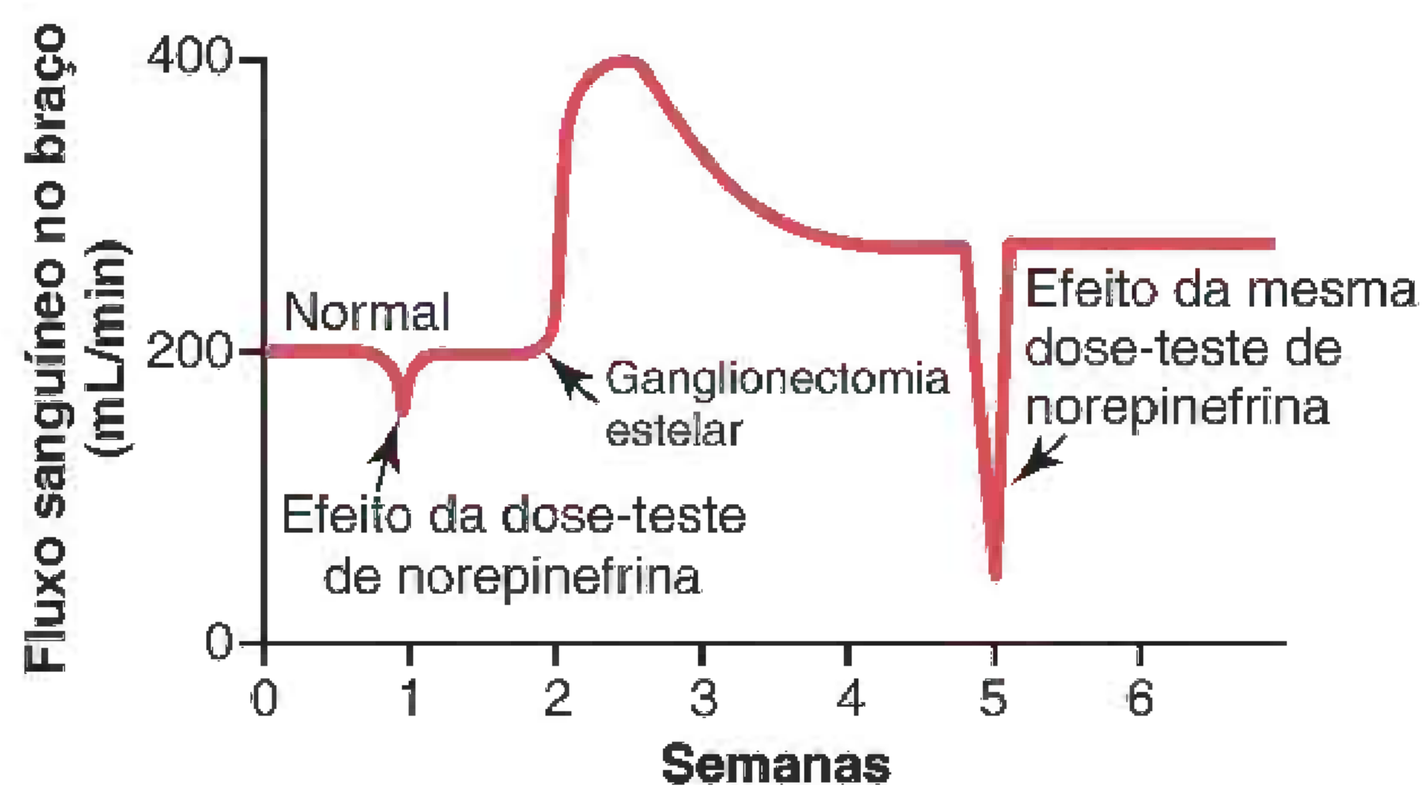



**Figura 60-4** Efeito da simpatectomia no fluxo sanguíneo do braço e efeito de dose-teste de norepinefrina, antes e depois da simpatectomia, mostrando a ***supersensibilidade*** da vasculatura à norepinefrina.

**Mecanismo da Supersensibilidade de Desnervação.** A causa da supersensibilidade de desnervação só é conhecida parcialmente. Parte da resposta se deve ao fato de que o número de receptores nas membranas pós-sinápticas das células efetoras aumenta — às vezes, multiplica-se por várias vezes — quando norepinefrina ou acetilcolina não é mais liberada nas sinapses, processo chamado "regulação para cima" (*up-regulation*) dos receptores. Portanto, quando dose do hormônio é agora injetada no sangue circulante, a reação efetora é imensamente aumentada.

### Reflexos Autônomos

Muitas funções viscerais do organismo são reguladas por *reflexos autônomos.* Ao longo de todo este livro, as funções desses reflexos são discutidas em relação a sistemas de órgãos individuais; para ilustrar sua importância, alguns poucos são apresentados aqui brevemente.

**Reflexos Autônomos Cardiovasculares.** Vários reflexos do sistema cardiovascular ajudam a controlar a pressão do sangue arterial e a frequência cardíaca. Um deles é o *reflexo barorreceptor*, descrito no Capítulo 18, junto com outros reflexos cardiovasculares. Resumidamente, receptores de estiramento, chamados *barorreceptores*, se localizam nas paredes de várias artérias principais, incluindo especialmente as artérias carótidas internas e o arco da aorta. Quando são estirados pela alta da pressão, sinais são transmitidos ao tronco cerebral, onde inibem os impulsos simpáticos para o coração e para os vasos sanguíneos e excitam os parassimpáticos; isso permite que a pressão arterial caia de volta ao normal.

**Reflexos Autônomos Gastrointestinais.** A parte mais superior do trato gastrointestinal e o reto são controlados, principalmente, por reflexos autônomos. Por exemplo, o cheiro de comida saborosa ou a presença de comida na boca iniciam sinais da boca e do nariz para os núcleos vagais, glossofaríngeos e salivatórios do tronco cerebral. Esses por sua vez transmitem sinais pelos nervos parassimpáticos para as glândulas secretoras da boca e do estômago, causando a secreção de fluidos digestivos às vezes antes mesmo que a comida entre na boca.

Quando o material fecal preenche o reto, na outra ponta do trato digestivo, impulsos sensoriais, iniciados pelo estiramento do reto, são transmitidos à porção sacral da medula espinhal, e o sinal de reflexo é transmitido de volta pelos parassimpáticos sacrais até as partes distais do cólon, provocando fortes contrações peristálticas que causam a defecação.

**Outros Reflexos Autônomos.** O esvaziamento da bexiga é controlado da mesma forma que o esvaziamento do reto; o estiramento da bexiga transmite impulsos à medula espinhal sacra e esta, por sua vez, causa a contração reflexa da bexiga e o relaxamento dos esfíncteres urinários promovendo dessa forma a micção.

Importantes também são os reflexos sexuais, iniciados tanto por estímulos psíquicos, vindo do encéfalo, como por estímulos dos órgãos sexuais. Impulsos dessas duas fontes convergem na medula espinhal sacral e no homem, resultam primeiro na *ereção em grande parte função parassimpática* e depois, na *ejaculação, função parcialmente simpática.*

Outras funções de controle autônomo incluem contribuições dos reflexos à regulação da secreção pancreática, esvaziamento da vesícula biliar, excreção de urina pelos rins, sudorese, concentração de glicose no sangue e muitas outras funções viscerais, que são discutidas detalhadamente em outros pontos deste livro.

## Estimulação de Órgãos Discretos em Algumas Circunstâncias e Estimulação em Massa em Outras Circunstâncias pelos Sistemas Simpático e Parassimpático

**O Sistema Simpático às Vezes Responde por Descarga em Massa.** Em algumas circunstâncias, quase todas as porções do sistema nervoso simpático descarregam simultaneamente como unidade completa, fenômeno chamado *descarga de massa.* Isso ocorre com frequência quando o hipotálamo é ativado por medo ou terror, ou por dor intensa. O resultado é a reação disseminada por todo o corpo chamada *resposta de alarme* ou de *estresse*, que discutiremos resumidamente.

Em outras ocasiões, a ativação ocorre em porções isoladas do sistema nervoso simpático. Exemplos importantes são: (1) durante o processo da regulação de calor, os simpáticos controlam a sudorese e o fluxo sanguíneo na pele, sem afetar os outros órgãos inervados pelos simpáticos. (2) Muitos "reflexos locais" envolvem fibras aferentes sensoriais que trafegam pelos nervos periféricos, em direção aos gânglios simpáticos e à medula espinhal, e causam respostas reflexas muito localizadas. Por exemplo, o aquecimento de área da pele causa vasodilatação local e sudorese aumentada nesse mesmo local, enquanto o resfriamento causa efeitos opostos. (3) Muitos dos reflexos simpáticos que controlam funções gastrointestinais operam por vias neurais que não entram na medula espinhal simplesmente passando do trato digestivo até os gânglios paravertebrais, e, depois, de volta ao trato digestivo pelos nervos simpáticos para controlar a atividade motora ou secretora.

**O Sistema Parassimpático, em Geral, Causa Respostas Localizadas Específicas.** As funções controladas pelo sistema parassimpático são com frequência

muito específicas. Por exemplo, os reflexos cardiovasculares parassimpáticos em geral só agem no coração para aumentar ou diminuir sua frequência de batimentos. De forma semelhante, outros reflexos parassimpáticos causam secreção principalmente pelas glândulas da boca, e em outras ocasiões de modo majoritário pelas glândulas do estômago. Por fim, o reflexo de esvaziamento retal não afeta outras partes do intestino de modo significativo.

Mesmo assim, muitas vezes ocorre associação entre funções parassimpáticas intimamente conectadas. Por exemplo, embora a secreção salivar possa ocorrer, independentemente da secreção gástrica, essas duas muitas vezes também ocorrem juntas, e a secreção pancreática também ocorre com frequência no mesmo momento. O reflexo de esvaziamento retal também muitas vezes inicia o reflexo de esvaziamento vesical, resultando no esvaziamento simultâneo da bexiga e do reto. Por sua vez, o reflexo de esvaziamento vesical pode ajudar a iniciar o esvaziamento retal.

## Resposta de "Alarme" ou "Estresse" do Sistema Nervoso Simpático

Quando grandes porções do sistema nervoso simpático descarregam ao mesmo tempo — isto é, por *descarga em massa* — isto aumenta de muitas formas a capacidade do organismo de exercer atividade muscular vigorosa. Vamos resumir essas formas:

1. Pressão arterial aumentada.
2. Fluxo sanguíneo para os músculos ativos aumentado e, ao mesmo tempo, fluxo sanguíneo diminuído para os órgãos não necessários para a rápida atividade motora, tais como o trato gastrointestinal e os rins.
3. O metabolismo celular aumentado no corpo todo.
4. Concentração de glicose no sangue aumentada.
5. Glicólise aumentada no fígado e no músculo.
6. Força muscular aumentada.
7. Atividade mental aumentada.
8. Velocidade/intensidade da coagulação sanguínea aumentada.

A soma desses efeitos permite à pessoa exercer atividade física com muito mais energia do que seria possível de outra forma. Como o *estresse mental* ou *físico* pode excitar o sistema simpático, muitas vezes se diz que a finalidade do sistema simpático é a de fornecer a ativação extra do corpo nos estados de estresse: isto é chamado *resposta ao estresse* simpática.

O sistema simpático é ativado de forma especialmente forte em muitos estados emocionais. Por exemplo, no estado de *raiva* suscitado em grande parte pela estimulação do hipotálamo sinais são transmitidos pela formação reticular do tronco cerebral para a medula espinhal, causando descarga simpática maciça; a maioria dos efeitos simpáticos mencionados se segue imediatamente. Isso é chamado *reação de alarme* simpática. Também é chamado *reação de luta ou fuga* porque o animal, nesse estado, decide quase instantaneamente se é para parar e lutar ou para fugir. Em ambos os casos, a reação de alarme simpática torna as atividades subsequentes do animal mais vigorosas.

## Controle Bulbar, Pontino e Mesencefálico do Sistema Nervoso Autônomo

Muitas áreas da formação reticular no tronco cerebral e, ao longo do trato solitário do bulbo, da ponte e do mesencéfalo, bem como em muitos núcleos especiais (Fig. 60-5), controlam funções autônomas diferentes, tais como a pressão arterial, a frequência cardíaca, a secreção glandular no trato gastrointestinal, o peristaltismo gastrointestinal e o grau de contração da bexiga. O controle de cada uma delas é discutido nos pontos adequados deste livro. Alguns dos *fatores mais importantes controlados pelo tronco cerebral são a pressão arterial, a frequência cardíaca e a frequência respiratória.* De fato, a transecção do tronco cerebral acima do nível médio-pontino permite ao controle basal da pressão arterial continuar como antes, mas impede sua modulação pelos centros nervosos superiores, como o hipotálamo. Por sua vez, a transecção, imediatamente abaixo do bulbo, faz com que a pressão arterial caia para menos da metade do normal.

Os centros bulbares e pontinos para a regulação da respiração, discutidos no Capítulo 41, estão intimamente associados aos centros regulatórios cardiovasculares, no tronco cerebral. Embora essa não seja considerada função autônoma, é uma das funções *involuntárias* do organismo.

**Controle dos Centros Autônomos do Tronco Cerebral por Áreas Superiores.** Sinais do hipotálamo e até mesmo do telencéfalo podem afetar as atividades de quase todos os centros de controle autônomos no tronco cerebral. Por exemplo, a estimulação em áreas corretas, principalmente do hipotálamo posterior, pode ativar os centros de controle cardiovasculares bulbares o suficiente

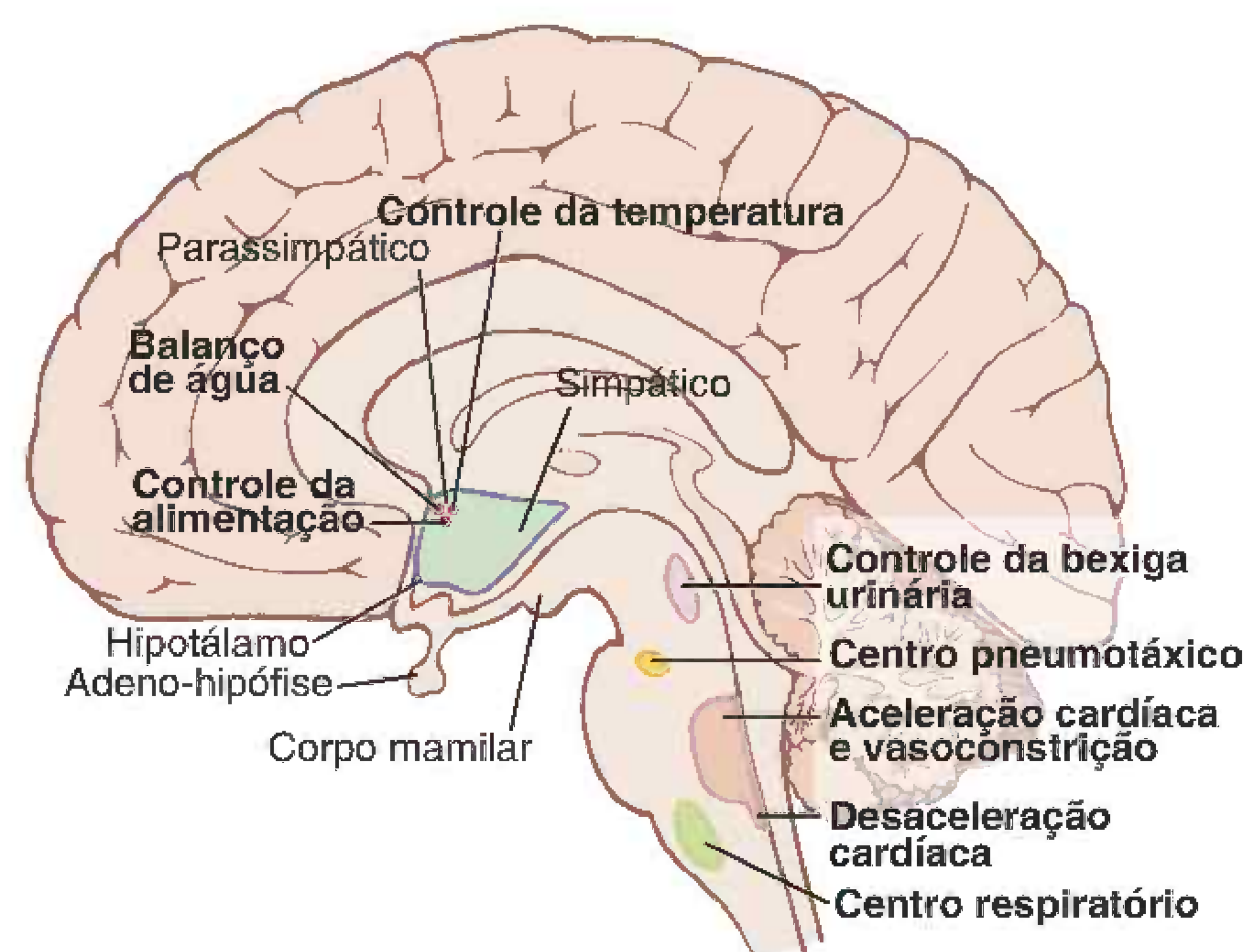



**Figura 60-5** Áreas de controle autônomo no tronco cerebral e no hipotálamo.

para aumentar a pressão arterial a mais que o dobro do normal. De forma semelhante, outros centros hipotalâmicos controlam a temperatura do corpo, aumentam ou diminuem a salivação e a atividade gastrointestinal e causam o esvaziamento da bexiga. Até certo grau então os centros autônomos no tronco cerebral funcionam como estações de retransmissão para controlar as atividades iniciadas em níveis superiores do encéfalo, especialmente no hipotálamo.

Nos Capítulos 58 e 59 foi também mostrado que muitas das nossas respostas comportamentais são mediadas (1) pelo hipotálamo, (2) por áreas reticulares do tronco cerebral e (3) pelo sistema nervoso autônomo. De fato, algumas áreas superiores do encéfalo podem alterar certas funções do sistema nervoso autônomo, como um todo ou de porções dele, forte o suficiente para causar doença grave induzida de forma autônoma, como a úlcera péptica do estômago ou duodeno, constipação, palpitação cardíaca ou até ataque cardíaco.

## Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo

### Fármacos que Atuam em Órgãos Efetores Adrenérgicos — Fármacos Simpatomiméticos

Da discussão recente, fica óbvio que a injeção intravenosa de norepinefrina causa no organismo praticamente os mesmos efeitos que a estimulação simpática. Portanto, a norepinefrina é referida como *fármaco simpatomimético* ou *adrenérgico*. *Epinefrina* e *metoxamina* são também fármacos simpatomiméticos, e ainda existem diversos outros. Elas diferem entre si no grau em que estimulam diferentes órgãos efetores simpáticos e na duração de sua ação. Norepinefrina e epinefrina têm ações tão curtas quanto 1 a 2 minutos, enquanto a ação de alguns outros fármacos simpatomiméticos comumente usados duram por 30 minutos a 2 horas.

Fármacos importantes que estimulam receptores adrenérgicos específicos são a *fenilefrina* (receptores alfa), o *isoproterenol* (receptores beta) e o *albuterol* (apenas receptores $beta_2$).

**Fármacos Que Promovem a Liberação de Norepinefrina das Terminações Nervosas.** Certos fármacos têm ação simpatomimética indireta em vez de excitarem diretamente os órgãos efetores adrenérgicos. Esses fármacos incluem a *efedrina*, a *tiramina* e a *anfetamina*. Seu efeito é causar a liberação de norepinefrina de suas vesículas de armazenamento nas terminações nervosas simpáticas. A liberação de norepinefrina em retorno causa efeitos simpáticos.

**Fármacos Que Bloqueiam a Atividade Adrenérgica.** A atividade adrenérgica pode ser bloqueada em diversos pontos no processo estimulatório, como a seguir:

1. A síntese e o armazenamento da norepinefrina, nas terminações nervosas simpáticas, podem ser evitados. O fármaco melhor conhecido que causa esse efeito é a *reserpina*.
2. A liberação da norepinefrina das terminações simpáticas pode ser bloqueada. Isso pode ser causado pela *guanetidina*.
3. Os receptores simpáticos *alfa* podem ser bloqueados. Dois fármacos que causam esse efeito são a *fenoxibenzamina* e a *fentolamina*.
4. Os receptores simpáticos *beta* podem ser bloqueados. Fármaco que bloqueia os receptores $beta_1$ e $beta_2$ é o *propranolol*. Um que bloqueia principalmente o receptor $beta_1$ é o *metoprolol*.
5. A atividade simpática pode ser bloqueada por fármacos que bloqueiam a transmissão de impulsos nervosos pelos gânglios autônomos. Eles são discutidos em seção posterior; mas fármaco importante para o bloqueio da transmissão simpática e da parassimpática através do gânglio é o *hexametônio*.

### Fármacos Que Agem nos Órgãos Efetores Colinérgicos

**Fármacos Parassimpatomiméticos (Fármacos Colinérgicos).** A acetilcolina injetada intravenosamente em geral não causa exatamente os mesmos efeitos no organismo que a estimulação parassimpática porque a maior parte da acetilcolina é destruída pela colinesterase no sangue e nos líquidos corporais antes que possa alcançar todos os órgãos efetores. Ainda assim, diversos outros fármacos que não são tão rapidamente destruídos podem produzir efeitos parassimpáticos típicos disseminados, e são chamados *fármacos parassimpatomiméticos*.

Dois fármacos parassimpatomiméticos comumente usados são a *pilocarpina* e a *metacolina*. Elas agem diretamente no tipo muscarínico dos receptores colinérgicos.

**Fármacos Que Potencializam os Efeitos Parassimpáticos — Fármacos Anticolinesterásicos.** Alguns fármacos não exercem efeito direto sobre algum órgão efetor parassimpático, mas potencializam os efeitos da acetilcolina naturalmente secretada nas terminações parassimpáticas. Eles são os mesmos fármacos discutidos no Capítulo 7, que potencializam o efeito da acetilcolina na junção neuromuscular. Incluem a *neostigmina*, a *piridostigmina* e o *ambenônio*. Esses fármacos inibem a acetilcolinesterase, *evitando a destruição rápida da acetilcolina*, liberada nas terminações nervosas parassimpáticas. Como consequência, a quantidade de acetilcolina aumenta com estímulos sucessivos, e o grau de ação também aumenta.

**Fármacos Que Bloqueiam a Atividade Colinérgica nos Órgãos Efetores — Fármacos Antimuscarínicos.** *A atropina e fármacos semelhantes, como a homatropina e escopolamina, bloqueiam a ação da acetilcolina nos receptores colinérgicos de tipo muscarínico dos órgãos efetores.* Esses fármacos *não* afetam a ação nicotínica da acetilcolina nos neurônios pós-ganglionares ou nos músculos esqueléticos.

### Fármacos Que Estimulam ou Bloqueiam os Neurônios Simpáticos e Parassimpáticos Pós-ganglionares

**Fármacos Que Estimulam os Neurônios Autônomos Pós-ganglionares.** Os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático e do simpático secretam acetilcolina

nas suas terminações, e a acetilcolina por sua vez estimula os neurônios pós-ganglionares. Além disso, a acetilcolina injetada também pode estimular os neurônios pós-ganglionares de ambos os sistemas, consequentemente, causando ao mesmo tempo efeitos simpáticos e parassimpáticos pelo corpo todo.

A *nicotina* é outro fármaco que pode estimular neurônios pós-ganglionares, da mesma forma que a acetilcolina porque todas as membranas desses neurônios contêm o *tipo nicotínico do receptor de acetilcolina*. Portanto, fármacos que causam efeitos autônomos, pela estimulação de neurônios pós-ganglionares, são chamados *fármacos nicotínicos*. Alguns outros fármacos, como a *metacolina*, têm ações tanto nicotínicas quanto muscarínicas, enquanto a *pilocarpina* só tem efeitos muscarínicos.

A nicotina excita tanto os neurônios pós-ganglionares simpáticos quanto os parassimpáticos, ao mesmo tempo, levando à forte vasoconstrição simpática nos órgãos abdominais e membros, mas ao mesmo tempo resultando em efeitos parassimpáticos, tais como atividade gastrointestinal aumentada e, às vezes, frequência cardíaca diminuída.

**Fármacos Bloqueadores Ganglionares.** Muitos fármacos importantes bloqueiam a transmissão de impulsos dos neurônios pré-ganglionares autônomos para os neurônios pós-ganglionares, incluindo o *íon tetraetilamônia*, o *íon hexametônio* e o *pentolínio*. Esses fármacos bloqueiam a estimulação pela acetilcolina dos neurônios pós-ganglionares nos sistemas simpáticos e parassimpáticos simultaneamente. Eles são usados, muitas vezes, para bloquear a atividade simpática, mas raramente para bloquear a atividade parassimpática porque seus efeitos de bloqueio simpático geralmente prevalecem muito sobre seus efeitos de bloqueio parassimpático. Os fármacos bloqueadores ganglionares podem reduzir especialmente a pressão arterial em muitos pacientes com hipertensão, mas não são úteis clinicamente porque seus efeitos são difíceis de se controlar.

## Referências


Cannon WB: Organization for physiological homeostasis, *Physiol Rev* 9:399, 1929.

Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 25:317, 2004.

Dampney RA, Horiuchi J, McDowall LM: Hypothalamic mechanisms coordinating cardiorespiratory function during exercise and defensive behaviour, *Auton Neurosci* 142:3, 2008.

DiBona GF: Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005.

Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine, *Pharmacol Rev* 56:331, 2004.

Goldstein DS, Sharabi Y: Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach, *Circulation* 119:139, 2009.

Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al: Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 137:753, 2002.

Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO2 homeostasis, and breathing automaticity, *J Appl Physiol* 105:404, 2008.

Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure, *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.

Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J: Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 14:103S, 2001.

Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M: Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches, *Physiol Rev* 89:535, 2009.

Lohmeier TE: The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 14:147S, 2001.

Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, et al: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R828, 2005.

Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al: Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy, *Circulation* 118:863, 2008.

Saper CB: The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci* 25:433, 2002.

Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev* 79:855, 1999.

Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses, *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.

Wess J: Novel insights into muscarinic acetylcholine receptor function using gene targeting technology. *Trends Pharmacol Sci* 24:414, 2003.

(página deixada intencionalmente em branco)

# Fluxo Sanguíneo Cerebral, Líquido Cefalorraquidiano e Metabolismo Cerebral



Até este ponto, discutimos a função do cérebro como se ele fosse independente do seu fluxo sanguíneo, do metabolismo e do líquido cefalorraquidiano. Entretanto, isso está longe de ser verdade, pois anormalidades de qualquer um desses fatores podem afetar profundamente a função cerebral. Por exemplo, a cessação completa do fluxo sanguíneo para o cérebro leva à inconsciência dentro de 5 a 10 segundos. Isso ocorre porque a falta do aporte de oxigênio às células cerebrais impede a maior parte do metabolismo dessas células. Em escala de tempo maior, anormalidades do líquido cefalorraquidiano, tanto na sua composição, quanto na sua pressão hidrostática, também podem ter efeitos igualmente graves sobre a função cerebral.

## Fluxo Sanguíneo Cerebral

O fluxo sanguíneo no cérebro é suprido por quatro grandes artérias — duas carótidas e duas artérias vertebrais — que se fundem para formar o *círculo de Willis* na base do cérebro. As artérias, originadas do círculo de Willis, percorrem a superfície do cérebro e dão origem às artérias *piais* que se ramificam em vasos menores, chamados *artérias e arteríolas de penetração* (Fig. 61-1). Os vasos penetrantes são levemente separados do tecido cerebral pelo extenso espaço subaracnoide, chamado *espaço de Virchow-Robin*. Os vasos penetrantes mergulham no tecido cerebral, dando origem às arteríolas intracerebrais, que eventualmente se ramificam em capilares, onde ocorre a troca de oxigênio, nutrientes, dióxido de carbono e metabólitos entre o sangue e os tecidos.

### Intensidade Normal do Fluxo Sanguíneo Cerebral

O fluxo normal de sangue pelo cérebro da pessoa adulta é, em média, de 50 a 65 mililitros por 100 gramas de tecido encefálico por minuto. Para todo o encéfalo, isso equivale a 750 a 900 mL/min. Assim, o cérebro representa apenas cerca de 2% do peso corporal, mas recebe 15% do débito cardíaco de repouso.

### Regulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral

Como na maioria das outras áreas vasculares do organismo, o fluxo sanguíneo cerebral é muito correlacionado ao metabolismo tecidual. Acredita-se que vários fatores metabólicos contribuam para a regulação do fluxo sanguíneo cerebral: (1) concentração de dióxido de carbono, (2) concentração de íons hidrogênio, (3) concentração de oxigênio e (4) substâncias liberadas pelos *astrócitos*, que são células especializadas não neuronais que parecem acoplar a atividade neuronal à regulação do fluxo sanguíneo local.

**Aumento do Fluxo Sanguíneo Cerebral em Resposta ao Excesso de Dióxido de Carbono ou de Íons Hidrogênio.** Aumento da concentração de dióxido de carbono, no san-

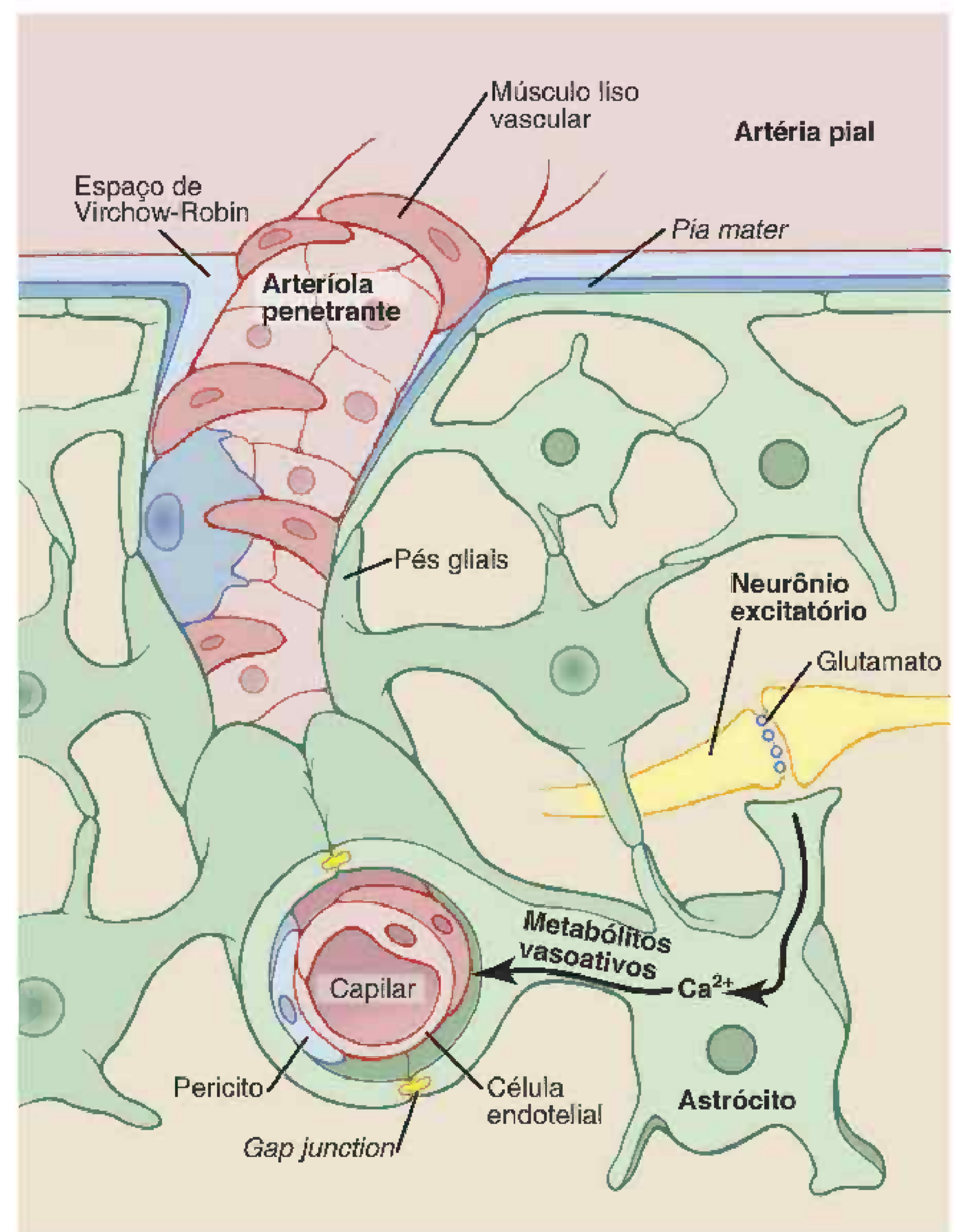



**Figura 61-1** Arquitetura dos vasos sanguíneos e do mecanismo potencial para a regulação do fluxo sanguíneo pelos astrócitos. As artérias piais se situam nos limitantes gliais e as artérias penetrantes estão cercadas por pés gliais dos astrócitos. Note que os astrócitos também têm finos processos estreitamente associados às sinapses.

gue arterial que perfunde o tecido cerebral aumenta muito o fluxo sanguíneo. Isso está explicado na Figura 61-2, que mostra que o fluxo sanguíneo cerebral é aproximadamente duplicado com aumento de 70% da $Pco_2$ arterial.

Acredita-se que o dióxido de carbono aumente o fluxo sanguíneo cerebral, ligando-se primeiro à água nos líquidos corporais para formar ácido carbônico que se dissocia para liberar íons hidrogênio. Esses íons hidrogênio então provocam a vasodilatação dos vasos cerebrais — sendo essa dilatação quase que diretamente proporcional ao aumento da concentração de íons hidrogênio, até que o fluxo sanguíneo atinja aproximadamente o dobro do normal.

Outras substâncias que aumentem a acidez do tecido cerebral e portanto a concentração de íons hidrogênio, aumentarão da mesma forma o fluxo sanguíneo cerebral. Tais substâncias incluem os ácidos lático e pirúvico e qualquer outra substância ácida formada durante o metabolismo tecidual.

**Importância do Controle do Fluxo Sanguíneo Cerebral por Dióxido de Carbono e Íons Hidrogênio.** Uma concentração de íon hidrogênio aumentada deprime muito a atividade neuronal. Portanto, é extremamente adequado que um aumento na concentração de íons hidrogênio também cause um aumento no fluxo de sangue, que por sua vez leva os íons hidrogênio, o dióxido de carbono e outras substâncias de caráter ácido para longe dos tecidos cerebrais. A perda de dióxido de carbono tira o ácido carbônico dos tecidos; juntamente com a retirada de outros ácidos; isto reduz a concentração de íons hidrogênio de volta ao normal. Desta forma, tal mecanismo ajuda a manter uma concentração de íon hidrogênio constante nos fluidos cerebrais e assim ajuda a manter um nível normal e constante de atividade neuronal.

**Deficiência de Oxigênio como Regulador do Fluxo Sanguíneo Cerebral.** Com exceção de períodos de intensa atividade cerebral, a intensidade/velocidade de utilização de oxigênio pelo tecido encefálico permanece dentro de limites estreitos — quase exatamente 3,5 (±0,2) mililitros de oxigênio por 100 gramas de tecido cerebral por minuto. Se em algum momento o fluxo sanguíneo para o cérebro fica insuficiente para fornecer essa quantidade necessária de oxigênio, o mecanismo de vasodilatação por deficiência de oxigênio entra quase imediatamente em ação, deixando o fluxo sanguíneo cerebral e o transporte de oxigênio para os tecidos cerebrais, próximos do normal. Portanto, esse mecanismo regulatório do fluxo sanguíneo local é quase exatamente o mesmo no cérebro, assim como, nos vasos sanguíneos coronários, no músculo esquelético e na maioria das outras áreas vasculares do corpo.

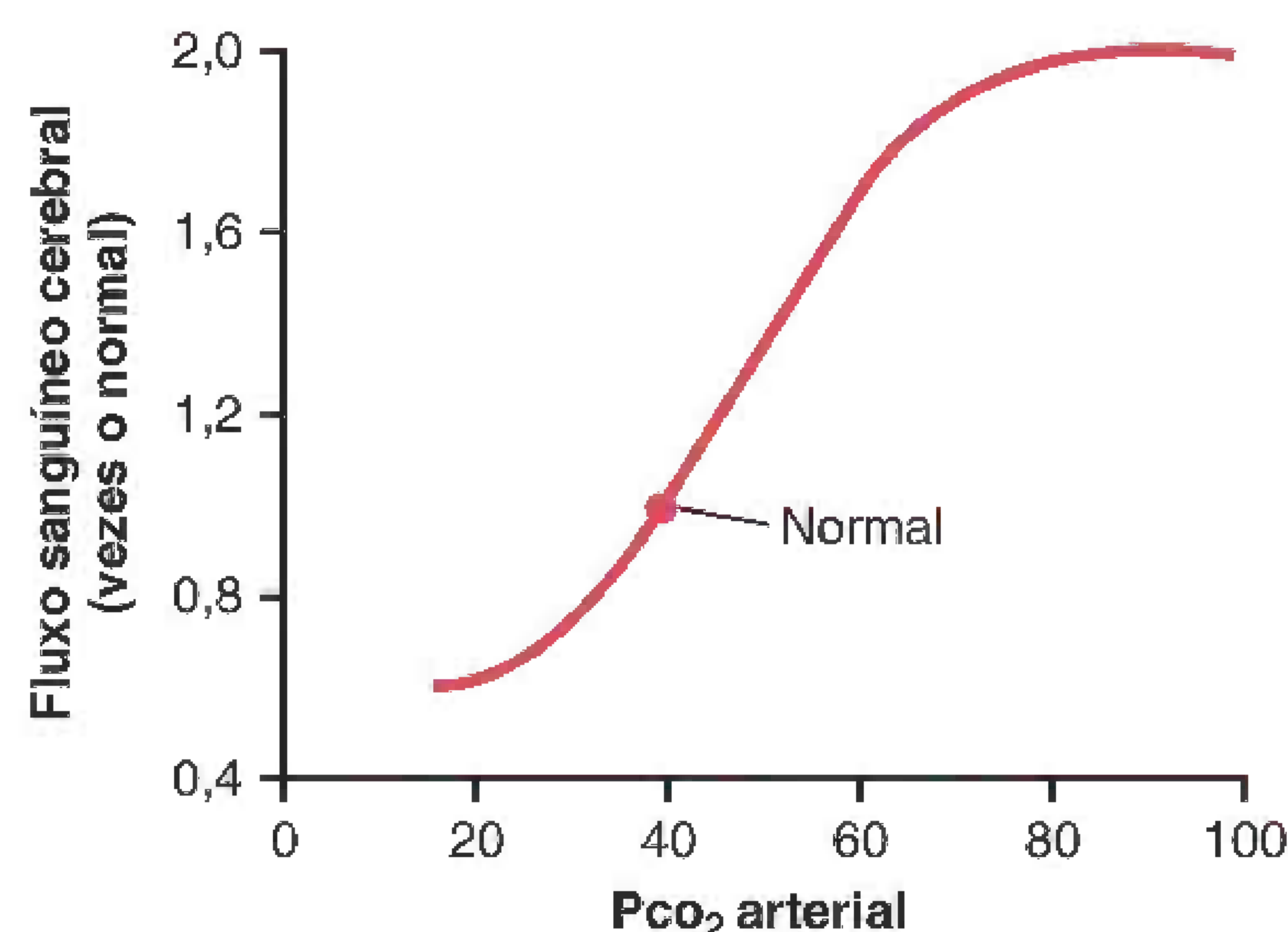



**Figura 61-2** Relação entre $Pco_2$ arterial e fluxo sanguíneo cerebral.

Experimentos mostraram que a diminuição da $Po_2$ *tecidual* cerebral para menos de 30 mmHg (o valor normal é 35 a 40 mmHg) imediatamente começa a aumentar o fluxo sanguíneo. Isso é extremamente adequado, pois a função cerebral fica alterada com valores de $Po_2$ não muito menores e em especial nos níveis de $Po_2$ menores que 20 mmHg. Até mesmo coma pode resultar desses níveis muito baixos. Assim, os mecanismos dependentes do oxigênio, responsáveis pela regulação local do fluxo sanguíneo cerebral se constituem em resposta protetora muito importante contra a atividade neuronal cerebral diminuída e, portanto, contra qualquer eventual distúrbio da capacidade mental.

**Substâncias Liberadas dos Astrócitos como Reguladoras do Fluxo Sanguíneo Cerebral.** Número cada vez maior de evidências tem sugerido que o acoplamento entre a atividade neuronal e o fluxo sanguíneo cerebral é devido, em parte, às substâncias liberadas pelos *astrócitos* (também chamadas *células astrogliais*) que cercam os vasos sanguíneos no sistema nervoso central. Os astrócitos são *células não neuronais* com formato de estrela que suportam e protegem os neurônios, assim como fornecem nutrientes. Para eles têm inúmeras projeções que fazem contato com neurônios e os vasos sanguíneos a seu redor, compondo mecanismo potencial para a comunicação neurovascular. Os astrócitos da massa cinzenta (*astrócitos protoplasmáticos*) estendem finos processos que cobrem a maior parte das sinapses e *pés gliais* que estão intimamente justapostos à parede vascular (Fig. 61-1).

Estudos experimentais têm mostrado que a estimulação elétrica de neurônios excitatórios glutamatérgicos levam aos aumentos da concentração de íons cálcio nos pés gliais de astrócitos e à vasodilatação das arteríolas adjacentes. Estudos adicionais têm sugerido que essa vasodilatação é mediada por diversos metabólitos vasoativos liberados pelos astrócitos. Apesar de os mediadores verdadeiros ainda não serem identificados, o óxido nítrico, metabólitos do ácido araquidônico, íons potássio, adenosina, e outras substâncias, geradas pelos astrócitos, em resposta à estimulação dos neurônios excitatórios adjacentes, têm sido apontados como importantes mediadores da vasodilatação local.

**Medidas do Fluxo Sanguíneo Cerebral e Efeito da Atividade Cerebral sobre o Fluxo.** Foi desenvolvido método para medir simultaneamente o fluxo de sangue em até 256 segmentos isolados do córtex cerebral humano. Para isso, *substância radioativa, tal como xenônio radioativo, é injetada na artéria carótida; depois do que a radioatividade de cada segmento do córtex é registrada enquanto a substância radioativa passa pelo tecido cerebral. Para esse fim, 256 pequenos detectores de radioatividade por cintilação são apostos sobre a superfície cortical.* A velocidade do aumento e a redução da radioatividade em cada segmento tecidual são medidas diretas da intensidade/velocidade do fluxo sanguíneo cerebral por esse segmento.

Usando-se esta técnica, ficou claro que o fluxo sanguíneo em cada segmento individual do córtex muda por até 100% a 150% dentro de segundos, em resposta às variações locais na atividade neuronal. Por exemplo, simplesmente o cerrar o

punho causa aumento imediato do fluxo sanguíneo do córtex motor do lado oposto do cérebro. Ler um livro aumenta o fluxo sanguíneo, especialmente nas áreas visuais do córtex occipital e nas áreas de percepção linguística do córtex temporal. Esse procedimento de medida pode também ser usado para localizar a origem de ataques epilépticos, pois o fluxo sanguíneo cerebral local aumenta, aguda e significativamente, no ponto focal de cada crise.

Explicando o efeito da atividade neuronal local sobre o fluxo sanguíneo, a Figura 61-3 mostra o aumento típico no fluxo sanguíneo occipital, registrado no cérebro de gato enquanto luz intensa estimula seus olhos, durante meio minuto.

**A Autorregulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral Protege o Cérebro de Flutuações Quando a Pressão Arterial Varia.** Durante as atividades diárias normais, a pressão arterial pode variar muito chegando a níveis elevados durante os estados de excitação ou atividade árdua e caindo a níveis baixos durante o sono. Entretanto, o fluxo sanguíneo cerebral é extremamente bem "autorregulado", entre os limites da pressão arterial de 60 e 140 mmHg. Isto é, a pressão arterial média pode ser diminuída agudamente, para valores de 60 mmHg, ou aumentada, para valores de 140 mmHg, sem variação significativa do fluxo sanguíneo cerebral. Além disso, em pessoas hipertensas, a autorregulação do fluxo de sangue cerebral ocorre até mesmo quando a pressão arterial média aumenta para valores entre 160 e 180 mmHg. Isso é explicado na Figura 61-4, que mostra o fluxo sanguíneo cerebral medido em pacientes com pressão sanguínea normal e em pacientes hipertensos e hipotensos. Note a constância extrema do fluxo sanguíneo cerebral entre os limites de 60 e 180 mmHg de pressão arterial média. Entretanto, se a pressão arterial cair para menos que 60 mmHg, então o fluxo sanguíneo cerebral fica gravemente diminuído.

**Papel do Sistema Nervoso Simpático no Controle do Fluxo Sanguíneo Cerebral.** O sistema circulatório cerebral tem forte inervação simpática que se origina nos gânglios simpáticos cervicais superiores, passa pelo pescoço e depois para o tecido cerebral, acompanhando as artérias cerebrais. Essa inervação supre tanto as grandes artérias cerebrais como as artérias menores que penetram na própria substância cerebral. Entretanto, a transecção dos nervos simpáticos ou a sua estimulação branda a moderada, em geral, provoca poucas variações do fluxo sanguíneo cerebral porque o mecanismo autorregulatório pode prevalecer sobre os efeitos nervosos. Quando a pressão arterial média aumenta de forma aguda para nível excepcionalmente alto como durante o exercício extenuante, ou durante outros estados de atividade circulatória excessiva, o sistema nervoso simpático normalmente provoca vasoconstrição das artérias cerebrais grandes e de tamanho intermediário, o suficiente para impedir que a alta pressão chegue aos vasos sanguíneos menores do cérebro. Isso é importante para impedir hemorragia vascular no interior do cérebro — isto é, para impedir a ocorrência de "acidente vascular cerebral".

### Microcirculação Cerebral

Como ocorre em quase todos os outros tecidos do organismo, o número de capilares sanguíneos no cérebro é maior onde as demandas metabólicas são maiores. A intensidade metabólica total da substância cinzenta cerebral, onde ficam os corpos celulares dos neurônios, é cerca de quatro vezes maior do que a da substância branca; de forma correspondente, o número de capilares e a intensidade do fluxo sanguíneo também são cerca de quatro vezes mais altos.

Característica importante estrutural dos capilares cerebrais é que em sua maioria eles são muito menos "permeáveis" do que os capilares sanguíneos em quase qualquer outro tecido do corpo. A razão para isso é que os capilares são sustentados de todos os lados pelos "pés gliais", pequenas projeções das células gliais que ficam ao seu redor, estendendo-se por toda a superfície das capilares, e responsáveis pelo suporte físico para impedir dilatação exagerada dos capilares no caso de pressão sanguínea alta no seu interior.

As paredes das pequenas arteríolas que levam aos capilares cerebrais ficam muito mais grossas em pessoas que desenvolvem hipertensão, e essas arteríolas permanecem no estado de considerável vasoconstrição o tempo todo para impedir a transmissão da pressão alta aos capilares. Veremos adiante, neste capítulo, que cada vez que esses sistemas de proteção contra a transudação de líquido dos capilares para o tecido cerebral deixam de funcionar, segue-se edema cerebral grave, o que pode levar rapidamente ao coma e à morte.

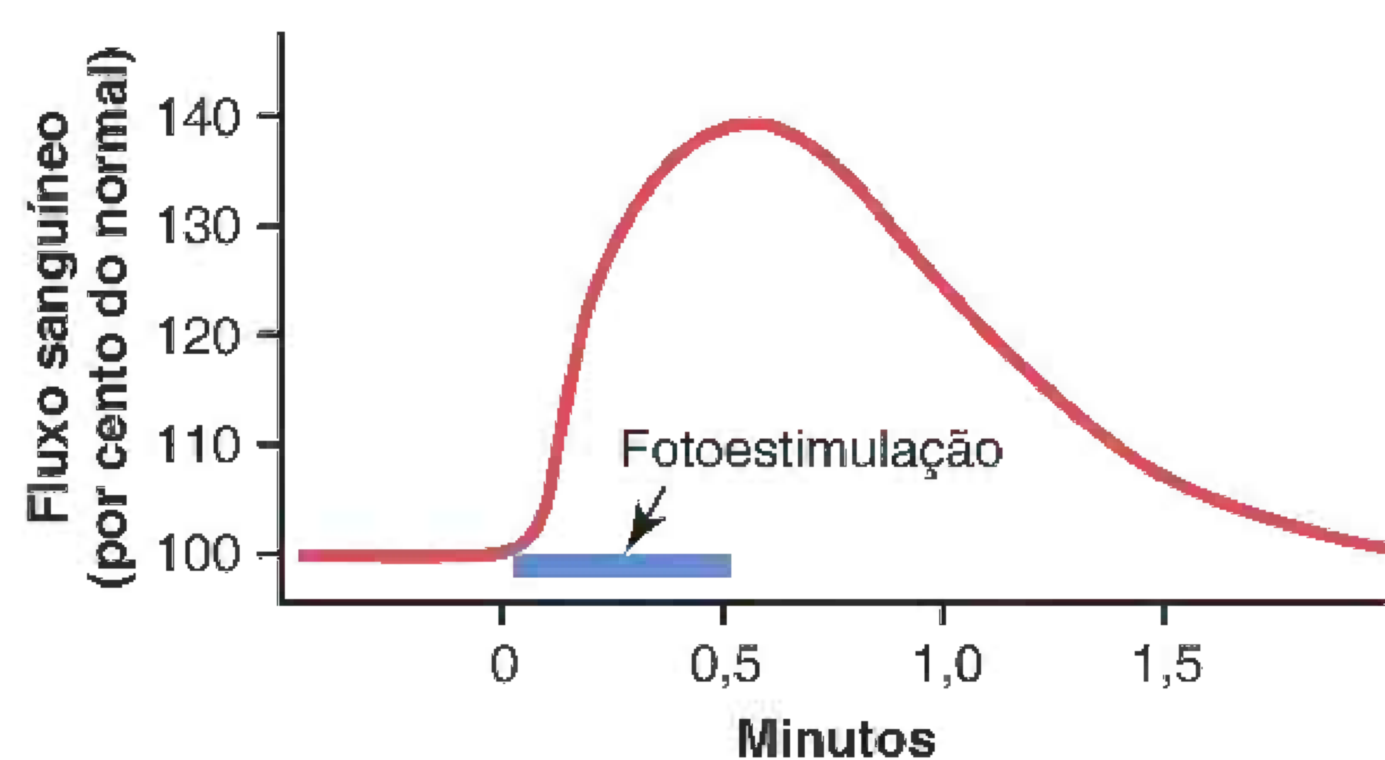



**Figura 61-3** Aumento do fluxo sanguíneo para as regiões occipitais do cérebro de gato quando a luz incide sobre a retina.

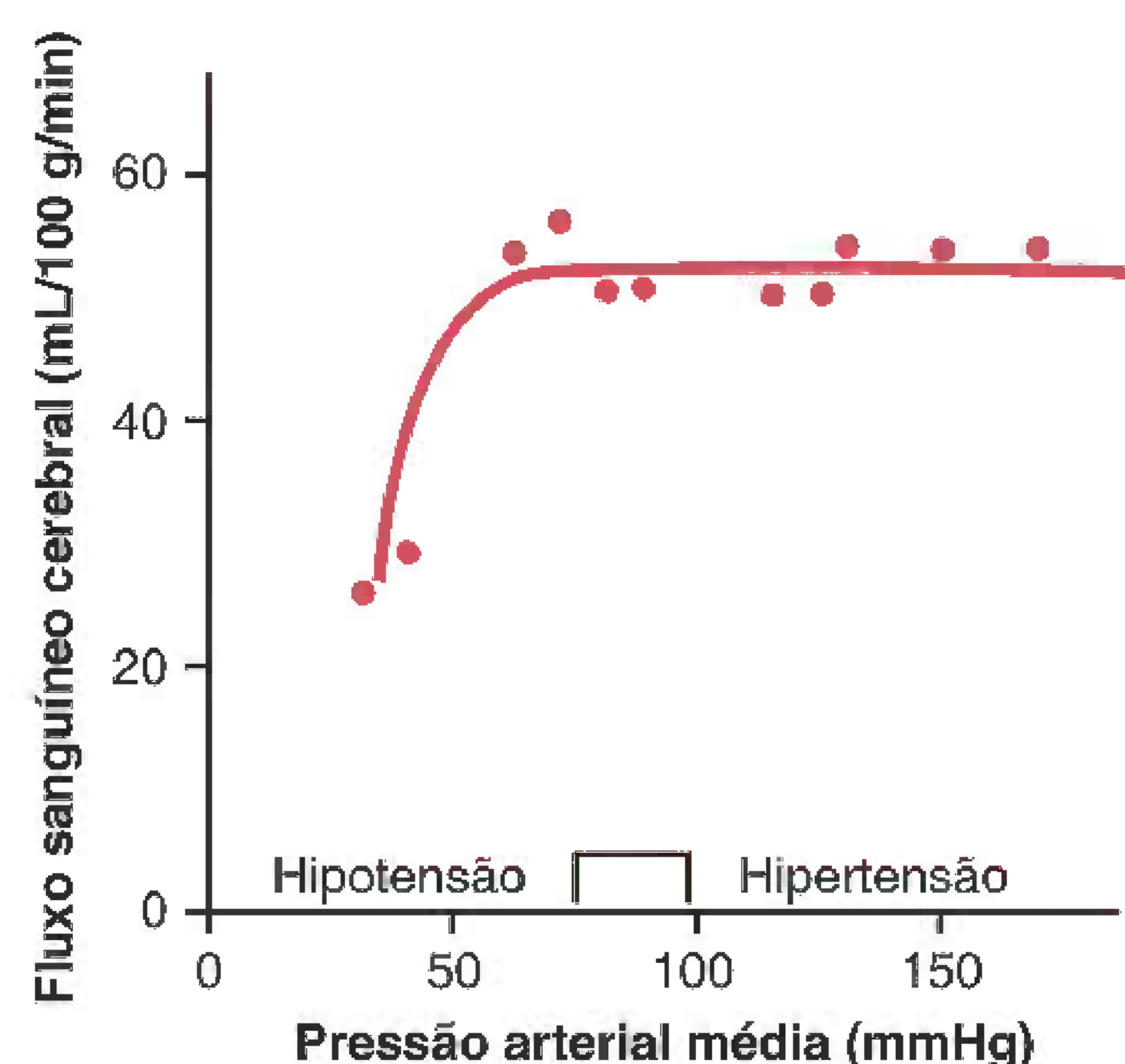



**Figura 61-4** Efeito de diferenças da pressão arterial média, variando de níveis indicativos de hipotensão em níveis indicativos de hipertensão, no fluxo sanguíneo cerebral, em diferentes seres humanos. (Modificada de Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol Rev 39:183, 1959.)

**Ocorre "Acidente Vascular Cerebral" Quando Vasos Sanguíneos Cerebrais São Obstruídos**

Quase todas as pessoas idosas têm bloqueios de algumas pequenas artérias cerebrais, e até 10% delas eventualmente chegam a ter bloqueios sérios o suficiente para causar perturbação grave da função cerebral, condição chamada de "acidente vascular cerebral".

A maioria dos acidentes vasculares cerebrais é causada por placas arterioescleróticas que ocorrem em uma ou mais das artérias cerebrais. Essas placas podem ativar o mecanismo de coagulação do sangue, e o coágulo que surge bloqueia o fluxo sanguíneo na artéria, levando assim à perda aguda da função cerebral em área localizada.

Em cerca de um quarto das pessoas que apresentam acidentes vasculares cerebrais, a hipertensão provoca o rompimento de um vaso sanguíneo; ocorre então hemorragia, que comprime o tecido cerebral local e compromete ainda mais suas funções. Os efeitos neurológicos do acidente vascular cerebral são determinados pela área do cérebro afetada. Um dos tipos mais comuns de acidente vascular cerebral é o bloqueio da *artéria cerebral média* que abastece a porção medial de um hemisfério do cérebro. Por exemplo, se a artéria cerebral média for bloqueada do lado esquerdo do cérebro, a pessoa provavelmente terá disfunção neural séria, por causa da perda de função na área de Wernicke de compreensão da fala no hemisfério cerebral esquerdo e ela também irá ficar incapaz de enunciar palavras, por causa da perda da área motora de Broca para a formação de palavras. Além disso, a perda de função nas áreas neurais de controle motor no hemisfério esquerdo pode provocar a paralisia espástica da maioria dos músculos do lado oposto do corpo.

De forma semelhante, o bloqueio da *artéria cerebral posterior* causará o infarto do polo occipital do hemisfério do mesmo lado, o que leva à perda de visão em ambos os olhos, na metade da retina que fica do mesmo lado que a lesão. Infartos que envolvem o suprimento de sangue ao mesencéfalo são especialmente devastadores porque podem bloquear a condução neural nas principais vias de conexão entre o cérebro e a medula espinal, causando *tanto anormalidades sensoriais quanto motoras*.

## Sistema do Líquido Cefalorraquidiano

Toda a cavidade craniana inteira, incluindo o cérebro e a medula espinhal, tem volume de cerca de 1.600 a 1.700 mililitros; cerca de 150 mililitros desse volume total são ocupados pelo *líquido cefalorraquidiano*, e o resto pelo cérebro e pela medula. O líquido cefalorraquidiano, como mostrado na Figura 61-5, está presente nos *ventrículos cerebrais*, nas *cisternas ao redor do encéfalo* e no *espaço subaracnoide, ao redor tanto do encéfalo e da medula espinhal*. Todas estas câmaras são conectadas entre si, e a pressão liquórica é mantida em nível surpreendentemente constante.

### Função Mecanoprotetora do Líquido Cefalorraquidiano

Uma das principais funções do líquido cefalorraquidiano é a de proteger o cérebro no interior de sua caixa óssea. O cérebro e o líquido cefalorraquidiano têm mais ou menos, a mesma gravidade específica (diferença de somente 4%), de forma que o cérebro simplesmente flutua no fluido. Por isso, um soco na cabeça, se não for muito intenso, movimenta em conjunto o cérebro e o crânio, fazendo com que nenhuma parte do cérebro seja momentaneamente distorcida pelo soco.

**Contragolpe.** Quando o golpe na cabeça é extremamente grave, ele pode danificar o cérebro, não do lado da cabeça em que incidiu o golpe, mas do lado oposto. Esse fenômeno é conhecido como "contragolpe", e a causa desse efeito é o seguinte: quando o golpe é dado em um lado, o fluido desse lado é tão incompressível que, conforme o crânio se move, o líquido empurra o cérebro ao mesmo tempo com o crânio. Do lado oposto ao golpe, o movimento brusco do crânio provoca, por causa da inércia, movimento relativo do encéfalo em relação ao crânio, criando durante fração de segundo um vácuo na caixa craniana na área oposta ao golpe. Depois, quando o crânio não está mais sendo acelerado pelo golpe, o vácuo de repente se colapsa, e o encéfalo se choca contra a superfície interior do crânio.

Os polos e as superfícies inferiores dos lobos frontal e temporal, onde o cérebro entra em contato com protuberâncias ósseas na base do crânio, muitas vezes são locais de lesões e *contusões* após golpe grave contra a cabeça, como os

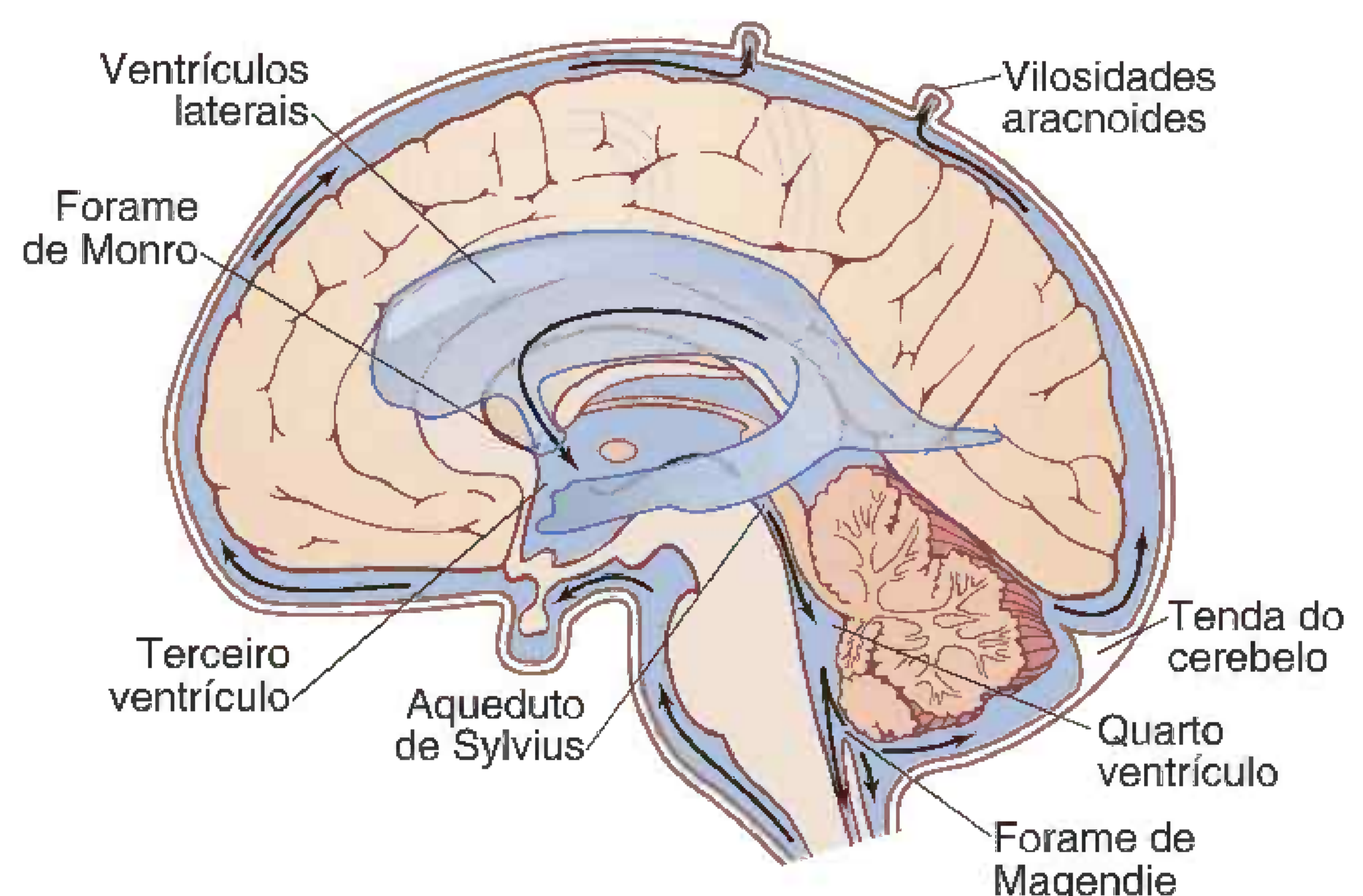



**Figura 61-5** As setas mostram as vias do líquido cefalorraquidiano dos plexos coroides nos ventrículos laterais para as vilosidades aracnoides que se projetam para os seios da dura.

sofridos por pugilista. Se a contusão ocorrer do mesmo lado do impacto, é chamada de *lesão por golpe*; se ocorrer do lado oposto, a contusão é uma *lesão por contragolpe*.

Golpe e contragolpe podem também ser causados pela rápida aceleração ou desaceleração isoladas na ausência de impacto físico devido a golpe na cabeça. Nesses casos, o cérebro pode ricochetear, na parede do crânio, causando contusão de contragolpe. Pensa-se que injúrias como essa ocorrem na "síndrome do bebê sacudido", ou, por vezes, em acidentes de automóveis.

## Formação, Fluxo e Absorção do Líquido Cefalorraquidiano

O líquido cefalorraquidiano é formado na intensidade/velocidade de cerca de 500 mililitros por dia, o que é três a quatro vezes maior do que o volume total de líquido em todo o sistema liquórico. Cerca de dois terços ou mais desse líquido surgem como *secreção dos plexos coroides* nos quatro ventrículos cerebrais, *principalmente nos dois ventrículos laterais*. Pequenas quantidades adicionais de líquido são secretadas pelas superfícies ependimárias de todos os ventrículos e pelas membranas aracnoides. Pequena quantidade vem do próprio cérebro pelos espaços perivasculares que circundam os vasos sanguíneos cerebrais.

As setas na Figura 61-5 mostram que o sentido principal do fluxo liquórico se dá dos *plexos coroides* para o sistema do líquido cefalorraquidiano. O líquido, secretado nos *ventrículos laterais*, passa primeiro para o *terceiro ventrículo*; então, depois da adição de quantidades mínimas de líquido, do terceiro ventrículo ele flui para baixo, seguindo o *aqueduto de Sylvius* para o *quarto ventrículo*, onde uma pequena quantidade de líquido é acrescentada. Finalmente, o líquido sai do quarto ventrículo por três pequenas aberturas, os *dois forames laterais de Luschka* e o *forame medial de Magendie*, adentrando a *cisterna magna*, o espaço liquórico que fica por trás do bulbo e embaixo do cerebelo.

A cisterna magna é contínua com o *espaço subaracnoide* que circunda todo o encéfalo e a medula espinhal. Quase todo o líquido cefalorraquidiano então flui da cisterna magna para cima pelo espaço subaracnoide que fica ao redor do cérebro. A partir daqui, o líquido entra e passa por múltiplas *vilosidades aracnoides* que se projetam para o grande seio venoso sagital e outros seios venosos do prosencéfalo. Dessa forma, qualquer líquido em excesso é drenado para o sangue venoso pelos poros dessas vilosidades.

**Secreção pelo Plexo Coroide.** O *plexo coroide*, cuja secção é mostrada na Figura 61-6, é proliferação de vasos sanguíneos, em forma de couve-flor, coberta por fina camada de células epiteliais. Esse plexo se projeta para dentro do corno temporal dos ventrículos laterais, a porção posterior do terceiro ventrículo e o teto do quarto ventrículo.

A secreção de líquido para os ventrículos pelo plexo coroide depende em sua grande parte do transporte ativo de íons sódio, através das células epiteliais que revestem o exterior do plexo. Os íons sódio, por sua vez, também puxam consigo grande quantidade de íons cloreto porque a carga positiva do íon sódio atrai a carga negativa do íon cloreto. Esses dois íons combinados aumentam a quantidade de cloreto de sódio, osmoticamente ativo, no líquido cefalorraquidiano, o que então causa o transporte osmótico, quase imediato, de água através da membrana, constituindo-se dessa forma na secreção liquórica.

Processos de transporte menos importantes trazem pequenas quantidades de glicose para o líquido cefalorraquidiano, e íons potássio e bicarbonato, do líquido cefalorraquidiano para os capilares. Portanto, as características do líquido cefalorraquidiano que resultam são as seguintes: pressão osmótica quase igual à do plasma; concentração de íons sódio, também quase igual à do plasma; íons cloreto, cerca de 15% mais alta do que no plasma; íons potássio aproximadamente 40% mais baixa; e glicose, cerca de 30% mais baixa.

**Absorção do Líquido Cefalorraquidiano pelas Vilosidades Aracnoides.** As *vilosidades aracnoides* são projeções microscópicas da membrana aracnoide em forma de dedos, que vão para o interior do crânio pelas paredes e para dentro dos seios venosos. Conglomerados dessas vilosidades formam estruturas macroscópicas chamadas *granulações aracnoides*, que podem ser vistas como protrusões nos seios. Foi mostrado por microscopia eletrônica que as células endoteliais que revestem as vilosidades apresentam vesículas que passam diretamente pelos corpos celulares e que são grandes o suficiente para permitir fluxo relativamente livre de (1) líquido cefalorraquidiano, (2) moléculas proteicas dissolvidas e (3) até partículas do tamanho das hemácias e leucócitos diretamente para o sangue venoso.

**Espaços Perivasculares e Líquido Cefalorraquidiano.** As grandes artérias e veias do cérebro ficam na superfície dos hemisférios cerebrais, mas suas terminações penetram neles, carregando consigo uma camada de *pia mater*, a membrana que cobre o cérebro, como mostrado na Figura 61-7. A pia só adere frouxamente aos vasos, de tal forma que um espaço, o *espaço perivascular*, existe entre ela e cada vaso. Portanto, espaços perivasculares seguem tanto as artérias quanto as veias do cérebro até onde as arteríolas e vênulas vão.

**Função Linfática dos Espaços Perivasculares.** Da mesma forma como ocorre em outras partes do organismo,

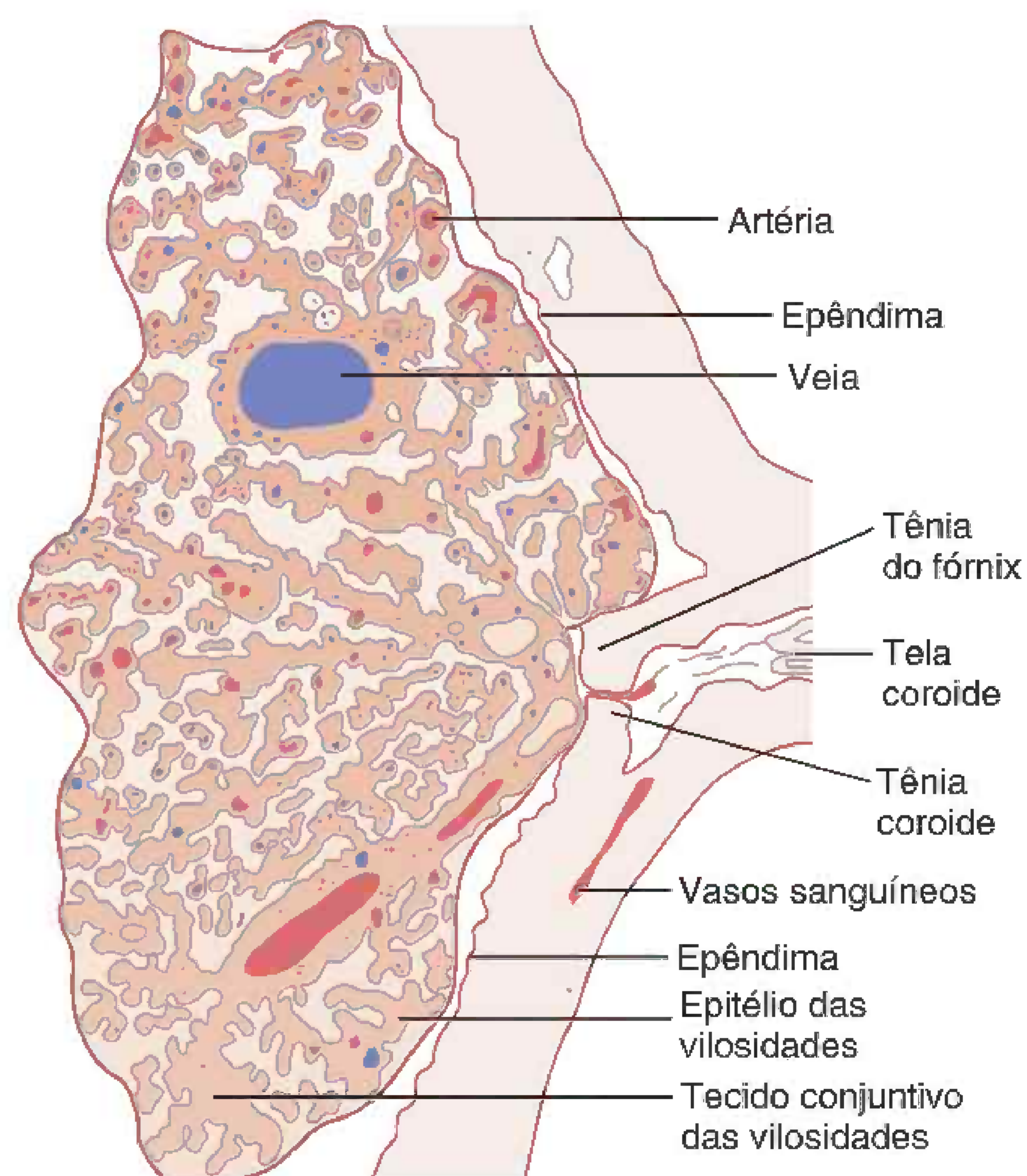



**Figura 61-6** Plexo coroide no ventrículo lateral.

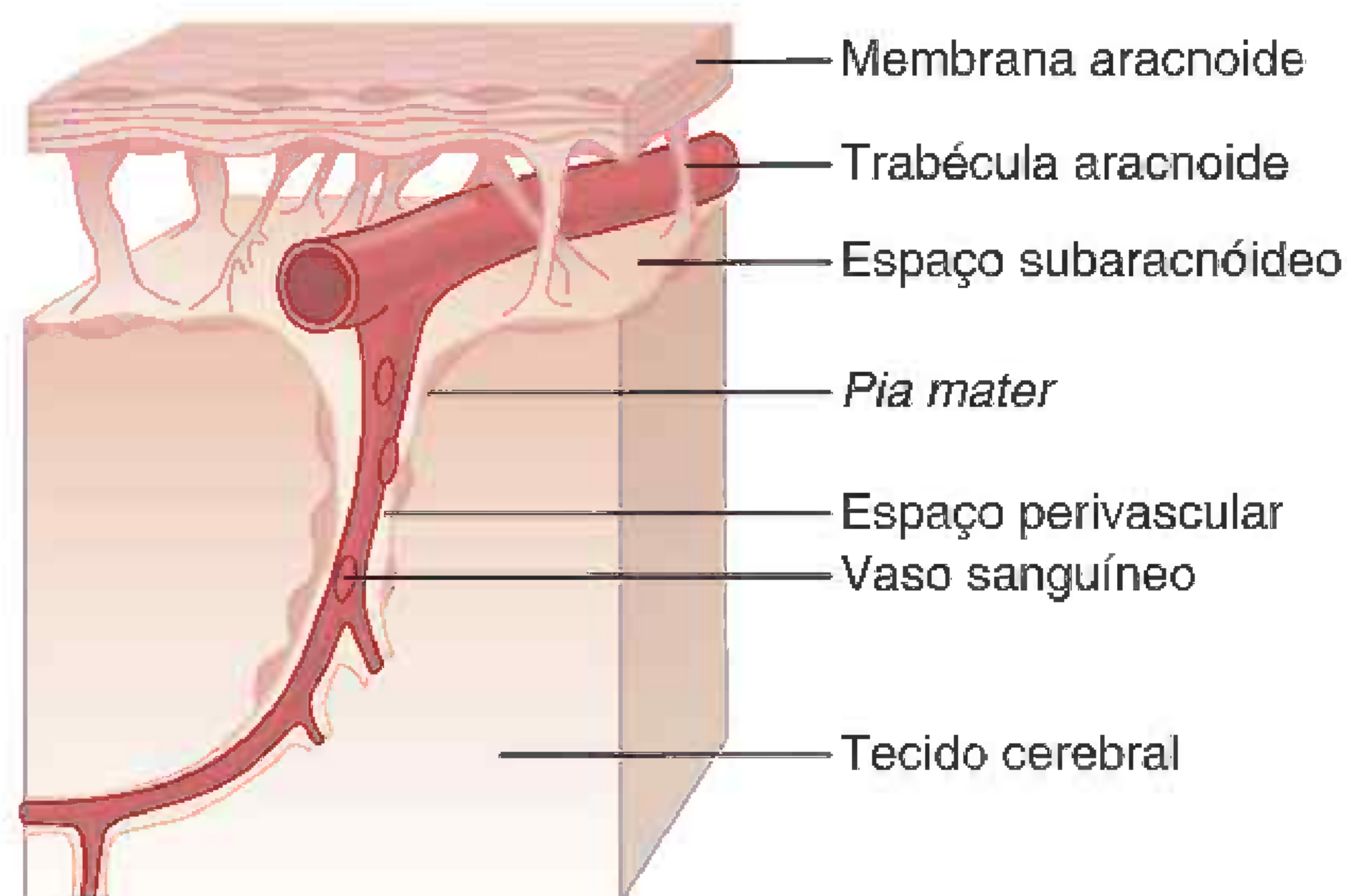



**Figura 61-7** Drenagem do espaço perivascular para o espaço subaracnoide. (Redesenhada de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

pequena quantidade de proteínas se difunde para fora dos capilares cerebrais, para os espaços intersticiais do cérebro. Como não existem linfáticos verdadeiros no tecido cerebral, a proteína em excesso no tecido cerebral sai do tecido levada pelo líquido, através dos espaços perivasculares até os espaços subaracnoides. Ao chegar aos espaços subaracnoides, a proteína então se difunde pelo líquido cefalorraquidiano para ser absorvida pelas *vilosidades aracnoides* para as grandes veias cerebrais. Assim, os espaços perivasculares formam na realidade um sistema linfático especializado para o cérebro.

Além de transportar líquidos e proteínas, os espaços perivasculares transportam material particulado estranho para fora do cérebro. Por exemplo, cada vez que houver infecção no cérebro, leucócitos mortos e outros fragmentos celulares são eliminados pelos espaços perivasculares.

### Pressão do Líquido Cefalorraquidiano

A pressão normal no sistema do líquido cefalorraquidiano *quando a pessoa está deitada em posição horizontal*, chega, em média, a 130 mm de água (10 mmHg), variando de 65 mm a 195 mm de água mesmo na pessoa normal e saudável.

**Regulação da Pressão do Líquido Cefalorraquidiano pelas Vilosidades Aracnoides.** A intensidade normal de formação do líquido cefalorraquidiano permanece muito próxima a valores constantes, tanto que alterações na formação do líquido raramente se refletem no controle da pressão. Por outro lado, as vilosidades aracnoides funcionam como "válvulas" que deixam o líquido cefalorraquidiano e seu conteúdo fluir facilmente para o sangue dos seios venosos, sem deixar o sangue fluir para trás, na direção oposta. Normalmente, essa ação de válvula das vilosidades permite que o líquido cefalorraquidiano comece a fluir para o sangue, quando a pressão liquórica é cerca de 1,5 mmHg mais alta que a pressão do sangue nos seios venosos. Depois, se a pressão liquórica subir ainda mais, as válvulas se abrem mais. Em condições normais, a pressão do líquido cefalorraquidiano quase nunca sobe por mais do que alguns milímetros de mercúrio acima da pressão nos seios venosos cerebrais.

Por outro lado, em algumas situações patológicas, as vilosidades às vezes ficam bloqueadas por material particulado grande, por fibrose ou por excessos de células do sangue que vazaram para o líquido cefalorraquidiano, em decorrência de doenças cerebrais. Tal bloqueio pode causar hipertensão liquórica, como descrito adiante.

**Aumento da Pressão do Líquido Cefalorraquidiano em Condições Patológicas do Cérebro.** Muitas vezes, grande *tumor cerebral* eleva a pressão do líquido cefalorraquidiano por diminuir sua reabsorção deste. Como resultado, a pressão do líquido cefalorraquidiano pode subir até valores de 500 mm de água (37 mmHg), o que equivale a quatro vezes a normal.

A pressão do líquido cefalorraquidiano pode também subir consideravelmente quando ocorre *hemorragia* ou *infecção* intracraniana. Nessas duas condições, grande número de hemácias e/ou leucócitos aparece subitamente no líquido cefalorraquidiano e pode causar grave bloqueio dos pequenos canais de absorção, que atravessam as vilosidades aracnoides. Isso também às vezes eleva a pressão do líquido cefalorraquidiano para 400 a 600 mm de água (cerca de quatro vezes o normal).

Algumas crianças nascem com hipertensão liquórica. Muitas vezes, isso é causado por resistência extraordinariamente alta à reabsorção de líquido pelas vilosidades aracnoides, resultado de muito poucas vilosidades aracnoides ou de vilosidades com propriedades absortivas anormais. Isso será discutido posteriormente em conexão com a *hidrocefalia*.

**Medidas da Pressão do Líquido Cefalorraquidiano.** O procedimento normal para medir a pressão do líquido cefalorraquidiano é simples: primeiro, a pessoa deita-se de lado, horizontalmente, de forma que a pressão do líquido cefalorraquidiano no canal espinhal seja igual à pressão intracraniana. Então, uma agulha de punção espinhal é inserida no canal espinhal lombar, abaixo da parte mais inferior da medula espinhal, e a agulha é conectada a um tubo de vidro vertical que é aberto ao ar no seu topo. Permite-se que o líquido cefalorraquidiano suba por esse tubo. Se subir até nível 136 milímetros acima do nível da agulha, diz-se que a pressão é de 136 mm de pressão de água, ou dividindo esse valor por 13,6, que é a gravidade específica do mercúrio, pressão de cerca de 10 mmHg.

**Uma Alta Pressão do Líquido Cefalorraquidiano Causa Edema do Disco Óptico — Papiledema.** Anatomicamente, a *dura mater* se estende como uma bainha ao redor do nervo óptico continuando-se pela esclerótica ocular. Quando aumenta a pressão no sistema do líquido cefalorraquidiano, ele sobe também dentro da bainha do nervo óptico. A artéria e a veia retinianas perfuram essa bainha a alguns milímetros, posteriores ao globo ocular, penetram o nervo óptico e acompanham as fibras do nervo óptico para o próprio olho. Portanto, (1) alta pressão do líquido cefalorraquidiano empurra líquido primeiro para dentro da bainha do nervo óptico e depois, ao longo dos espaços entre as fibras do nervo óptico, até o interior do globo ocular; (2) a pressão alta diminui o fluxo de líquido para fora, seguindo os nervos ópticos, levando ao acúmulo de líquido em excesso no disco óptico no centro da retina; e (3) a pressão na bainha também impede o fluxo do sangue pela veia retiniana e por isso aumenta a pressão capilar retiniana em todo o olho, o que resulta em edema retiniano ainda maior.

Os tecidos do disco óptico são muito mais distensíveis do que do resto da retina, tanto que o disco fica bem mais edematoso do que o resto da retina e incha para o interior da cavidade do olho. O inchaço do disco pode ser observado por oftalmoscópio e é chamado *papiledema*. Neurologistas

podem estimar a pressão do líquido cefalorraquidiano, avaliando o quanto o disco óptico edematoso se projeta para dentro do globo ocular.

### Obstrução do Fluxo do Líquido Cefalorraquidiano Pode Causar Hidrocefalia

"Hidrocefalia" significa água em excesso na caixa craniana. Essa condição frequentemente é dividida em *hidrocefalia comunicante* e *hidrocefalia não comunicante*. Na hidrocefalia comunicante, o líquido se desloca facilmente do sistema ventricular para o espaço subaracnoide, enquanto na hidrocefalia não comunicante o efluxo de líquido de um ou mais ventrículos está bloqueado.

Em geral, o tipo *não comunicante* de hidrocefalia é causado por *bloqueio do aqueduto de Sylvius*, resultado de *atresia* (fechamento) pré-natal em crianças, ou de bloqueio por tumor cerebral em qualquer idade. Conforme o líquido é formado pelos plexos coroides nos dois ventrículos laterais e no terceiro ventrículo, os volumes desses três ventrículos aumentam muito. Isso comprime o cérebro contra o crânio. Em neonatos, a pressão aumentada também faz a cabeça toda inchar porque os ossos cranianos ainda não se fusionaram.

O tipo *comunicante* de hidrocefalia é geralmente causado pelo bloqueio do fluxo nos espaços subaracnoides, ao redor das regiões basais do encéfalo ou pelo bloqueio das vilosidades aracnoides de onde o líquido seria normalmente absorvido pelos seios venosos. Assim, o líquido se acumula no lado exterior do cérebro e de forma menos intensa dentro dos ventrículos. Isso também fará a cabeça inchar de modo muito intenso se ocorrer na infância, quando o crânio ainda está maleável e pode ser estirado, e pode danificar o cérebro em qualquer idade. A colocação cirúrgica de *shunt*, feito de tubo de silicone, conectando um dos ventrículos cerebrais à cavidade peritoneal onde o líquido em excesso pode ser absorvido pelo sangue é terapia para muitos tipos de hidrocefalia.

### Barreiras Hematoliquórica e Hematoencefálica

Já foi explicado que as concentrações de vários componentes importantes do líquido cefalorraquidiano não são as mesmas do líquido extracelular em outras partes do corpo. Além disso, muitas substâncias de alto peso molecular mal passam do sangue para o líquido cefalorraquidiano ou para os líquidos intersticiais do cérebro, embora essas mesmas substâncias passem facilmente para os líquidos intersticiais de outras partes do organismo. Por isso, diz-se que existem barreiras, chamadas *barreira hematoliquórica* e *barreira hematoencefálica*, entre o sangue e os líquidos cefalorraquidianos e cerebral, respectivamente.

Existem barreiras tanto no plexo coroide, como nas membranas capilares teciduais em, praticamente todas as áreas do parênquima cerebral, *com exceção de algumas áreas do hipotálamo, da glândula pineal* e da *área postrema*, onde as substâncias se difundem com mais facilidade, para os espaços teciduais. A facilidade de difusão nessas áreas é importante porque elas contêm receptores sensoriais que respondem às variações específicas nos líquidos do corpo, tais como alterações na osmolalidade e na concentração de glicose, além de conter receptores para hormônios peptídicos que regulam a sede, como a angiotensina II. A barreira hematoencefálica conta também com moléculas transportadoras específicas que facilitam o transporte de hormônios, como por exemplo leptina do sangue para o hipotálamo, onde eles se ligam a receptores específicos que controlam outras funções, como o apetite e a atividade do sistema nervoso simpático.

De forma geral, as barreiras hematoliquórica e hematoencefálica são muito permeáveis à água, ao dióxido de carbono, ao oxigênio e à maioria das substâncias lipossolúveis, tais como álcool e anestésicos; pouco permeáveis a eletrólitos como sódio, cloreto e potássio; e quase totalmente impermeáveis a proteínas plasmáticas e à maioria das grandes moléculas orgânicas não lipossolúveis. Portanto, as barreiras hematoliquórica e hematoencefálica muitas vezes impossibilitam a obtenção de concentrações efetivas de fármacos terapêuticos, como anticorpos proteicos e fármacos não lipossolúveis no líquido cefalorraquidiano ou no parênquima cerebral.

A causa da baixa permeabilidade das barreiras hematoliquórica e hematoencefálica é a forma como as células endoteliais dos capilares do tecido cerebral são justapostas. Elas são conectadas entre si pelas chamadas *junções fechadas*. Isto é, as membranas das células endoteliais adjacentes são intimamente unidas em vez de terem grandes espaços entre elas, como é o caso na maioria dos outros capilares do corpo.

### Edema Cerebral

Uma das complicações mais sérias da dinâmica anormal dos líquidos cerebrais é o desenvolvimento de *edema cerebral*. Como o cérebro fica contido na sólida caixa craniana, o acúmulo de líquido adicional, proveniente do edema, comprime os vasos sanguíneos muitas vezes causando fluxo sanguíneo seriamente diminuído e a destruição de tecido cerebral.

A causa do edema cerebral em geral é a pressão capilar muito elevada ou danos à parede capilar que fazem com que o líquido vaze pela parede. Causa muito comum é um grave golpe deferido na cabeça, levando à *concussão cerebral*, na qual os tecidos e capilares cerebrais são traumatizados de forma que o líquido capilar vaze para os tecidos traumatizados.

Uma vez iniciado o edema cerebral, ele muitas vezes dá origem a dois processos em círculos viciosos por causa dos seguintes fatores de *feedback* positivo: (1) o edema comprime a vasculatura. Isto por sua vez, diminui o fluxo sanguíneo e causa isquemia cerebral. A isquemia, por sua vez, causa dilatação arteriolar com aumentos ainda maiores da pressão capilar. A pressão capilar aumentada leva então ao maior extravasamento de líquido para o interstício, fazendo com que o edema fique ainda maior. (2) O fluxo sanguíneo cerebral reduzido também diminui o aporte de oxigênio. Isso aumenta a permeabilidade dos capilares, permitindo ainda mais extravasamento de líquido. Além disso, bloqueia o funcionamento da bomba de sódio das células do tecido neuronal, dessa forma permitindo que ocorra então aumento da turgescência dessas células.

Uma vez iniciados esses dois círculos viciosos, medidas heroicas precisam ser implementadas para impedir a destruição total do cérebro. Medida desse tipo é a infusão intravenosa de substância osmótica concentrada, por exemplo, solução muito concentrada de manitol. Esta, por osmose, puxa líquido do tecido e quebra os círculos viciosos. Outra medida é retirar rapidamente líquido dos ventrículos laterais

do cérebro, mediante punções ventriculares, aliviando dessa forma a pressão intracerebral.

## Metabolismo Cerebral

Como outros tecidos, o cérebro precisa de oxigênio e nutrientes para suprir suas necessidades metabólicas. Entretanto, há peculiaridades especiais do metabolismo cerebral que merecem ser mencionadas.

**Intensidade Metabólica Total do Cérebro e a Intensidade Metabólica dos Neurônios.** Em condições de repouso, mas na pessoa acordada o metabolismo cerebral equivale a cerca de 15% do metabolismo total do corpo, embora a massa encefálica seja somente 2% da massa corpórea total. Assim, em condições de repouso, o metabolismo cerebral por unidade de massa é cerca de 7,5 vezes o metabolismo médio dos tecidos não neurais.

A maior parte desse metabolismo excessivo do cérebro ocorre nos neurônios, e não nos tecidos gliais de suporte. A maior necessidade metabólica dos neurônios é para bombear íons, através de suas membranas principalmente para transportar íons sódio e íons cálcio para fora da membrana neuronal e íons potássio para o interior. Cada vez que o neurônio conduz potencial de ação, esses íons se movem pelas membranas, aumentando a necessidade de transporte adicional pela membrana para restaurar as diferenças de concentração iônicas corretas entre os dois lados das membranas neuronais. Por isso, durante altos níveis de atividade cerebral, o metabolismo neuronal pode aumentar por até 100% a 150%.

**Necessidade Especial do Cérebro por Oxigênio — Falta de Metabolismo Anaeróbico Significativo.** A maioria dos tecidos do corpo pode viver sem oxigênio durante vários minutos e alguns por até 30 minutos. Durante esse tempo, as células do tecido obtêm sua energia de processos metabólicos anaeróbicos que significa a liberação de energia pela quebra parcial das moléculas de glicose e glicogênio, mas sem combiná-las com oxigênio. Isso produz energia somente à custa do consumo de quantidades enormes de glicose e glicogênio. Entretanto, isso permite manter os tecidos vivos.

O cérebro não é capaz de muito metabolismo anaeróbico. Uma das razões para isto é a alta intensidade metabólica dos neurônios, de forma que a maior parte da atividade neuronal depende do aporte sanguíneo de oxigênio a cada segundo. Juntando esses fatores, é possível entender por que a cessação súbita do fluxo de sangue para o cérebro ou a falta súbita total de oxigênio no sangue podem causar inconsciência dentro de 5 a 10 segundos.

**Em Condições Normais, a Maior Parte da Energia Cerebral É Fornecida pela Glicose.** Em condições normais, quase toda a energia usada pelas células cerebrais é fornecida pela glicose proveniente do sangue. Da mesma forma, como no caso do oxigênio, sua maior parte é trazida a cada instante pelo sangue capilar, e o total de glicose armazenada sob a forma de glicogênio nos neurônios não seria capaz de suprir as demandas funcionais por mais do que 2 minutos.

Característica especial do aporte de glicose para os neurônios é que seu transporte para os neurônios através da membrana celular não depende da insulina, embora a insulina seja necessária para o transporte de glicose para a maioria das outras células do corpo. Portanto, em pacientes com diabetes grave com secreção praticamente zero de insulina, a glicose ainda se difunde facilmente para os neurônios — o que é muito importante porque impede a perda de função mental em pacientes diabéticos. Entretanto, quando paciente diabético é tratado com doses altas demais de insulina, a concentração de glicose no sangue pode cair para valores extremamente baixos porque a insulina excessiva faz com que quase toda a glicose no sangue seja transportada rapidamente para o número enorme de células não neurais sensíveis à insulina em todo o corpo, principalmente as células musculares e os hepatócitos. Quando isso acontece, não sobra glicose suficiente no sangue para suprir as necessidades dos neurônios de forma correta, e a função mental se torna então gravemente prejudicada, levando às vezes ao coma e, mais frequentemente, a desequilíbrios mentais e distúrbios psicóticos — todos eles causados pelo tratamento com doses excessivas de insulina.

## Referências


Ainslie PN, Duffin J: Integration of cerebrovascular $CO_2$ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296:R1473, 2009.

Alawneh JA, Moustafa RR, Baron JC: Hemodynamic factors and perfusion abnormalities in early neurological deterioration, *Stroke* 40:e443–e450, 2009.

Barres BA: The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease, *Neuron* 60:430, 2008.

Chesler M: Regulation and modulation of pH in the brain, *Physiol Rev* 83:1183, 2003.

Duelli R, Kuschinsky W: Brain glucose transporters: relationship to local energy demand, *News Physiol Sci* 16:71, 2001.

Faraci FM: Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone, *J Appl Physiol* 100:739, 2006.

Gore JC: Principles and practice of functional MRI of the human brain, *J Clin Invest* 112:4, 2003.

Haydon PG, Carmignoto G: Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling, *Physiol Rev* 86:1009, 2006.

Iadecola C, Davisson RL: Hypertension and cerebrovascular dysfunction, *Cell Metab* 7:476, 2008.

Iadecola C, Nedergaard M: Glial regulation of the cerebral microvasculature, *Nat Neurosci* 10:1369, 2007.

Iadecola C, Park L, Capone C: Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension, *Stroke* 40(Suppl 3):S40, 2009.

Johnston M, Papaiconomou C: Cerebrospinal fluid transport: a lymphatic perspective, *News Physiol Sci* 17:227, 2002.

Koehler RC, Roman RJ, Harder DR: Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow, *Trends Neurosci* 32:160, 2009.

Moore CI, Cao R: The hemo-neural hypothesis: on the role of blood flow in information processing, *J Neurophysiol* 99:2035, 2008.

Murkin JM: Cerebral autoregulation: the role of $CO_2$ in metabolic homeostasis, *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 11:269, 2007.

Paulson OB: Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow, *Eur Neuropsychopharmacol* 12:495, 2002.

Syková E, Nicholson C: Diffusion in brain extracellular space, *Physiol Rev* 88:1277, 2008.

Toda N, Ayajiki K, Okamura T: Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances, *Pharmacol Rev* 61:62, 2009.

Yenari M, Kitagawa K, Lyden P, Perez-Pinzon M: Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection?, *Stroke* 39:2910, 2008.

UNIDADE

# XII

# Fisiologia Gastrointestinal


62. Princípios Gerais da Função Gastrointestinal — Motilidade, Controle Nervoso e Circulação Sanguínea

63. Propulsão e Mistura dos Alimentos no Trato Alimentar

64. Funções Secretoras do Trato Alimentar

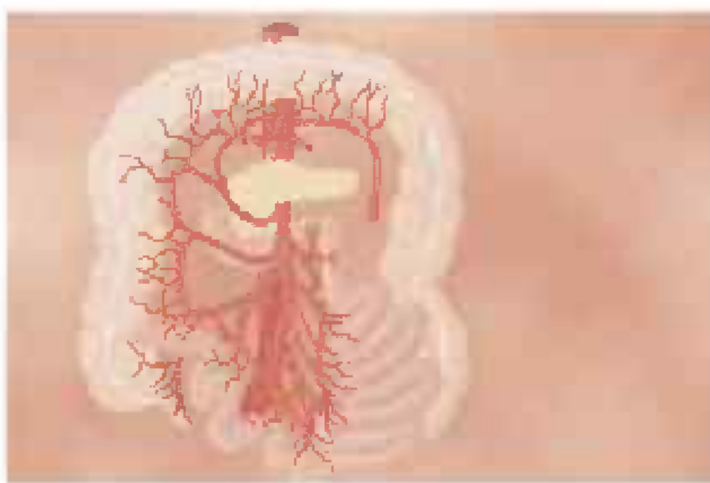
65. Digestão e Absorção no Trato Gastrointestinal

66. Fisiologia dos Distúrbios Gastrointestinais

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 62

# Princípios Gerais da Função Gastrointestinal — Motilidade, Controle Nervoso e Circulação Sanguínea



O trato alimentar abastece o corpo com suprimento contínuo de água, eletrólitos, vitaminas e nutrientes. Isso requer (1) movimentação do alimento pelo trato alimentar; (2) secreção de soluções digestivas e digestão dos alimentos; (3) absorção de água, diversos eletrólitos, vitaminas e produtos da digestão; (4) circulação de sangue pelos órgãos gastrointestinais para transporte das substâncias absorvidas; e (5) controle de todas essas funções pelos sistemas nervoso e hormonal locais.

A Figura 62-1 exibe o trato alimentar completo. Cada parte está adaptada às suas funções específicas: algumas para a simples passagem do alimento, como o esôfago; outras para o armazenamento temporário do alimento, como o estômago; e outras para digestão e absorção, como o intestino delgado. Neste capítulo, discutimos os princípios básicos da função de todo o sistema alimentar; nos capítulos subsequentes discutiremos as funções específicas dos diferentes segmentos do trato.

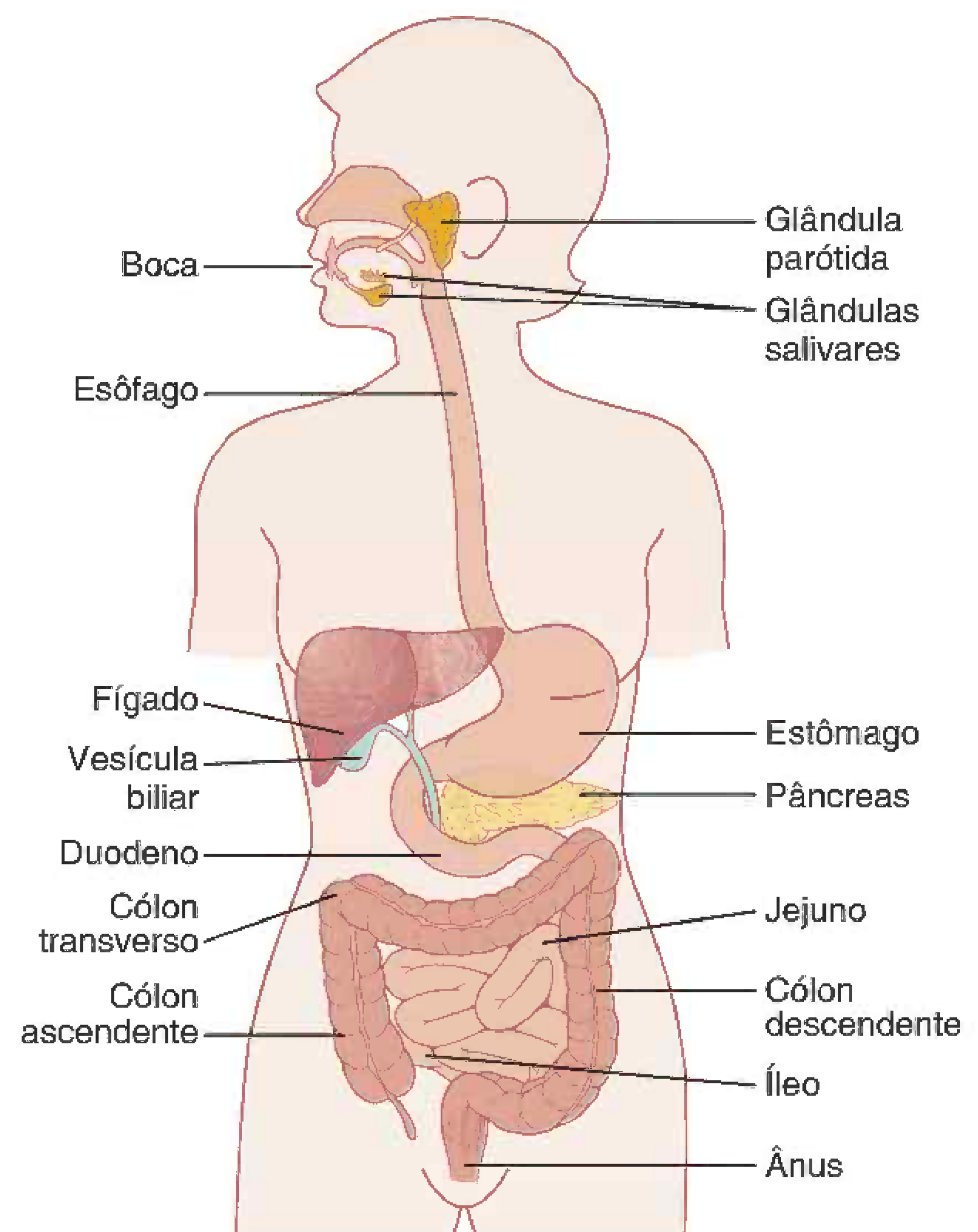



**Figura 62-1** Trato alimentar.

## Princípios Gerais da Motilidade Gastrointestinal

### Anatomia Fisiológica da Parede Gastrointestinal

A Figura 62-2 mostra típico corte transversal da parede intestinal, incluindo as seguintes camadas, de fora para dentro: (1) a *serosa*, (2) *camada muscular lisa longitudinal*, (3) *camada muscular lisa circular*, (4) a *submucosa* e (5) a *mucosa*. Além disso, encontram-se feixes esparsos de fibras de músculos lisos, a *muscular da mucosa*, nas camadas mais profundas da mucosa. As funções motoras do intestino são realizadas pelas diferentes camadas de músculos lisos.

As características gerais do músculo liso e suas funções são discutidas no Capítulo 8, que deverá ser revisado como fundamento para as seções subsequentes deste capítulo. As características específicas do músculo liso, no intestino, são as seguintes.

**O Músculo Liso Gastrointestinal Funciona como um Sincício.** As fibras musculares lisas individuais, no trato gastrointestinal, medem de 200 a 500 micrômetros de comprimento e de 2 a 10 micrômetros de diâmetro, e se dispõem em feixes de até 1.000 fibras paralelas. Na *camada muscular longitudinal*, os feixes se estendem longitudinalmente no trato intestinal; na *camada muscular circular*, se dispõem em torno do intestino.

No interior de cada feixe, as fibras musculares se conectam, eletricamente, por meio de grande quantidade de *junções comunicantes*, com baixa resistência à movimentação dos íons da célula muscular para a seguinte. Dessa forma, os sinais elétricos, que desencadeiam as contrações musculares, podem passar prontamente de uma fibra para a seguinte em cada feixe, porém, mais rapidamente, ao longo do comprimento do feixe do que radialmente.

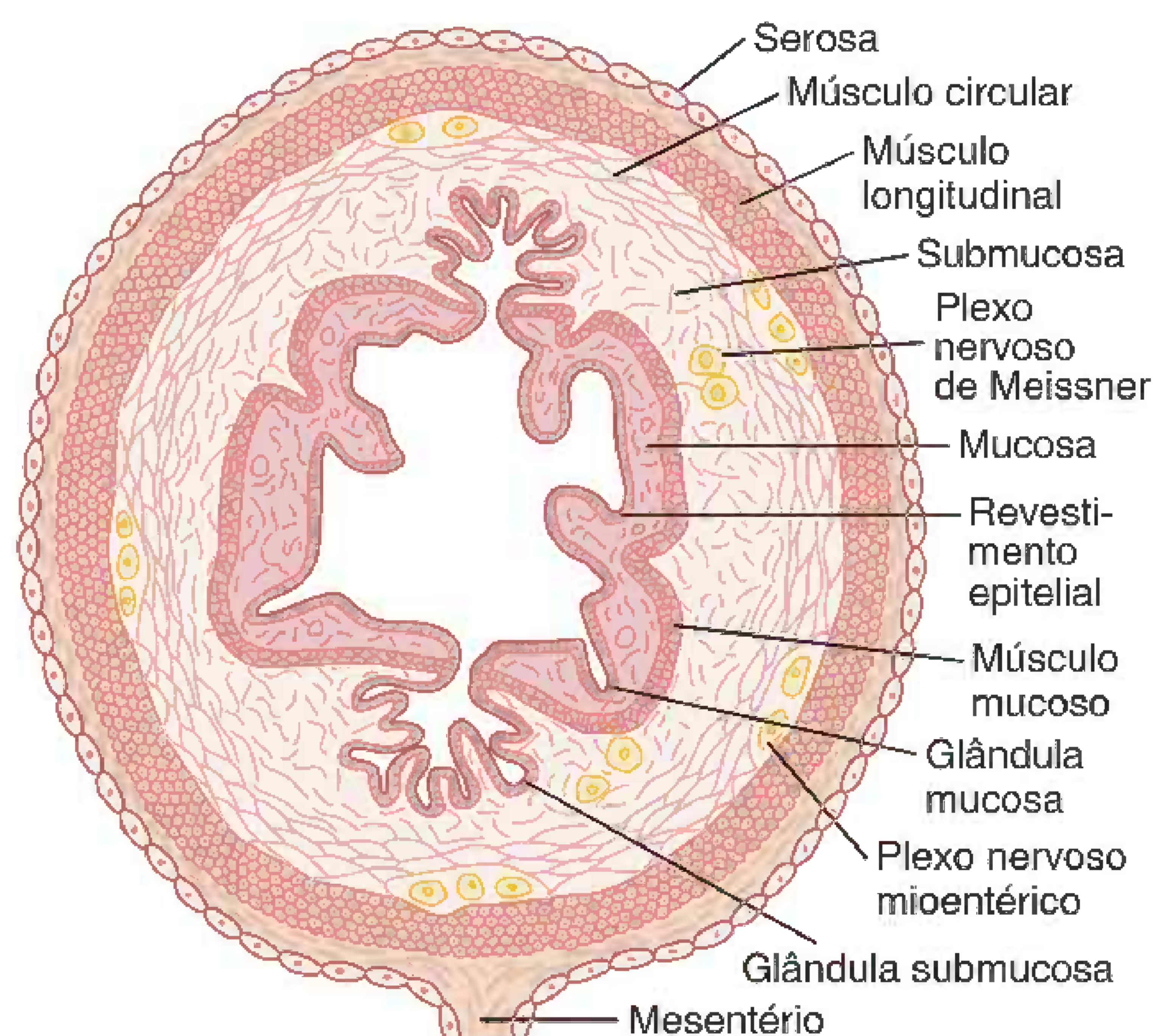



**Figura 62-2** Corte transversal típico do intestino.

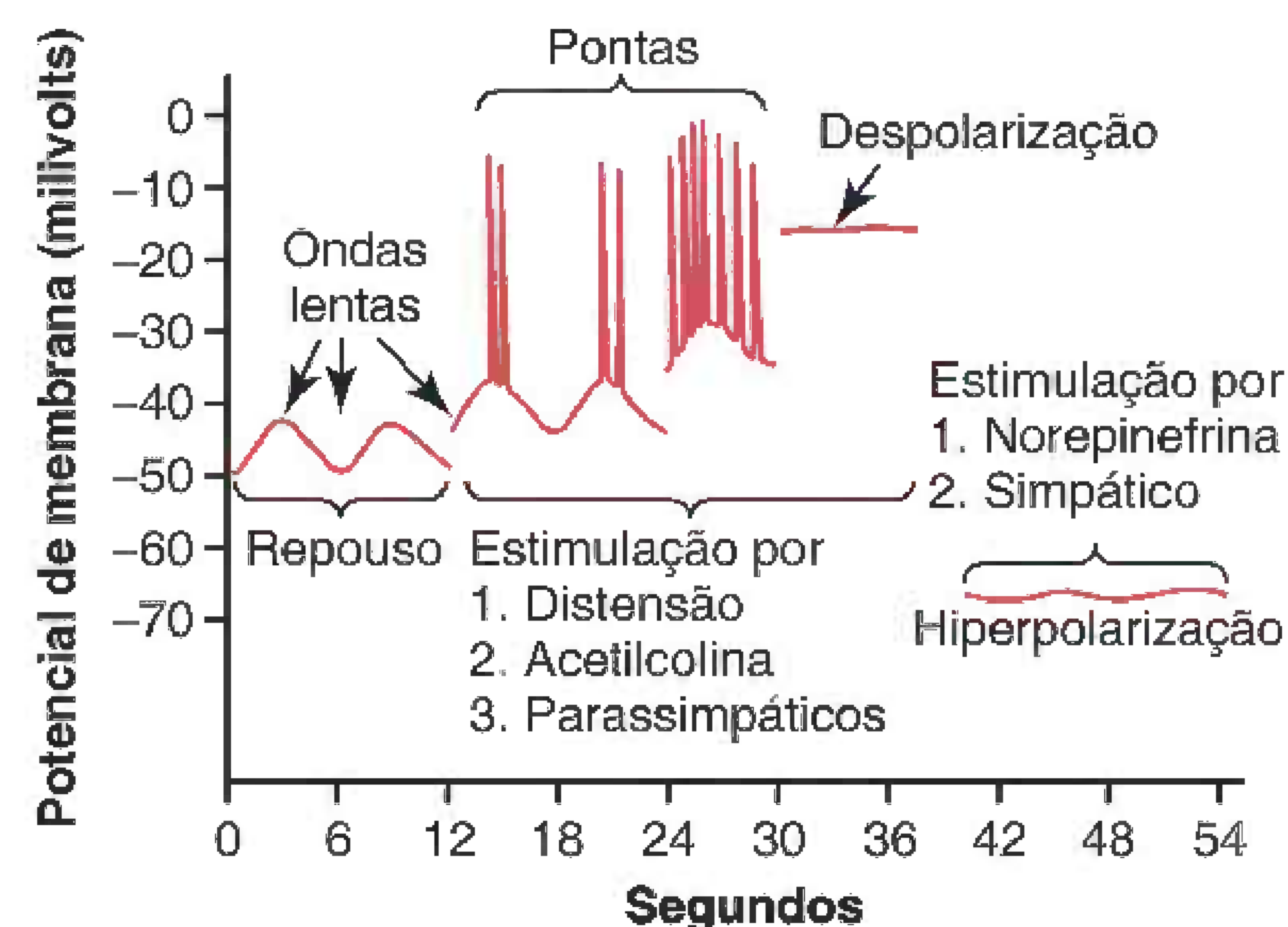



**Figura 62-3** Potenciais da membrana no músculo liso intestinal. Observe as ondas lentas, os potenciais em ponta, a despolarização total e a hiperpolarização, todos ocorrendo sob diferentes condições fisiológicas no intestino.

Cada feixe de fibras musculares lisas está, parcialmente, separado do seguinte por tecido conjuntivo frouxo, mas os feixes musculares se fundem uns aos outros em diversos pontos, de maneira que, na verdade, cada camada muscular representa uma rede de feixes de músculo liso. Assim, cada camada muscular funciona como um *sincício*; isto é, quando um potencial de ação é disparado em qualquer ponto na massa muscular, ele, em geral se propaga em todas as direções no músculo. A distância que deve percorrer depende da excitabilidade do músculo; às vezes, ele é interrompido depois de apenas alguns poucos milímetros e, outras vezes, percorre muitos centímetros ou, até mesmo, toda a extensão do trato intestinal.

Existem também, algumas conexões entre as camadas musculares longitudinal e circular, de maneira que a excitação de uma dessas camadas em geral excita, também, a outra.

## Atividade Elétrica do Músculo Liso Gastrointestinal

O músculo liso do trato gastrointestinal é excitado por atividade elétrica intrínseca, contínua e lenta, nas membranas das fibras musculares. Essa atividade consiste em dois tipos básicos de ondas elétricas: (1) *ondas lentas* e (2) *potenciais em ponta*, ambos mostrados na Figura 62-3. Além disso, a voltagem do potencial de repouso da membrana, do músculo liso gastrointestinal, pode ser feita para variar em diferentes níveis, o que, também, pode ter efeitos importantes no controle da atividade motora do trato gastrointestinal.

**Ondas Lentas.** A maioria das contrações gastrointestinais ocorre ritmicamente, e o ritmo é determinado, em grande parte, pela frequência das chamadas "ondas lentas" do potencial da membrana do músculo liso. Essas ondas, ilustradas na Figura 62-3, não são potenciais de ação. Em vez disso, são variações lentas e ondulantes do potencial de repouso da membrana. Sua intensidade, normalmente, varia entre 5 e 15 milivolts, e sua frequência, nas diferentes partes do trato gastrointestinal humano, varia de 3 a 12 por minuto: cerca de 3 no corpo do estômago, até 12 no duodeno, e em torno de 8 ou 9 no íleo terminal. Portanto, o ritmo da contração do corpo do estômago é normalmente de 3 por minuto, do duodeno, cerca de 12 por minuto e do íleo, de 8 a 9 por minuto.

Não se conhece, exatamente, a causa das ondas lentas, mas elas parecem ser causadas por interações complexas entre as células do músculo liso e células especializadas, denominadas *células intersticiais de Cajal*, que, supostamente, atuam como *marca-passos elétricos* das células do músculo liso. Essas células intersticiais formam rede entre si e se interpõem nas camadas do músculo liso, com contatos do tipo sináptico com as células do músculo liso. Os potenciais de membrana das células intersticiais de Cajal passam por mudanças cíclicas, devido a canais iônicos específicos que, periodicamente, se abrem, permitindo correntes de influxo (marca-passo) e que, assim, podem gerar atividade de onda lenta.

As ondas lentas geralmente não causam, por si sós, contração muscular, na maior parte do trato gastrointestinal, *exceto talvez no estômago*. Mas basicamente, estimulam o disparo intermitente de potenciais em ponta e estes, de fato, provocam a contração muscular.

**Potenciais em Ponta.** Os potenciais em ponta são verdadeiros potenciais de ação. Ocorrem, automaticamente, quando o potencial de repouso da membrana do músculo liso gastrointestinal fica mais positivo do que cerca de −40 milivolts (o potencial de repouso normal da membrana, nas fibras do músculo liso do intestino, é entre −50 e −60 milivolts). Assim, observa-se, na Figura 62-3, que toda vez que os picos das ondas lentas ficam, temporariamente, mais positivos do que −40 milivolts, surgem os potenciais em ponta, superpostos a esses picos. Quanto maior o potencial da onda lenta, maior a frequência dos potenciais em ponta, geralmente, entre uma e 10 pontas por segundo. Os potenciais em ponta, no músculo gastrointestinal, têm duração 10 a 40 vezes maior que os potenciais de ação nas grandes fibras nervosas. Cada potencial de ação gastrointestinal dura até 10 a 20 milissegundos.

Outra diferença importante entre os potenciais de ação do músculo liso gastrointestinal e os das fibras nervosas é o modo como são gerados. Nas fibras nervosas, os potenciais de ação são causados, quase inteiramente, pela rápida entrada de íons sódio, pelos canais de sódio, para o interior das fibras. Nas fibras do músculo liso gastrointestinal, os canais responsáveis pelos potenciais de ação são diferentes; eles permitem que quantidade particularmente grande de íons cálcio entre junto com quantidades menores de íons sódio e, portanto, são denominados *canais para cálcio-sódio*. Esses canais se abrem e fecham mais lentamente que os rápidos canais para sódio das grandes fibras nervosas. A lenta cinética de abertura e fechamento dos canais para cálcio-sódio é responsável pela longa duração dos potenciais de ação. A movimentação de quantidade de íons cálcio, para o interior da fibra muscular, durante o potencial de ação tem papel especial na contração das fibras musculares intestinais, como discutiremos em breve.

**Mudanças na Voltagem do Potencial de Repouso da Membrana.** Além das ondas lentas e dos potenciais em ponta, o nível basal de voltagem do potencial de repouso da membrana do músculo liso também pode variar. Sob condições normais, o potencial de repouso da membrana é, em média, de −56 milivolts, mas diversos fatores podem alterar esse nível. Quando o potencial fica menos negativo, o que é denominado *despolarização* da membrana, as fibras musculares ficam mais excitáveis. Quando o potencial fica mais negativo, o que se chama de *hiperpolarização*, as fibras ficam menos excitáveis.

Os fatores que despolarizam a membrana — isto é, a fazem mais excitável — são (1) *estiramento* do músculo, (2) estimulação pela *acetilcolina*, liberada a partir das terminações dos *nervos parassimpáticos* e (3) estimulação por diversos *hormônios gastrointestinais específicos*.

Fatores importantes que tornam o potencial da membrana mais negativo — isto é, hiperpolarizam a membrana e a fazem menos excitáveis — são (1) efeito da *norepinefrina* ou da *epinefrina*, na membrana da fibra e (2) estimulação dos nervos simpáticos que secretam, principalmente, norepinefrina em seus terminais.

**Íons Cálcio e Contração Muscular.** A contração do músculo liso ocorre em resposta à entrada de íons cálcio na fibra muscular. Como explicado no Capítulo 8, os íons cálcio, agindo por meio de mecanismo de controle pela calmodulina, ativam os filamentos de miosina na fibra, fazendo com que forças de atração se desenvolvam entre os filamentos de miosina e os filamentos de actina, causando a contração muscular.

As ondas lentas não estão associadas à entrada de íons cálcio na fibra do músculo liso (somente íons sódio). Portanto, as ondas lentas, por si sós, em geral não causam contração muscular. É durante os potenciais em ponta, gerados nos picos das ondas lentas, que quantidades significativas de íons cálcio entram nas fibras e causam grande parte da contração.

**Contração Tônica de Alguns Músculos Lisos Gastrointestinais.** Parte do músculo liso do trato gastrointestinal exibe *contração tônica* bem como, ou em vez de, contrações rítmicas. A contração tônica é contínua, não associada ao ritmo elétrico básico das ondas lentas, e, geralmente, dura vários minutos ou, até mesmo, horas. A contração tônica, muitas vezes, aumenta ou diminui de intensidade, mas é contínua.

A contração tônica é, por vezes, causada por potenciais em ponta repetidos sem interrupção — quanto maior a frequência, maior o grau de contração. Por outras vezes, a contração tônica é causada por hormônios ou por outros fatores que produzem a despolarização parcial contínua da membrana do músculo liso, sem provocar potenciais de ação. Uma terceira causa da contração tônica é a entrada contínua de íons cálcio, no interior da célula, que se dá por modos não associados à variação do potencial da membrana. Os detalhes desses mecanismos ainda não foram esclarecidos.

## Controle Neural da Função Gastrointestinal — Sistema Nervoso Entérico

O trato gastrointestinal tem um sistema nervoso próprio, denominado *sistema nervoso entérico*, localizado, inteiramente, na parede intestinal, começando no esôfago e se estendendo até o ânus. O número de neurônios, nesse sistema entérico, é de aproximadamente 100 milhões, quase a mesma quantidade existente em toda a medula espinhal. Esse sistema nervoso entérico, bastante desenvolvido, é especialmente importante no controle dos movimentos e da secreção gastrointestinal.

O sistema nervoso entérico é composto, basicamente, por dois plexos, mostrados na Figura 62-4: (1) o plexo externo, disposto entre as camadas musculares longitudinal e circular, denominado *plexo mioentérico* ou *plexo de Auerbach* e (2) plexo interno, denominado *plexo submucoso* ou *plexo de Meissner*, localizado na submucosa. As conexões nervosas no interior e entre esses dois plexos também são mostradas na Figura 62-4.

O plexo mioentérico controla quase todos os movimentos gastrointestinais, e o plexo submucoso controla, basicamente, a secreção gastrointestinal e o fluxo sanguíneo local.

Observe, na Figura 62-4, que as fibras extrínsecas simpáticas e parassimpáticas se conectam com o plexo mioentérico e com o submucoso. Embora o sistema nervoso entérico possa funcionar, independentemente, desses nervos extrínsecos, a estimulação pelos sistemas parassimpático e simpático pode intensificar muito ou inibir as funções gastrointestinais, conforme discutiremos posteriormente.

Também mostradas na Figura 62-4 são as terminações nervosas sensoriais que se originam no epitélio gastrointestinal ou na parede intestinal e enviam fibras aferentes para os dois plexos do sistema entérico, bem como para

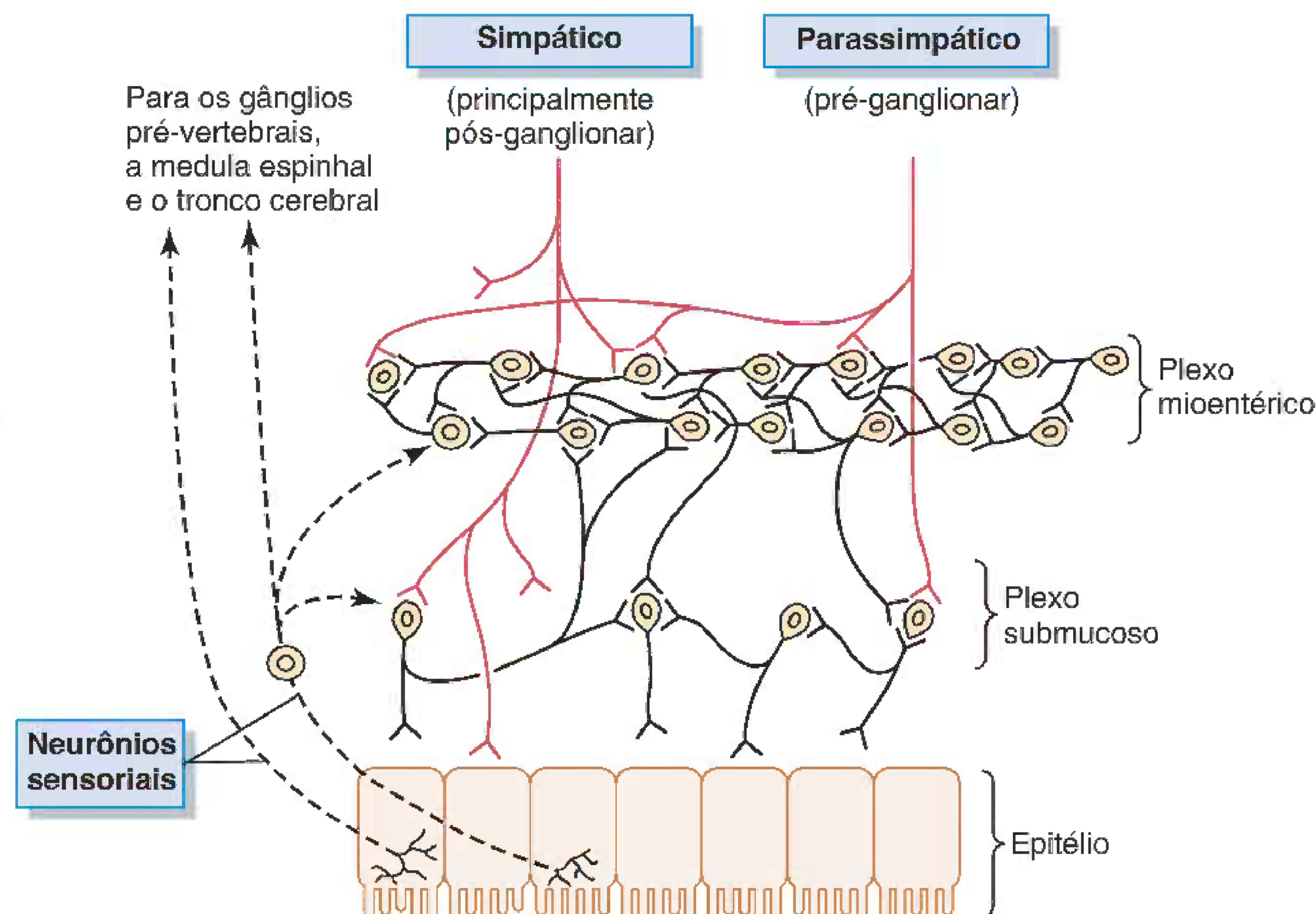



**Figura 62-4** Controle neural da parede intestinal, mostrando (1) os plexos mioentérico e submucoso (*fibras pretas*); (2) o controle extrínseco desses plexos pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático (*fibras vermelhas*); e (3) fibras sensoriais passando do epitélio luminal e da parede intestinal para os plexos entéricos, depois para os gânglios pré-vertebrais da medula espinhal e, diretamente, para a própria medula espinhal e o tronco cerebral (*fibras pontilhadas*).

(1) os gânglios pré-vertebrais do sistema nervoso simpático, (2) a medula espinhal e (3) o tronco cerebral pelos nervos vagos. Esses nervos sensoriais podem provocar reflexos locais na própria parede intestinal e, ainda, outros reflexos que são transmitidos ao intestino pelos gânglios pré-vertebrais e das regiões basais do cérebro.

## Diferenças Entre os Plexos Mioentérico e Submucoso

O *plexo mioentérico* consiste, em sua maior parte, na cadeia linear de muitos neurônios interconectados que se estende por todo o comprimento do trato gastrointestinal. Uma seção dessa cadeia é mostrada na Figura 62-4.

Como o plexo mioentérico se estende por toda a extensão da parede intestinal localizada entre as camadas longitudinal e circular do músculo liso intestinal, ele participa, principalmente, no controle da atividade muscular por todo o intestino. Quando esse plexo é estimulado, seus principais efeitos são (1) aumento da contração tônica, ou "tônus", da parede intestinal; (2) aumento da intensidade das contrações rítmicas; (3) ligeiro aumento no ritmo da contração; e (4) aumento na velocidade de condução das ondas excitatórias, ao longo da parede do intestino, causando o movimento mais rápido das ondas peristálticas intestinais.

O *plexo mioentérico* não deve ser considerado inteiramente excitatório, porque alguns de seus neurônios são *inibitórios*; nestes, os terminais de suas fibras secretam transmissor inibitório, possivelmente o *polipeptídeo intestinal vasoativo* ou algum outro peptídeo inibitório. Os sinais inibitórios resultantes são, especialmente, úteis para a inibição dos músculos de alguns dos esfíncteres intestinais, que impedem a movimentação do alimento pelos segmentos sucessivos do trato gastrointestinal, como o *esfíncter pilórico*, que controla o esvaziamento do estômago para o duodeno, e o *esfíncter da valva ileocecal*, que controla o esvaziamento do intestino delgado para o ceco.

Em contraste com o plexo mioentérico, o *plexo submucoso* está, basicamente, envolvido com a função de controle na parede interna de cada diminuto segmento do intestino. Por exemplo, muitos sinais sensoriais se originam do epitélio gastrointestinal e são integrados no plexo submucoso, para ajudar a controlar a *secreção intestinal* local, a *absorção* local e a *contração* local *do músculo submucoso*, que causa graus variados de dobramento da mucosa gastrointestinal.

## Tipos de Neurotransmissores Secretados por Neurônios Entéricos

Na tentativa de melhor entender as múltiplas funções do sistema nervoso entérico gastrointestinal, pesquisadores do mundo inteiro identificaram uma dúzia ou mais de diferentes substâncias neurotransmissoras que são liberadas pelos terminais nervosos de diferentes tipos de neurônios entéricos. Duas delas, com as quais já estamos familiarizados, são (1) a *acetilcolina* e (2) a *norepinefrina*. Outras são (3) *trifosfato de adenosina*, (4) *serotonina*, (5) *dopamina*, (6) *colecistocinina*, (7) *substância P*, (8) *polipeptídeo intestinal vasoativo*, (9) *somatostatina*, (10) *leuencefalina*, (11) *metencefalina* e (12) *bombesina*. As funções específicas de muitas delas ainda não estão suficientemente bem entendidas, para justificar sua discussão além do destaque dos seguintes pontos.

A *acetilcolina* na maioria das vezes excita a atividade gastrointestinal. A *norepinefrina*, quase sempre, inibe a atividade gastrointestinal, o que também é verdadeiro para a *epinefrina*, que chega ao trato gastrointestinal, principalmente, pelo sangue, depois de ser secretada na circulação pela medula adrenal. As outras substâncias neurotransmissoras, mencionadas antes, são mistura de

agentes excitatórios e inibitórios, alguns discutidos no capítulo seguinte.

## Controle Autônomo do Trato Gastrointestinal

**A Estimulação Parassimpática Aumenta a Atividade do Sistema Nervoso Entérico.** A inervação parassimpática do intestino divide-se em *divisões cranianas* e *sacrais*, como discutidas no Capítulo 60.

Exceto por poucas fibras parassimpáticas, para as regiões bucal e faringianas, do trato alimentar, as fibras nervosas *parassimpáticas cranianas* estão, quase todas, nos *nervos vagos*. Essas fibras formam a extensa inervação do esôfago, estômago e pâncreas e menos extensas na inervação dos intestinos, até a primeira metade do intestino grosso.

O *parassimpático sacral* se origina no segundo, terceiro e quarto segmentos sacrais da medula espinhal e passa pelos *nervos pélvicos* para a metade distal do intestino grosso e, daí, até o ânus. As regiões sigmoides, retal e anal são, consideravelmente, mais bem supridas de fibras parassimpáticas do que as outras regiões intestinais. Essas fibras funcionam, em especial, para executar os reflexos da defecação, discutidos no Capítulo 63.

Os *neurônios pós-ganglionares* do sistema parassimpático gastrointestinal estão localizados, em sua maior parte, nos plexos mioentérico e submucoso. A estimulação desses nervos parassimpáticos causa o aumento geral da atividade de todo o sistema nervoso entérico, o que, por sua vez, intensifica a atividade da maioria das funções gastrointestinais.

**A Estimulação Simpática, em Geral, Inibe a Atividade do Trato Gastrointestinal.** As fibras simpáticas do trato gastrointestinal se originam da medula espinhal, entre os segmentos T-5 e L-2. Grande parte das fibras pré-ganglionares que inervam o intestino, depois de sair da medula, entra nas *cadeias simpáticas*, dispostas lateralmente à coluna vertebral, e muitas dessas fibras então passam por essas cadeias até os gânglios mais distantes, tais como o *gânglio celíaco* e diversos *gânglios mesentéricos*. A maior parte dos *corpos dos neurônios simpáticos pós-ganglionares* está nesses gânglios, e as fibras pós-ganglionares se distribuem pelos nervos simpáticos pós-ganglionares para todas as partes do intestino. O simpático inerva, igualmente, todo o trato gastrointestinal, sem as maiores extensões na proximidade da cavidade oral e do ânus, como ocorre com o parassimpático. Os terminais dos nervos simpáticos secretam, principalmente, *norepinefrina*, mas, também, pequenas quantidades de *epinefrina*.

Em termos gerais, a estimulação do sistema nervoso simpático *inibe* a atividade do trato gastrointestinal, causando muitos efeitos opostos aos do sistema parassimpático. O simpático exerce seus efeitos por dois modos: (1) um pequeno grau, por efeito direto da norepinefrina secretada, inibindo a musculatura lisa do trato intestinal (exceto o músculo mucoso, que é excitado) e (2) em grau maior, por efeito inibidor da norepinefrina sobre os neurônios de todo o sistema nervoso entérico.

A intensa estimulação do sistema nervoso simpático pode inibir os movimentos motores do intestino, de tal forma que pode, literalmente, bloquear a movimentação do alimento pelo trato gastrointestinal.

## Fibras Nervosas *Sensoriais* Aferentes do Intestino

Muitas fibras nervosas sensoriais aferentes se originam no intestino. Algumas delas têm seus corpos celulares no próprio sistema nervoso entérico e algumas nos gânglios da raiz dorsal da medula espinhal. Esses nervos sensoriais podem ser estimulados por (1) irritação da mucosa intestinal, (2) distensão excessiva do intestino ou (3) presença de substâncias químicas específicas no intestino. Os sinais transmitidos por essas fibras podem, então, causar *excitação* ou, sob outras condições, *inibição* dos movimentos ou da secreção intestinal.

Também, outros sinais sensoriais do intestino vão para múltiplas áreas da medula espinhal e, até mesmo, do tronco cerebral. Por exemplo, 80% das fibras nervosas, nos nervos vagos, são aferentes, em vez de eferentes. Essas fibras aferentes transmitem sinais sensoriais do trato gastrointestinal para o bulbo cerebral que, por sua vez, desencadeia sinais vagais reflexos que retornam ao trato gastrointestinal, para controlar muitas de suas funções.

## Reflexos Gastrointestinais

A disposição anatômica do sistema nervoso entérico e suas conexões com os sistemas simpático e parassimpático suportam três tipos de reflexos que são essenciais para o controle gastrointestinal. São os seguintes:

1. *Reflexos completamente integrados na parede intestinal do sistema nervoso entérico.* Incluem reflexos que controlam grande parte da secreção gastrointestinal, peristaltismo, contrações de mistura, efeitos inibidores locais etc.
2. *Reflexos do intestino para os gânglios simpáticos pré-vertebrais e que voltam para o trato gastrointestinal.* Esses reflexos transmitem sinais por longas distâncias, para outras áreas do trato gastrointestinal, tais como sinais do estômago que causam a evacuação do cólon (o *reflexo gastrocólico*), sinais do cólon e do intestino delgado para inibir a motilidade e a secreção do estômago (os *reflexos enterogástricos*), e reflexos do cólon para inibir o esvaziamento de conteúdos do íleo para o cólon (o *reflexo colonoileal*).
3. *Reflexos do intestino para a medula ou para o tronco cerebral e que voltam para o trato gastrointestinal.* Esses incluem, especialmente, (1) reflexos do estômago e do duodeno para o tronco cerebral, que retornam ao estômago — por meio dos nervos vagos — para controlar a atividade motora e secretória gástrica; (2) reflexos de dor que causam inibição geral de todo o trato gastrointestinal; e (3) reflexos de defecação que passam, desde o cólon e o reto, para a medula espinhal e, então, retornam, produzindo as poderosas contrações colônicas, retais e abdominais, necessárias à defecação (os reflexos da defecação).

## Controle Hormonal da Motilidade Gastrointestinal

Os hormônios gastrointestinais são liberados na circulação porta e exercem as ações fisiológicas em células-alvo, com receptores específicos para o hormônio. Os efeitos dos hormônios persistem mesmo depois de todas as conexões nervosas entre o local de liberação e o local de ação terem sido interrompidas. A Tabela 62-1 descreve as ações de cada hormônio gastrointestinal, assim como o estímulo para a secreção e os sítios em que a secreção ocorre.

No Capítulo 64, vamos discutir a extrema importância de diversos hormônios no controle da secreção gastrointestinal. Muitos desses hormônios também afetam a motilidade em algumas partes do trato gastrointestinal. Embora os efeitos sobre a motilidade sejam em geral menos importantes do que os efeitos secretórios dos hormônios, alguns dos mais importantes são os seguintes.

A *gastrina* é secretada pelas células "G" do *antro do estômago* em resposta a estímulos associados à ingestão de refeição, tais como a distensão do estômago, os produtos da digestão das proteínas e o *peptídeo liberador de gastrina*, que é liberado pelos nervos da mucosa gástrica, durante a estimulação vagal. As ações primárias da gastrina são (1) *estimulação da secreção gástrica de ácido* e (2) *estimulação do crescimento da mucosa gástrica*.

A *colecistocinina* (CCK) é secretada pelas células "I" da *mucosa do duodeno e do jejuno*, em especial em resposta aos produtos da digestão de gordura, ácidos graxos e monoglicerídeos nos conteúdos intestinais. Esse hormônio contrai, fortemente, a vesícula biliar, expelindo bile para o intestino delgado, onde a bile tem funções importantes, na emulsificação de substâncias lipídicas, permitindo sua digestão e absorção. A CCK também inibe, ainda que moderadamente, a contração do estômago. Assim, ao mesmo tempo em que esse hormônio causa o esvaziamento da vesícula biliar, retarda a saída do alimento no estômago, assegurando tempo adequado para a digestão de gorduras no trato intestinal superior. A CCK também inibe o apetite, para evitar excessos durante as refeições, estimulando as fibras nervosas sensoriais aferentes no duodeno; essas fibras, por sua vez, mandam sinais, por meio do nervo vago para inibir os centros de alimentação no cérebro, como discutido no Capítulo 71.

A *secretina* foi o primeiro hormônio gastrointestinal descoberto e é secretada pelas células "S" da *mucosa do duodeno*, em resposta ao conteúdo gástrico ácido que é transferido do estômago ao duodeno pelo piloro. A secretina tem pequeno efeito na motilidade do trato gastrointestinal e promove a secreção pancreática de bicarbonato que, por sua vez, contribui para a neutralização do ácido no intestino delgado.

**Tabela 62-1** Ações, Estímulos para Secreção e Sítio de Secreção dos Hormônios Gastrointestinais

| Hormônio | Estímulos para Secreção | Locais de Secreção | Ações |
|---|---|---|---|
| Gastrina | Proteína<br>Distensão<br>Nervo<br>*(Ácido inibe liberação)* | Células G do antro, duodeno e jejuno | Estimula<br>Secreção de ácido gástrico<br>Crescimento da mucosa |
| Colecistocinina | Proteína<br>Gordura<br>Ácido | Células I do duodeno, jejuno e íleo | Estimula<br>Secreção de enzima pancreática<br>Secreção de bicarbonato pancreático<br>Contração da vesícula biliar<br>Crescimento do pâncreas exócrino<br>Inibe<br>Esvaziamento gástrico |
| Secretina | Ácido<br>Gordura | Células S do duodeno, jejuno e íleo | Estimula<br>Secreção de pepsina<br>Secreção de bicarbonato pancreático<br>Secreção de bicarbonato biliar<br>Crescimento de pâncreas exócrino<br>Inibe<br>Secreção de ácido gástrico |
| Peptídeo inibidor gástrico | Proteína<br>Gordura<br>Carboidrato | Células K do duodeno e jejuno | Estimula<br>Liberação de insulina<br>Inibe<br>Secreção de ácido gástrico |
| Motilina | Gordura<br>Ácido<br>Nervo | Células M do duodeno e jejuno | Estimula<br>Motilidade gástrica<br>Motilidade intestinal |

O *peptídeo inibidor gástrico* (GIP) é secretado pela *mucosa do intestino delgado superior*, principalmente, em resposta a ácidos graxos e aminoácidos, mas, em menor extensão, em resposta aos carboidratos. Exerce efeito moderado na diminuição da atividade motora do estômago e, assim, retarda o esvaziamento do conteúdo gástrico no duodeno, quando o intestino delgado superior já está sobrecarregado com produtos alimentares. O GIP, em níveis sanguíneos até inferiores aos necessários para inibir a motilidade gástrica, também estimula a secreção de insulina e por essa razão é conhecido como peptítio insulinotrópico glicosedependente.

A *motilina* é secretada pelo estômago e pelo *duodeno superior* durante o jejum, e sua única função conhecida é a de *aumentar a motilidade gastrointestinal*. A motilina é liberada, ciclicamente, e estimula as ondas da motilidade gastrointestinal denominadas *complexos mioelétricos interdigestivos* que se propagam pelo estômago e pelo intestino delgado a cada 90 minutos, na pessoa em jejum. A secreção de motilina é inibida, após a digestão, por mecanismos que ainda não estão totalmente esclarecidos.

## Tipos Funcionais de Movimentos no Trato Gastrointestinal

No trato gastrointestinal ocorrem dois tipos de movimentos: (1) *movimentos propulsivos*, que fazem com que o alimento percorra o trato com velocidade apropriada para que ocorram a digestão e a absorção, e (2) *movimentos de mistura*, que mantêm os conteúdos intestinais bem misturados todo o tempo.

### Movimentos Propulsivos — Peristaltismo

O movimento propulsivo básico do trato gastrointestinal é o *peristaltismo*, ilustrado na Figura 62-5. Um anel contrátil, ao redor do intestino, surge em um ponto e se move para adiante; isto é análogo a se colocar os dedos ao redor de um tubo fino distendido, apertar o tubo e escorregar os dedos para diante. Qualquer material à frente do anel contrátil é movido para diante.

O peristaltismo é propriedade inerente a muitos tubos de músculo liso sincicial; a estimulação em qualquer ponto do intestino pode fazer com que um anel contrátil surja na musculatura circular, e esse anel, então, percorre o intestino. (Peristaltismo também ocorre nos ductos biliares, nos ductos glandulares, nos ureteres e em muitos tubos de músculos lisos do corpo.)

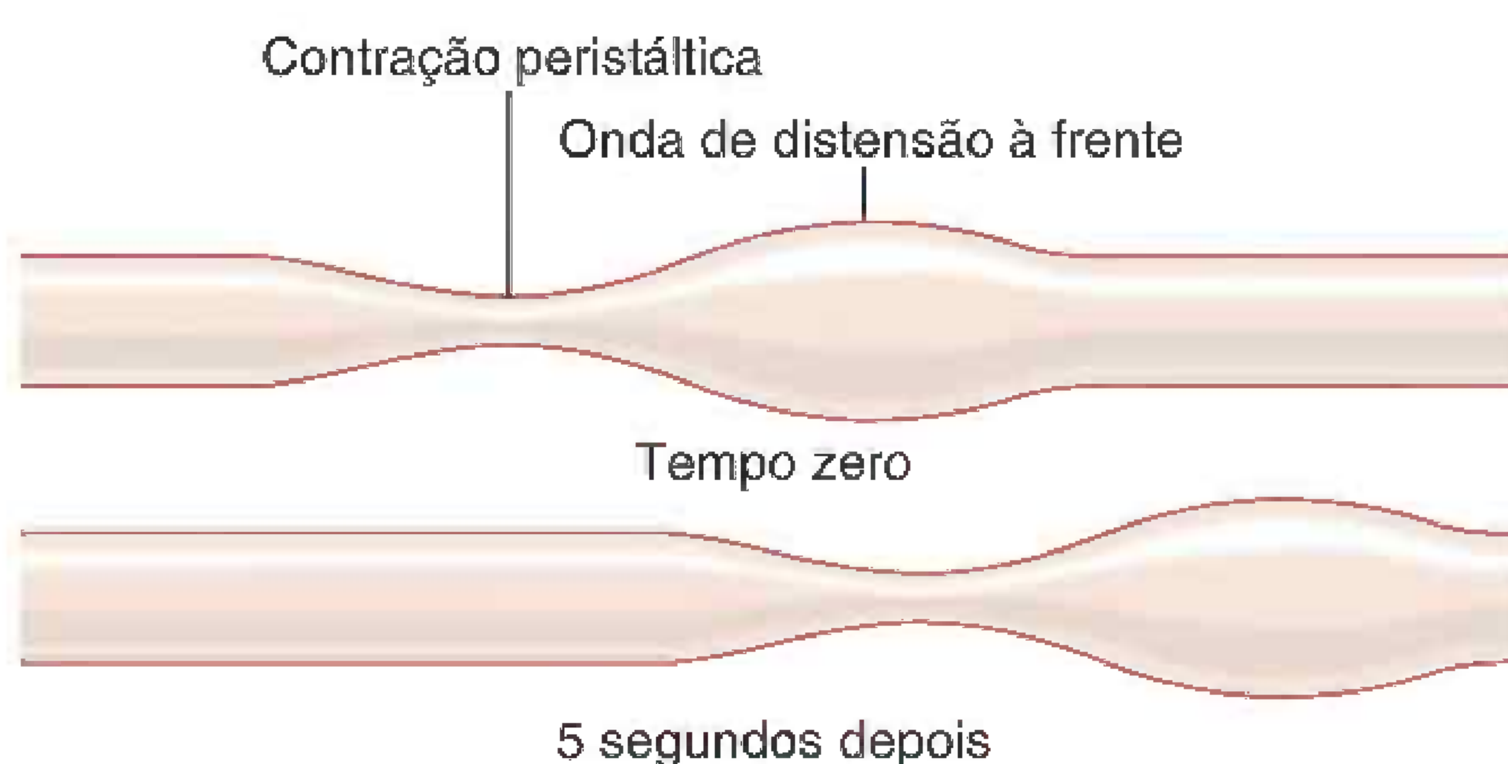



**Figura 62-5** Peristaltismo.

O estímulo usual do peristaltismo intestinal é a *distensão do trato gastrointestinal*. Isto é, se grande quantidade de alimento se acumula em qualquer ponto do intestino, a distensão da parede estimula o sistema nervoso entérico a provocar a contração da parede 2 a 3 centímetros atrás desse ponto, o que faz surgir um anel contrátil que inicia o movimento peristáltico. Outros estímulos que podem deflagrar o peristaltismo incluem a irritação química ou física do revestimento epitelial do intestino. Além disso, intensos sinais nervosos parassimpáticos para o intestino provocarão forte peristaltismo.

**Função do Plexo Mioentérico no Peristaltismo.** O peristaltismo é apenas fraco ou não ocorre nas regiões do trato gastrointestinal em que exista ausência congênita do plexo mioentérico. Também, fica bastante deprimido ou completamente bloqueado, em todo o intestino, quando a pessoa é tratada com atropina para bloquear a ação dos terminais nervosos colinérgicos do plexo mioentérico. Portanto, o peristaltismo *efetivo* requer o plexo mioentérico ativo.

**Movimento Direcional das Ondas Peristálticas para o Ânus.** Teoricamente, o peristaltismo pode ocorrer em ambas as direções a partir do ponto estimulado, mas, normalmente, cessa rapidamente (na direção da boca) e se mantém por distância considerável na direção do ânus. A causa exata dessa transmissão direcional do peristaltismo não é conhecida, embora seja provável que resulte, essencialmente, do fato de que o próprio plexo mioentérico seja "polarizado" na direção anal, o que pode ser explicado pelo que se segue.

**Reflexo Peristáltico e a "Lei do Intestino".** Quando um segmento do trato intestinal é excitado pela distensão e, assim, inicia o peristaltismo, o anel contrátil que causa o peristaltismo, normalmente começa no lado oral do segmento distendido e move-se para diante, para o segmento distendido, empurrando o conteúdo intestinal na direção anal por 5 a 10 centímetros antes de cessar. Ao mesmo tempo, o intestino às vezes relaxa vários centímetros adiante, na direção do ânus, o que é chamado de "relaxamento receptivo", permitindo que o alimento seja impulsionado, mais facilmente, na direção anal do que na direção oral.

Esse padrão complexo não ocorre na ausência do plexo mioentérico. Portanto, o padrão é denominado *reflexo mioentérico* ou *reflexo peristáltico*. O reflexo peristáltico e a direção anal do movimento do peristaltismo constituem a chamada "lei do intestino".

### Movimentos de Mistura

Os movimentos de mistura diferem nas várias partes do trato alimentar. Em algumas áreas, as próprias contrações peristálticas causam a maior parte da mistura, o que é, especialmente, verdadeiro quando a progressão dos conteúdos intestinais é bloqueada por esfíncter, de maneira

que a onda peristáltica pode, então, apenas agitar os conteúdos intestinais, em vez de impulsioná-los para frente. Em outros momentos, *contrações constritivas intermitentes locais* ocorrem em regiões separadas por poucos centímetros da parede intestinal. Essas constrições, geralmente, duram apenas de 5 a 30 segundos; então, novas constrições ocorrem em outros pontos no intestino, "triturando" e "separando" os conteúdos aqui e ali. Os movimentos peristálticos e constritivos são modificados, em diferentes partes do trato gastrointestinal, para propulsão e mistura adequadas, como é discutido para cada porção do trato no Capítulo 63.

## Fluxo Sanguíneo Gastrointestinal — "Circulação Esplâncnica"

Os vasos sanguíneos do sistema gastrointestinal fazem parte de sistema mais extenso, denominado *circulação esplâncnica*, mostrado na Figura 62-6. Essa circulação inclui o fluxo sanguíneo pelo próprio intestino e os fluxos sanguíneos pelo baço, pâncreas e fígado. O plano desse sistema é tal que todo o sangue que passa pelo intestino, baço e pâncreas flui, imediatamente, para o fígado por meio da *veia porta*. No fígado, o sangue passa por milhões de diminutos *sinusoides hepáticos* e, finalmente, deixa o órgão por meio das *veias hepáticas*, que desembocam na veia cava da circulação geral. Esse fluxo de sangue pelo fígado, antes de retornar à veia cava, permite que as *células reticuloendoteliais*, revestindo os sinusoides hepáticos, removam bactérias e outras partículas que poderiam entrar na circulação sanguínea do trato gastrointestinal, evitando, assim, o transporte direto de agentes, potencialmente, prejudiciais para o restante do corpo.

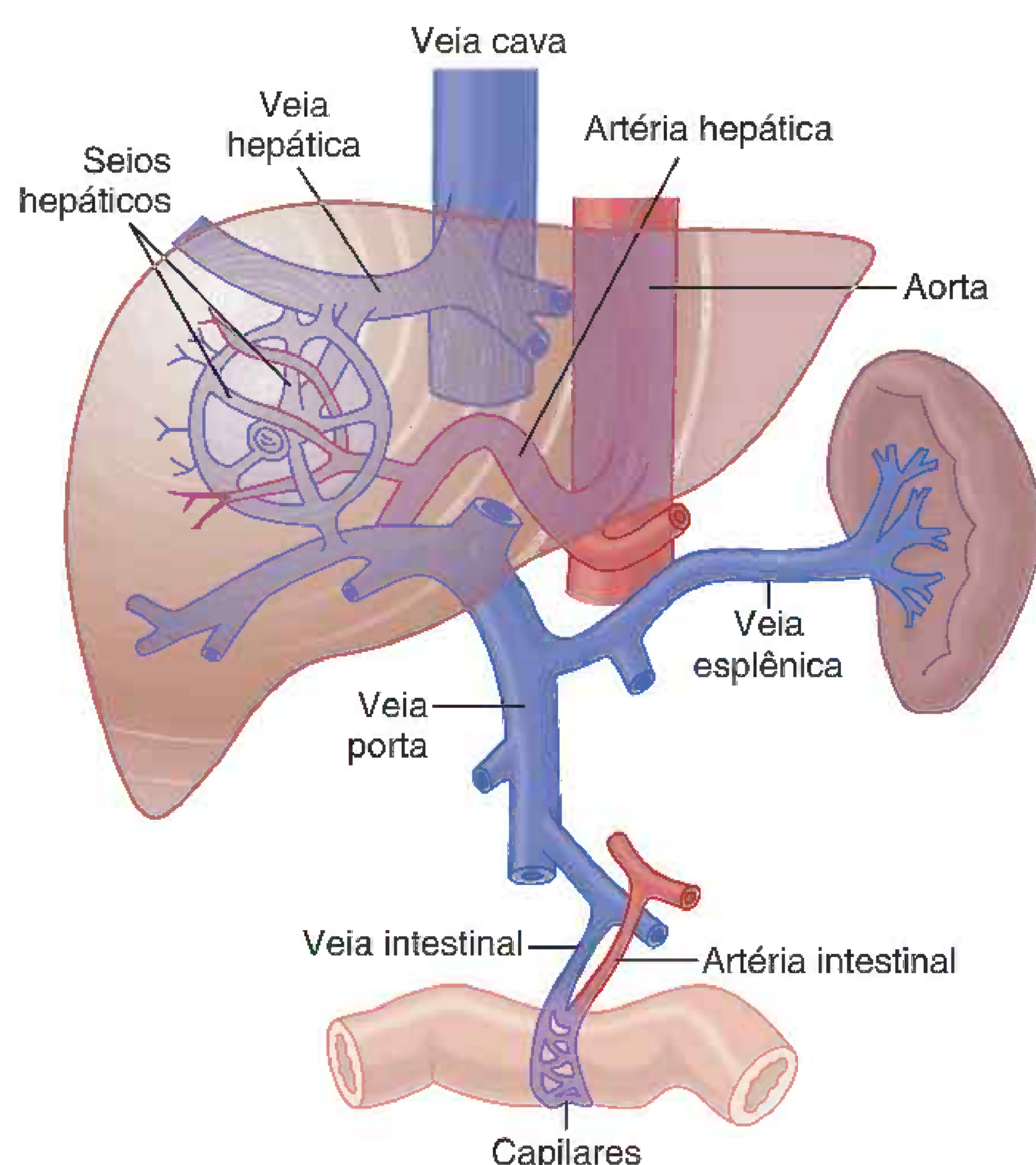



**Figura 62-6** Circulação esplâncnica.

Os *nutrientes não lipídicos e hidrossolúveis*, absorvidos no intestino (como carboidratos e proteínas), são transportados no sangue venoso da veia porta para os mesmos sinusoides hepáticos. Aqui, as células reticuloendoteliais e as células principais do parênquima do fígado, as *células hepáticas*, absorvem e armazenam, temporariamente, de metade a três quartos dos nutrientes. Também, grande parte do processamento químico intermediário desses nutrientes ocorre nas células hepáticas. Discutiremos essas funções nutricionais do fígado nos Capítulos 67 a 71. Quase todas as *gorduras*, absorvidas pelo trato intestinal, *não são transportadas no sangue porta*, mas sim, pelo sistema linfático intestinal e, então, são levadas ao sangue circulante sistêmico, por meio do *ducto torácico*, sem passar pelo fígado.

### Anatomia da Circulação Sanguínea Gastrointestinal

A Figura 62-7 mostra o plano geral da circulação de sangue arterial no intestino, incluindo as artérias mesentérica superior e mesentérica inferior, que suprem as paredes dos intestinos delgado e grosso, por meio de sistema arterial arqueado. A artéria celíaca, que supre de sangue o estômago, não está mostrada na figura.

Ao entrar na parede do intestino, as artérias se ramificam, e artérias menores percorrem, em ambas as direções, o perímetro do intestino. As extremidades dessas artérias convergem no lado diametralmente oposto ao da artéria maior de que se originaram. Dessas artérias perimetrais, artérias ainda menores penetram na parede intestinal, espalhando-se (1) pelos feixes musculares, (2) pelas vilosidades intestinais e (3) pelos vasos submucosos, sob o epitélio, servindo às funções secretoras e absortivas do intestino.

A Figura 62-8 mostra a organização especial do fluxo sanguíneo em uma vilosidade intestinal, incluindo pequena arteríola e vênula interconectadas por sistema de múltiplas alças capilares. As paredes das arteríolas são muito musculosas e muito ativas no controle do fluxo sanguíneo para o vilo.

### Efeito da Atividade Intestinal e Fatores Metabólicos no Fluxo Sanguíneo Gastrointestinal

Sob condições normais, o fluxo sanguíneo, em cada área do trato gastrointestinal, bem como em cada camada da parede intestinal, está diretamente relacionado ao nível local de atividade. Por exemplo, durante a absorção ativa dos nutrientes, o fluxo sanguíneo pelas vilosidades e nas regiões adjacentes da submucosa aumenta por cerca de oito vezes. Da mesma maneira, o fluxo sanguíneo, nas camadas musculares da parede intestinal aumenta com atividade motora mais intensa no intestino. Por exemplo, depois de refeição, a atividade motora, a atividade secretória e a atividade absortiva aumentam; então, o fluxo de sangue aumenta bastante, mas depois diminui para os valores de repouso, no período seguinte de 2 a 4 horas.

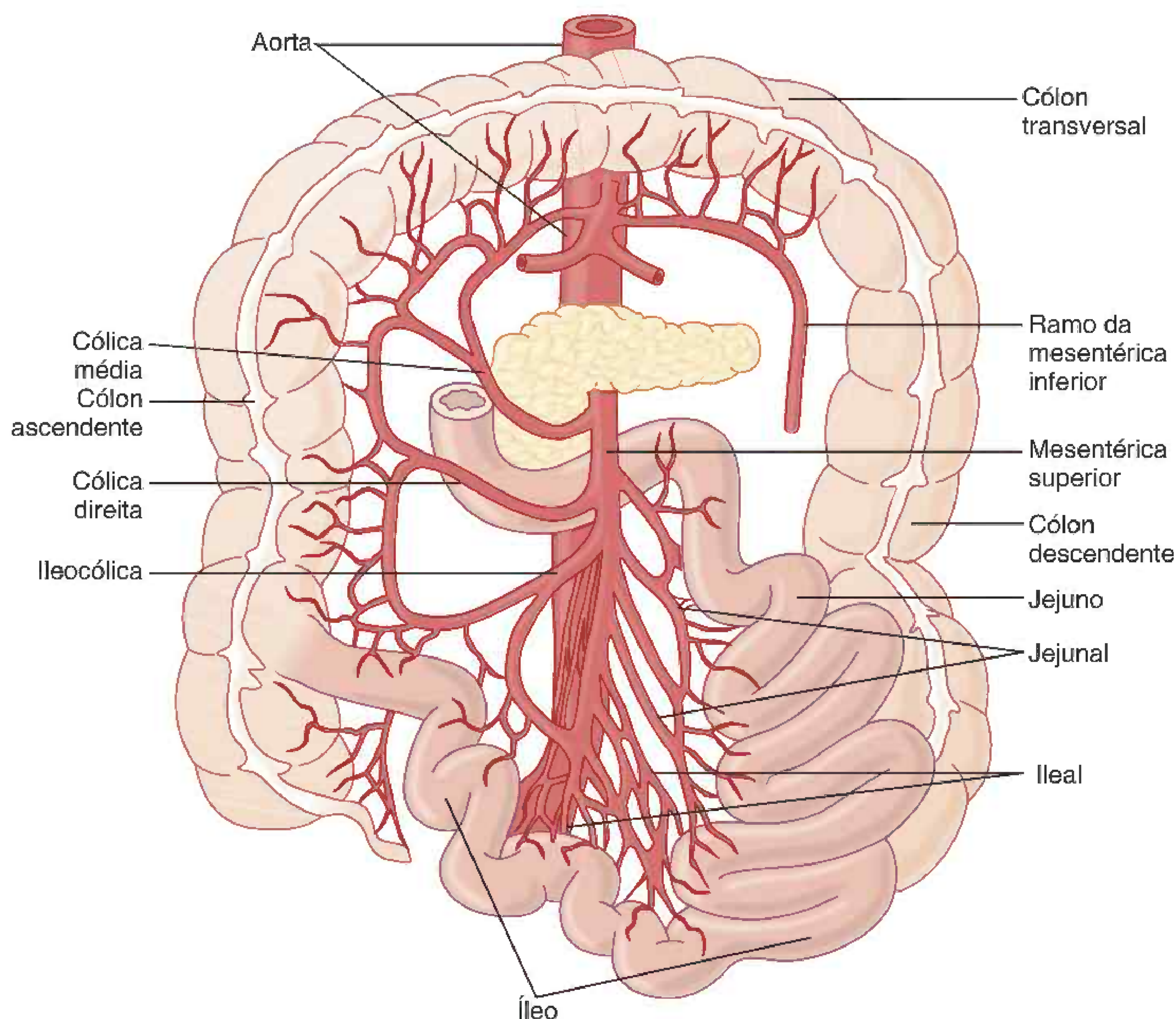



**Figura 62-7** Suprimento de sangue arterial para os intestinos através da rede mesentérica.

**Possíveis Causas do Aumento do Fluxo Sanguíneo Durante a Atividade Gastrointestinal.** Embora a causa ou as causas precisas do aumento do fluxo sanguíneo, durante a atividade gastrointestinal intensa, ainda sejam obscuras, alguns fatores são conhecidos.

Primeiro, várias substâncias vasodilatadoras são liberadas pela mucosa do trato intestinal, durante o processo digestivo. São, na sua maioria, de hormônios peptídicos, como *colecistocinina, peptídeo vasoativo intestinal, gastrina* e *secretina*. Esses mesmos hormônios controlam atividades motoras e secretórias específicas do intestino, como discutido nos Capítulos 63 e 64.

Em segundo lugar, algumas das glândulas gastrointestinais, também, liberam, na parede intestinal, duas cininas, *calidina* e *bradicinina*, ao mesmo tempo em que secretam outras substâncias no lúmen. Essas cininas são potentes vasodilatadores que se supõe causarem grande parte da vasodilatação intensa, que ocorre na mucosa, simultaneamente com a secreção.

Em terceiro lugar, a *redução da concentração de oxigênio* na parede intestinal pode aumentar o fluxo de sangue intestinal por 50% a 100%; assim, a intensidade metabólica mais intensa da mucosa e da parede intestinal, durante a atividade intestinal, provavelmente diminui a concentração de oxigênio o suficiente para causar grande parte da vasodilatação. A diminuição do oxigênio pode ainda quadruplicar a concentração de *adenosina*, vasodilatador bem conhecido que poderia ser responsável por grande parte do aumento do fluxo.

Dessa forma, o aumento do fluxo sanguíneo, durante a fase de atividade gastrointestinal intensa, é provavelmente combinação de muitos dos fatores mencionados antes, aliados e outros ainda por descobrir.

**Fluxo Sanguíneo em "Contracorrente" nas Vilosidades.** Observe, na Figura 62-8, que o fluxo arterial entra no vilo e o fluxo venoso sai dele, correm em direções opostas, e que os vasos são paralelos e próximos. Devido a essa disposição vascular, grande parte do oxigênio sanguíneo se difunde das arteríolas, diretamente, para as vênulas adjacentes, sem passar pelas extremidades dos vilos. Até 80% do oxigênio pode passar por esse atalho e, assim, não servirá às funções metabólicas locais dos vilos. O leitor reconhecerá que esse tipo de mecanismo de contracorrente nas vilosidades é análogo ao mecanismo de contracorrente nos vasos retos da medula renal, discutido, em detalhes, no Capítulo 28.

Em condições normais, esse desvio do oxigênio das arteríolas para as vênulas não é lesivo às vilosidades, mas em condições patológicas, nas quais o fluxo sanguíneo para o intestino fica bastante comprometido como, por exemplo, no choque circulatório, o déficit de oxigênio nas pontas das vilosidades pode ser de tal monta que as pontas ou, até mesmo, todas as vilosidades podem ter morte isquêmica e se desintegrar. Portanto, por essas e outras razões, em muitas doenças gastrointestinais, as vilosidades ficam seriamente comprometidas, o que leva à grande diminuição da capacidade absortiva intestinal.

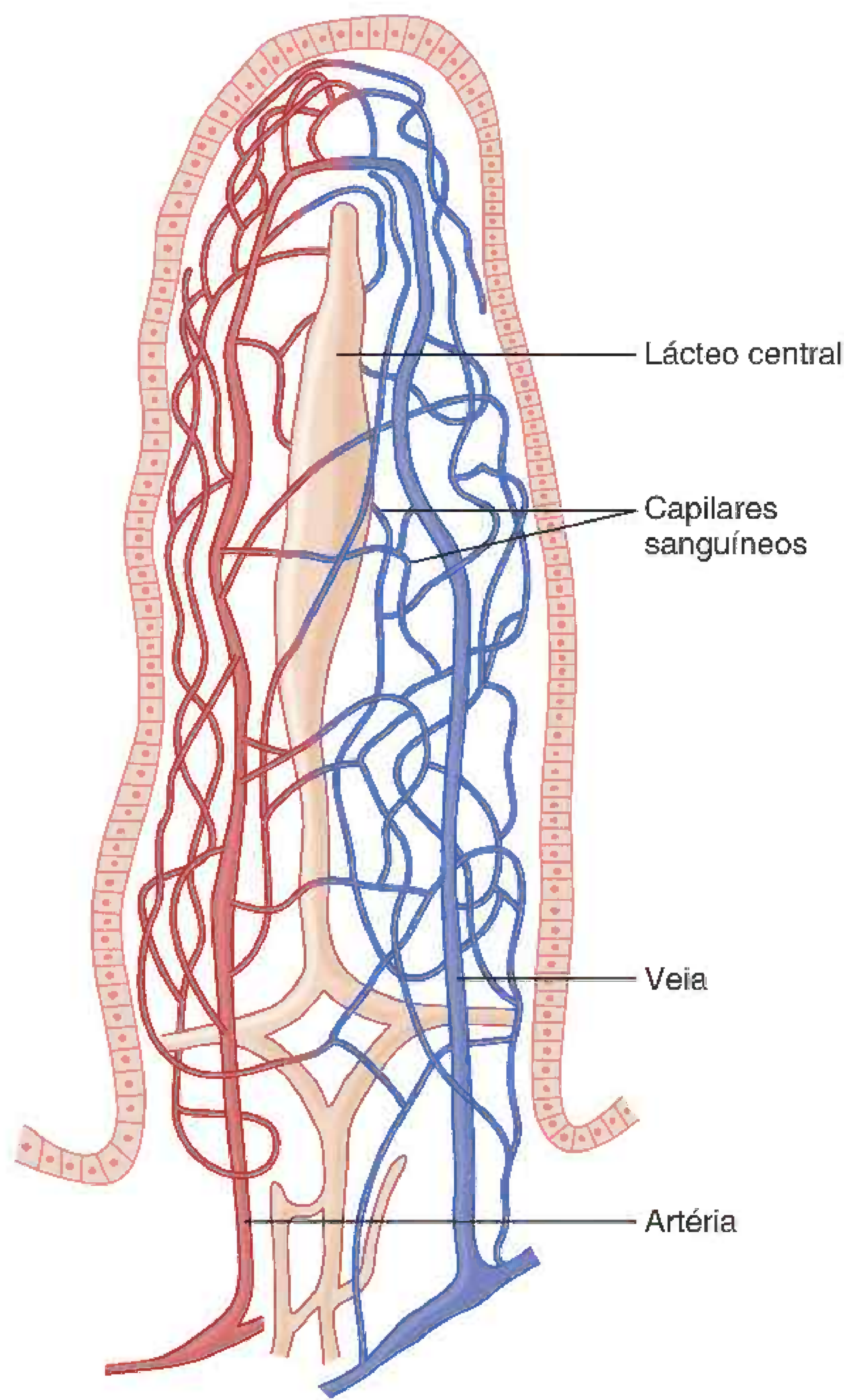



**Figura 62-8** Microvasculatura do vilo, mostrando um arranjo em contracorrente do fluxo sanguíneo nas artérias e vênulas.

## Controle Nervoso do Fluxo Sanguíneo Gastrointestinal

A estimulação dos nervos parassimpáticos, para o *estômago* e o *cólon distal*, aumenta o fluxo sanguíneo local, ao mesmo tempo em que aumenta a secreção glandular. É provável que esse aumento do fluxo seja consequência da maior atividade glandular e não efeito direto da estimulação nervosa.

Por outro lado, a estimulação simpática tem efeito direto em, essencialmente, todo o trato gastrointestinal causando vasoconstrição intensa das arteríolas, com grande redução do fluxo sanguíneo. Depois de poucos minutos de vasoconstrição, o fluxo, em geral, retorna a valores próximos dos normais por meio do mecanismo denominado "escape autorregulatório". Isto é, os mecanismos vasodilatadores metabólicos locais, provocados pela isquemia, predominam sobre a vasoconstrição simpática e dilatam as arteríolas, com retorno do fluxo sanguíneo nutriente, necessário às glândulas e à musculatura gastrointestinal.

**A Importância da Redução Nervosa do Fluxo Sanguíneo Gastrointestinal Quando Outras Partes do Corpo Necessitam de Fluxo Sanguíneo Extra.** Uma das principais utilidades adaptativas da vasoconstrição simpática, no intestino, é permitir a interrupção do fluxo sanguíneo gastrointestinal e esplâncnico por breves períodos de tempo, durante o exercício pesado, quando o coração e os músculos esqueléticos necessitam de maior fluxo. Além disso, no choque circulatório, quando todos os tecidos vitais do corpo estão em risco de morte celular, por ausência de fluxo sanguíneo — especialmente, o cérebro e o coração —, a estimulação simpática pode reduzir em muito, o fluxo sanguíneo esplâncnico por algumas horas.

A estimulação simpática também promove forte vasoconstrição das *veias intestinais* e *mesentéricas* de grande calibre, diminuindo o volume de sangue nessas veias e deslocando, assim, grande quantidade de sangue para outras partes da circulação. No choque hemorrágico ou em outros estados de baixo volume de sangue, esse mecanismo pode fornecer de 200 a 400 mililitros de sangue extra para manter a circulação sistêmica.

## Referências

Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility, *News Physiol Sci* 19:27, 2004.
Daniel EE: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. III. Interaction of interstitial cells of Cajal with neuromediators: an interim assessment, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1329, 2001.
Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al: Fundamentals of neurogastroenterology: basic science, *Gastroenterology* 130:1391, 2006.
Hobson AR, Aziz Q: Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease, *News Physiol Sci* 18:109, 2003.
Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2009.
Huizinga JD: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. II. Gastric motility: lessons from mutant mice on slow waves and innervation, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1129, 2001.
Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.
Jeays AD, Lawford PV, Gillott R, et al: A framework for the modeling of gut blood flow regulation and postprandial hyperaemia, *World J Gastroenterol* 13:1393, 2007.
Johnson LR: *Gastrointestinal Physiology*, ed 3, St. Louis, 2001, Mosby.
Kim W, Egan JM: The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment, *Pharmacol Rev* 60:470, 2009.
Kolkman JJ, Bargeman M, Huisman AB, Geelkerken RH: Diagnosis and management of splanchnic ischemia, *World J Gastroenterol* 14:7309, 2008.
Lammers WJ, Slack JR: Of slow waves and spike patches, *News Physiol Sci* 16:138, 2001.
Moran TH, Dailey MJ: Minireview: Gut peptides: targets for antiobesity drug development? *Endocrinology* 150:2526, 2009.
Nauck MA: Unraveling the science of incretin biology, *Am J Med* 122(Suppl 6):S3, 2009.
Powley TL, Phillips RJ: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1217, 2002.
Phillips RJ, Powley TL: Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging, *Auton Neurosci* 136:1, 2007.
Sanders KM, Ordog T, Ward SM: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282:G747, 2002.
Schubert ML, Peura DA: Control of gastric acid secretion in health and disease, *Gastroenterology* 134:1842, 2008.
Vanden Berghe P, Tack J, Boesmans W: Highlighting synaptic communication in the enteric nervous system, *Gastroenterology* 135:20, 2008.

CAPÍTULO 63

# Propulsão e Mistura dos Alimentos no Trato Alimentar



O tempo que os alimentos permanecem em cada parte do trato alimentar é importante para que possam ser processados adequadamente. Além disso, é preciso ser feita a mistura apropriada. Como as exigências de mistura e de propulsão são bastante diferentes, em cada estágio do processamento, múltiplos mecanismos de *feedback* automáticos, nervosos e hormonais, controlam a duração de cada um deles, para que ocorram, de modo adequado, nem com rapidez demasiada, nem com excessiva lentidão.

O objetivo deste capítulo é discutir esses movimentos, especialmente os mecanismos automáticos desse controle.

## Ingestão de Alimentos

A quantidade de alimento que a pessoa ingere é determinada, em grande parte, pelo desejo por alimento chamado *fome*. O tipo de alimento que a pessoa prefere é determinado pelo *apetite*. Esses mecanismos são, em si, sistemas reguladores automáticos, extremamente importantes para manter o suprimento nutricional adequado para o corpo e são discutidos no Capítulo 71, em relação à nutrição do corpo. A presente discussão da ingestão alimentar se limita aos mecanismos da ingestão, especialmente *mastigação* e *deglutição*.

### Mastigação

Os dentes são adaptados, engenhosamente, para a mastigação. Os anteriores (incisivos) possibilitam a ação de cortar, e os posteriores (molares), ação de trituração. Todos os músculos da mandíbula, em conjunto, conseguem aproximar os dentes com força de até 25 kg nos incisivos e 91 kg nos molares.

A maioria dos músculos da mastigação é inervada pelo ramo motor do quinto nervo craniano, e o processo de mastigação é controlado por núcleos no tronco encefálico. A estimulação de áreas reticulares específicas, nos centros do paladar do tronco cerebral, causa movimentos de mastigação rítmicos. Além disso, a estimulação de áreas no hipotálamo, na amígdala e. até mesmo, no córtex cerebral, próxima às áreas sensoriais do paladar e do olfato, muitas vezes, pode causar mastigação.

Grande parte do processo de mastigação é causada pelo *reflexo de mastigação*. A presença de bolo de alimento na boca, primeiro, desencadeia a inibição reflexa dos músculos da mastigação, permitindo que a mandíbula inferior se abaixe. Isso, por sua vez, inicia reflexo de estiramento dos músculos mandibulares que leva à contração *reflexa*, o que, automaticamente, eleva a mandíbula, causando o cerramento dos dentes, mas também comprime o bolo, de novo, contra as paredes da cavidade bucal, o que inibe, mais uma vez, os músculos mandibulares, permitindo que a mandíbula desça e suba mais uma vez. Esse processo é repetido continuamente.

A mastigação é importante para a digestão de todos os alimentos, mas especialmente importante para a maioria das frutas e dos vegetais crus, com membranas de celulose indigeríveis, ao redor das porções nutrientes, que precisam ser rompidas para que o alimento possa ser digerido. Além disso, a mastigação ajuda na digestão dos alimentos por outra razão simples: *as enzimas digestivas só agem nas superfícies das partículas de alimentos*; portanto, a intensidade da digestão depende, essencialmente, da área de superfície total, exposta às secreções digestivas. Além disso, triturar o alimento, em partículas bem pequenas, previne escoriação do trato gastrointestinal e facilita o transporte do alimento, do estômago ao intestino delgado e para os sucessivos segmentos do intestino.

### Deglutição

A deglutição é mecanismo complicado, principalmente, porque a faringe serve tanto à respiração como à deglutição. A faringe se converte por apenas alguns segundos, em trato de propulsão alimentar. É particularmente importante que a respiração não seja comprometida pela deglutição.

Em termos gerais, a deglutição pode ser dividida em (1) um *estágio voluntário*, que inicia o processo de deglutição; (2) um *estágio faríngeo*, que é involuntário, correspondente à passagem do alimento pela faringe até o esôfago; e (3) um *estágio esofágico*, outra fase involuntária que transporta o alimento da faringe ao estômago.

**Estágio Voluntário da Deglutição.** Quando o alimento está pronto para ser deglutido, ele é, "voluntariamente", comprimido e empurrado para trás, em direção à faringe, pela pressão da língua para cima e para trás contra o palato, como mostrado na Figura 63-1. A partir daí, a deglutição passa a ser processo inteiramente — ou quase inteiramente — automático e que, nas condições normais, não pode ser interrompido.

**Estágio Faríngeo da Deglutição.** O bolo de alimento, ao atingir a parte posterior da cavidade bucal e a faringe, estimula as *áreas de receptores epiteliais da deglutição*, ao redor da abertura da faringe, especialmente, nos pilares tonsilares e seus impulsos passam para o tronco encefálico, onde iniciam série de contrações musculares faríngeas automáticas, como se segue:

1. O palato mole é empurrado para cima, de maneira a fechar a parte posterior da cavidade nasal, evitando o refluxo do alimento.
2. As pregas palatofaríngeas, em cada lado da faringe, são empurradas medialmente de forma a se aproximarem. Dessa forma, essas pregas formam fenda sagital, por onde o alimento deverá passar para a parte posterior da faringe. Essa fenda desempenha ação seletiva, permitindo que o alimento suficientemente mastigado passe com facilidade. Esse estágio da deglutição dura menos de 1 segundo, e qualquer objeto grande, normalmente, é impedido de passar para o esôfago.
3. As cordas vocais da laringe se aproximam vigorosamente, e a laringe é puxada, para cima e para frente, pelos músculos do pescoço. Essas ações, combinadas com a presença de ligamentos que impedem o movimento para cima da epiglote, fazem com que a epiglote se mova para trás, na direção da abertura da laringe. O conjunto desses efeitos impede a passagem do alimento para o nariz e para a traqueia. De grande importância é a vigorosa justaposição das cordas vocais, mas a epiglote ajuda a evitar que o alimento chegue até elas. A destruição das cordas vocais ou dos músculos que as aproximam pode causar engasgo.
4. O movimento para cima da laringe também puxa e dilata a abertura do esôfago. Ao mesmo tempo, os 3 a 4 centímetros superiores da parede muscular esofágica, referidos como *esfíncter esofágico superior* (também conhecido como *esfíncter faringoesofágico*) se relaxam. Então, o alimento se move livre e facilmente da faringe posterior para o esôfago superior. Entre as deglutições, esse esfíncter permanece fortemente contraído, evitando a entrada de ar no esôfago durante a respiração. O movimento para cima da laringe também eleva a glote afastando-a do fluxo principal de alimento, de maneira que este passe nos lados da epiglote em vez de ao longo da sua superfície, o que confere uma proteção adicional contra a entrada de alimento na traqueia.
5. Quando a laringe é elevada e o esfíncter faringoesofágico relaxado, toda a parede muscular da faringe se contrai, iniciando na parte superior e, então, a contração progredindo para baixo, nas áreas medial e inferior da faringe, o que impulsiona o alimento por peristaltismo para o esôfago.

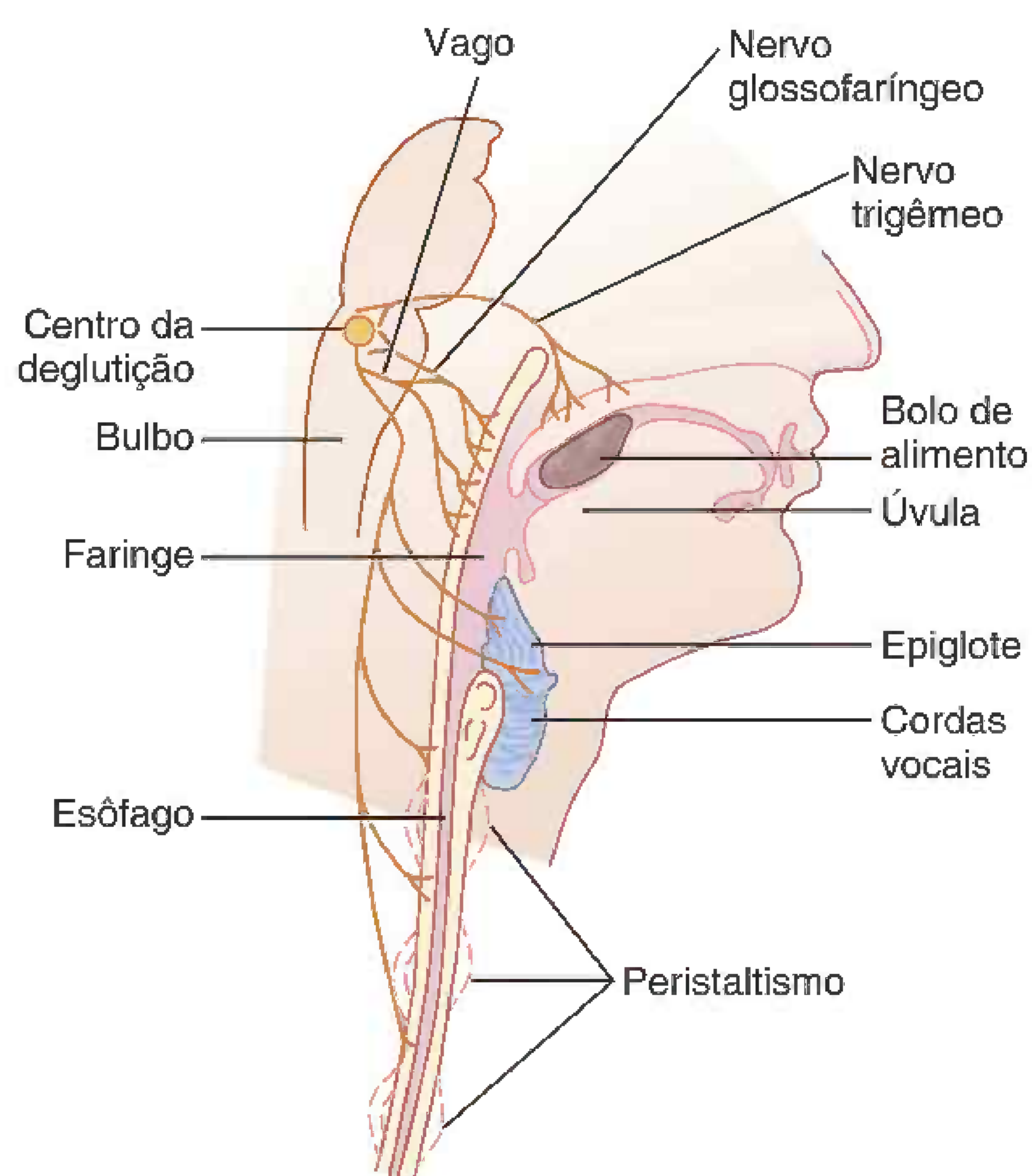



**Figura 63-1** Mecanismo de deglutição.

Resumindo os mecanismos do estágio faríngeo da deglutição: a traqueia se fecha, o esôfago se abre, e onda peristáltica rápida, iniciada pelo sistema nervoso da faringe, força o bolo de alimento para a parte superior do esôfago; o processo todo dura menos de 2 segundos.

**Iniciação Nervosa do Estágio Faríngeo da Deglutição.** As áreas táteis da parte posterior da boca e da faringe, mais sensíveis para a iniciação do estágio faríngeo da deglutição, se situam em um anel, ao redor da abertura da faringe, com a maior sensibilidade nos pilares tonsilares. Os impulsos são transmitidos dessas áreas, pelas porções sensoriais dos nervos trigêmeo e glossofaríngeo para o bulbo, pelo *trato solitário* ou por nervos intimamente associados a ele, que recebe, essencialmente, todos os impulsos sensoriais da boca.

Os estágios sucessivos do processo de deglutição são, então, automaticamente desencadeados em sequência ordenada por áreas neuronais da substância reticular do bulbo e das porções inferiores da ponte. A sequência do reflexo da deglutição é a mesma de uma deglutição para a seguinte e a duração do ciclo completo, também permanece constante de uma deglutição para a próxima. As áreas no bulbo e na ponte inferior que controlam a deglutição são chamadas, coletivamente, de *deglutição* ou *centro da deglutição*.

Os impulsos motores do centro da deglutição para a faringe e para a parte superior do esôfago que causam a deglutição são transmitidos pelo quinto, nono, décimo e

décimo segundo nervos cranianos e, mesmo, por alguns dos nervos cervicais superiores.

Em suma, o estágio faríngeo da deglutição é, essencialmente, ato reflexo, quase sempre iniciado pelo movimento voluntário do alimento, para a parte posterior da boca, que, por sua vez, excita os receptores sensoriais faríngeos para iniciar a parte involuntária do reflexo da deglutição.

**Efeito do Estágio Faríngeo da Deglutição sobre a Respiração.** Todo o estágio faríngeo da deglutição, normalmente, ocorre em menos de 6 segundos, interrompendo assim a respiração, por apenas fração do ciclo respiratório. O centro da deglutição inibe, especificamente, o centro respiratório do bulbo, durante esse tempo, interrompendo a respiração em qualquer ponto do ciclo para permitir a deglutição. E mesmo quando a pessoa está falando, a deglutição interrompe a respiração por tempo tão curto que mal se percebe.

**Estágio Esofágico da Deglutição.** A função primária do esôfago é a de conduzir rapidamente o alimento da faringe para o estômago, e seus movimentos são organizados de modo específico para essa função.

O esôfago, normalmente, apresenta dois tipos de movimentos peristálticos: *peristaltismo primário* e *peristaltismo secundário*. O peristaltismo primário é, simplesmente, a continuação da onda peristáltica que começa na faringe e se prolonga para o esôfago, durante o estágio faríngeo da deglutição. Essa onda percorre desde a faringe até o estômago em cerca de 8 a 10 segundos. O alimento engolido por pessoa na posição ereta, normalmente, é levado para a porção inferior do esôfago até mais rapidamente do que a própria onda peristáltica, em cerca de 5 a 8 segundos, devido ao efeito adicional da gravidade que força o alimento para baixo.

Se a onda peristáltica primária não consegue mover, para o estômago, todo o alimento que entrou no esôfago, *ondas peristálticas secundárias* resultam da distensão do próprio esôfago pelo alimento retido; essas ondas continuam até o completo esvaziamento do esôfago. As ondas peristálticas secundárias são deflagradas, em parte, por circuitos neurais intrínsecos do sistema nervoso mioentérico e, em parte, por reflexos iniciados na faringe e transmitidos por *fibras vagais aferentes* para o bulbo retornando ao esôfago por *fibras nervosas eferentes vagais* e *glossofaríngeas*.

A musculatura da parede faríngea e do terço superior do esôfago é composta por *músculo estriado*. Portanto, as ondas peristálticas nessas regiões são controladas por impulsos em fibras nervosas motoras de músculos esqueléticos dos nervos glossofaríngeo e vago. Nos dois terços inferiores do esôfago, a musculatura é composta por *músculo liso* e essa porção do esôfago é controlada pelos nervos vagos, que atuam por meio de conexões com o sistema nervoso mioentérico esofágico. Quando os ramos do nervo vago para o esôfago são cortados, o plexo nervoso mioentérico do esôfago fica excitável o suficiente para causar, após vários dias, ondas peristálticas secundárias fortes, mesmo sem o suporte dos reflexos vagais. Portanto, mesmo depois da paralisia do reflexo da deglutição no tronco encefálico, alimento introduzido por sonda no esôfago, ainda passa rapidamente para o estômago.

**Relaxamento Receptivo do Estômago.** Quando a onda peristáltica esofágica se aproxima do estômago, onda de relaxamento, transmitida por neurônios inibidores mioentéricos, precede o peristaltismo. Todo o estômago e, em menor extensão, até mesmo o duodeno relaxam quando a onda peristáltica atinge a porção inferior do esôfago e assim, se preparam com antecedência para receber o alimento levado pelo esôfago.

**Função do Esfíncter Esofágico Inferior (Esfíncter Gastroesofágico).** Na porção final do esôfago, cerca de 3 centímetros acima da sua junção com o estômago, o músculo circular esofágico funciona como um largo *esfíncter esofágico inferior*, também denominado *esfíncter gastroesofágico*. Esse esfíncter, nas condições normais, permanece tonicamente contraído, gerando pressão intraluminal no esôfago da ordem de 30 mmHg, em contraste com a porção medial do esôfago que, normalmente, permanece relaxada. Quando a onda peristáltica da deglutição desce pelo esôfago, ocorre o "relaxamento receptivo" do esfíncter esofágico inferior, à frente da onda peristáltica, permitindo a fácil propulsão do alimento deglutido para o estômago. Raramente, o esfíncter não se relaxa, de forma satisfatória, resultando na condição denominada *acalasia*. Isso é discutido no Capítulo 66.

As secreções gástricas são muito ácidas, contendo enzimas proteolíticas. A mucosa esofágica, exceto nas porções bem inferiores do esôfago, não é capaz de resistir, por muito tempo, à ação digestiva das secreções gástricas. Felizmente, a constrição tônica do esfíncter esofágico inferior evita significativo refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago, exceto em circunstâncias anormais.

**Prevenção Adicional do Refluxo Esofágico por Mecanismo Semelhante à Válvula da Porção Distal do Esôfago.** Outro fator que ajuda a evitar o refluxo é o mecanismo semelhante à válvula, de curta porção do esôfago, que se estende por pouco até o estômago. O aumento da pressão intra-abdominal projeta nesse ponto o esôfago para o estômago. Assim, esse fechamento do esôfago, como se fosse uma válvula, contribui para evitar que a elevação da pressão intra-abdominal force os conteúdos gástricos de volta ao esôfago. De outra forma, sempre que andássemos, tossíssemos ou respirássemos profundamente, o ácido gástrico poderia refluir para o esôfago.

## Funções Motoras do Estômago

As funções motoras do estômago estão associadas a: (1) armazenamento de grande quantidade de alimento, até que ele possa ser processado no estômago, no duodeno

e nas demais partes do intestino delgado; (2) misturar esse alimento com secreções gástricas, até formar mistura semilíquida denominada *quimo*; e (3) esvaziar, lentamente, o quimo do estômago para o intestino delgado, vazão compatível com a digestão e a absorção adequadas pelo intestino delgado.

A Figura 63-2 mostra a anatomia básica do estômago. Em termos anatômicos, o estômago, normalmente, é dividido em duas partes principais: (1) o *corpo* e (2) o *antro*. Em termos fisiológicos, ele se divide mais apropriadamente em (1) porção *"oral"*, abrangendo cerca dos primeiros dois terços do corpo, e (2) porção *"caudal"*, abrangendo o restante do corpo mais o antro.

## A Função de Armazenamento do Estômago

À medida que o alimento entra no estômago, formam-se círculos concêntricos de alimento na porção oral do estômago; o alimento mais recente fica mais próximo da abertura esofágica e, o alimento mais antigo, mais próximo da parede externa do estômago. Normalmente, quando o alimento distende o estômago, o "reflexo vagovagal", do estômago para o tronco encefálico e de volta para o estômago, reduz o tônus da parede muscular do corpo do estômago de modo que a parede se distende, acomodando mais e mais alimento até o limite, que é de 0,8 a 1,5 litro, no estômago completamente relaxado. A pressão no estômago permanece baixa até esse limite.

## Mistura e Propulsão do Alimento no Estômago — O Ritmo Elétrico Básico da Parede Gástrica

Os sucos digestivos do estômago são secretados pelas *glândulas gástricas*, presentes em quase toda a extensão da parede do corpo do estômago, exceto ao longo de faixa estreita na pequena curvatura do órgão. Essas secreções entram, imediatamente, em contato com a porção do alimento nas proximidades da mucosa do estômago. Enquanto o alimento estiver no estômago, *ondas constritivas* peristálticas fracas, denominadas *ondas de mistura*, se iniciam nas porções média a superior da parede gástrica e se deslocam na direção do antro, uma a cada 15 a 20 segundos. Essas ondas são desencadeadas pelo *ritmo elétrico básico* da parede, discutido no Capítulo 62, consistindo em "ondas elétricas lentas" que ocorrem, espontaneamente, na parede gástrica. À medida que as ondas constritivas progridem do corpo para o antro, ganham intensidade, algumas ficando extremamente intensas, gerando potente *potencial de ação peristáltica*, formando anéis constritivos que forçam o conteúdo antral, sob pressão cada vez maior, na direção do piloro.

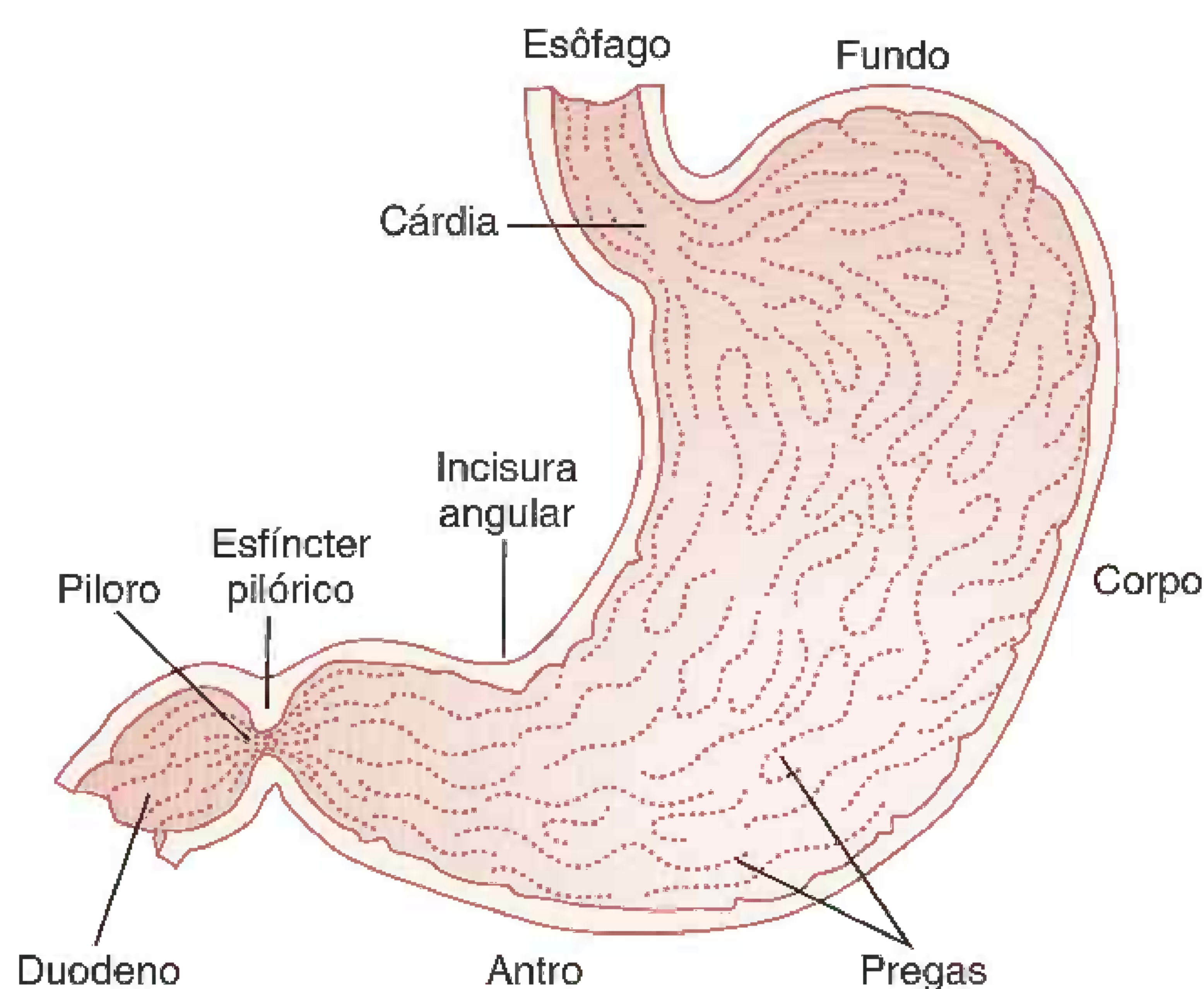



**Figura 63-2** Anatomia fisiológica do estômago.

Esses anéis constritivos também têm função importante na mistura dos conteúdos gástricos da seguinte maneira: cada vez que uma onda peristáltica percorre a parede antral, na direção do piloro, ela comprime o conteúdo alimentar no antro em direção ao piloro. Porém, a abertura do piloro é pequena e apenas alguns mililitros do conteúdo antral são ejetados para o duodeno, a cada onda peristáltica. À medida que cada onda peristáltica se aproxima do piloro, o próprio músculo pilórico muitas vezes se contrai, o que impede, ainda mais, o esvaziamento pelo piloro. Assim, grande parte do conteúdo antral premido pelo anel peristáltico é lançada de volta, na direção do corpo do estômago, e não pelo piloro. Desse modo, o movimento do anel constritivo peristáltico, combinado com essa ação de ejeção retrógrada, denominada "retropulsão", é mecanismo de mistura, extremamente importante, no estômago.

**Quimo.** Depois do alimento no estômago ter sido bem misturado com as secreções gástricas, a mistura que passa para o intestino é denominada *quimo*. O grau de fluidez do quimo que deixa o estômago depende das quantidades relativas dos alimentos, da água e das secreções gástricas e do grau de digestão que ocorreu. A consistência do quimo é de semilíquida a pastosa.

**Contrações de Fome.** Além das contrações peristálticas que ocorrem quando o alimento está no estômago, outro tipo de contração intensa, denominada *contração de fome*, em geral, ocorre *quando o estômago fica vazio* por várias horas. São contrações peristálticas rítmicas no *corpo* do estômago. Quando as contrações sucessivas ficam extremamente fortes nas condições normais, elas se fundem em contração tetânica que, às vezes, dura por 2 a 3 minutos.

As contrações de fome são mais intensas em indivíduos jovens, sadios, com tônus gastrointestinal elevado, sendo também aumentadas, quando a pessoa apresenta níveis sanguíneos de açúcar abaixo do normal. Quando ocorrem contrações da fome no estômago, a pessoa, por vezes, sente branda dor epigástrica, denominada *pontadas de fome*. As pontadas de fome, em geral, não são observadas até 12 a 24 horas, após a última ingestão de alimento; no jejum, elas atingem sua maior intensidade em 3 a 4 dias e, então, gradativamente declinam nos dias subsequentes.

## Esvaziamento do Estômago

O esvaziamento do estômago é promovido por intensas contrações peristálticas no antro gástrico. Ao mesmo tempo, o esvaziamento é reduzido por graus variados de resistência à passagem do quimo pelo piloro.

**Contrações Peristálticas Antrais Intensas durante o Esvaziamento Estomacal — "Bomba Pilórica".** Na maior parte do tempo, as contrações rítmicas do estômago são fracas e servem para misturar o alimento com as secreções gástricas. Entretanto, por cerca de 20% do tempo em que o alimento está no estômago, as contrações ficam mais intensas, começando na porção média do órgão e progredindo no sentido caudal não mais como fracas contrações de mistura, mas como constrições peristálticas fortes, formando anéis de constrição que causam o esvaziamento do estômago; essas contrações são peristálticas intensas, constrições anelar muito fortes que promovem o esvaziamento do estômago. À medida que o estômago se esvazia, essas contrações começam, cada vez mais proximalmente, no corpo do estômago, levando o alimento do corpo do estômago, misturando-o com o quimo no antro. As intensas contrações peristálticas provocam pressões de 50 a 70 centímetros de água, cerca de seis vezes maiores que os valores atingidos nas ondas peristálticas de mistura.

Quando o tônus pilórico é normal, cada intensa onda peristáltica força vários mililitros de quimo para o duodeno. Assim, as ondas peristálticas, além de causarem a mistura no estômago, também promovem a ação de bombeamento, denominada "bomba pilórica".

**O Papel do Piloro no Controle do Esvaziamento Gástrico.** A abertura distal do estômago é o *piloro*. Aí, a espessura da musculatura circular da parede é 50% a 100% maior do que nas porções anteriores do antro gástrico, e permanece em leve contração tônica quase o tempo todo. Por isso, o músculo circular pilórico é denominado *esfíncter pilórico*.

A despeito da contração tônica normal, o esfíncter pilórico se abre o suficiente para a passagem de água e de outros líquidos do estômago para o duodeno. Por outro lado, a constrição usualmente evita a passagem de partículas de alimentos até terem sido misturadas no quimo para consistência quase líquida. O grau de constrição do piloro aumenta ou diminui, sob a influência de sinais de reflexos nervosos e humorais, tanto do estômago como do duodeno.

## Regulação do Esvaziamento Gástrico

A velocidade/intensidade com que o estômago se esvazia é regulada por sinais tanto do estômago como do duodeno. Entretanto, os sinais do duodeno são bem mais potentes, controlando o esvaziamento do quimo para o duodeno com intensidade não superior à que o quimo pode ser digerido e absorvido no intestino delgado.

### Fatores Gástricos Que Promovem o Esvaziamento

**Efeito do Volume Alimentar Gástrico no Esvaziamento.** Volume de alimentos maior promove maior esvaziamento gástrico. Mas esse esvaziamento maior, não ocorre pelas razões esperadas. Não é o aumento da pressão de armazenamento dos alimentos no estômago que causa maior esvaziamento porque, na faixa normal de volume, o aumento do volume não aumenta muito a pressão. Ocorre que a dilatação da parede gástrica desencadeia reflexos mioentéricos locais que acentuam, bastante, a atividade da bomba pilórica e, ao mesmo tempo, inibem o piloro.

**Efeito do Hormônio Gastrina sobre o Esvaziamento Gástrico.** No Capítulo 64, discutiremos como a distensão da parede gástrica e a presença de determinados tipos de alimentos no estômago — particularmente, produtos da digestão da carne — provocam a liberação do hormônio chamado *gastrina* pela mucosa antral. Esse hormônio tem efeitos potentes sobre a secreção de suco gástrico muito ácido pelas glândulas gástricas. A gastrina tem ainda, efeitos estimulantes brandos a moderados sobre as funções motoras do corpo do estômago. O mais importante, a gastrina parece intensificar a atividade da bomba pilórica. Assim, é muito provável que, também, promova o esvaziamento gástrico.

### Fatores Duodenais Poderosos na Inibição do Esvaziamento Gástrico

**Efeito Inibitório dos Reflexos Nervosos Enterogástricos de Origem Duodenal.** Quando o quimo entra no duodeno, são desencadeados múltiplos reflexos nervosos, com origem na parede duodenal. Eles voltam para o estômago e retardam ou, mesmo, interrompem o esvaziamento gástrico, se o volume de quimo, no duodeno, for excessivo. Esses reflexos são mediados por três vias: (1) diretamente do duodeno para o estômago pelo sistema nervoso entérico da parede intestinal, (2) pelos nervos extrínsecos que vão aos gânglios simpáticos pré-vertebrais e, então, retornam pelas fibras nervosas simpáticas inibidoras que inervam o estômago e (3) provavelmente menos importante pelos nervos vagos que vão ao tronco encefálico, onde inibem os sinais excitatórios normais, transmitidos ao estômago pelos ramos eferentes dos vagos. Esses reflexos paralelos têm dois efeitos sobre o esvaziamento do estômago: primeiro, inibem fortemente as contrações propulsivas da "bomba pilórica" e, em segundo lugar, aumentam o tônus do esfíncter pilórico.

Os fatores continuamente monitorados no duodeno e que podem desencadear reflexos inibidores enterogástricos, incluem os seguintes:

1. O grau de distensão do duodeno.
2. Irritação da mucosa duodenal em graus variáveis.
3. O grau de acidez do quimo duodenal.
4. O grau de osmolalidade do quimo.

5. A presença de determinados produtos de degradação química no quimo, especialmente de degradação química das proteínas e, talvez, em menor escala, das gorduras.

Os reflexos inibidores enterogástricos são especialmente sensíveis à presença de irritantes e de ácidos no quimo duodenal e, em geral, são intensamente ativados em tempos inferiores a 30 segundos. Por exemplo, sempre que o pH do quimo duodenal cai para menos de 3,5 a 4, os reflexos com frequência bloqueiam a transferência adicional de conteúdos gástricos ácidos para o duodeno, até que o quimo duodenal possa ser neutralizado por secreções pancreáticas e por outras secreções.

Os produtos da digestão de proteínas também provocam reflexos enterogástricos inibitórios; ao diminuir-se o esvaziamento gástrico, assegura-se tempo suficiente para a digestão adequada das proteínas no duodeno e no intestino delgado.

Por fim, líquidos hipotônicos e hipertônicos (especialmente, os hipertônicos) produzem reflexos inibitórios. Dessa forma, evita-se o fluxo muito rápido de líquidos não isotônicos para o intestino delgado, prevenindo-se, assim, mudanças rápidas nas concentrações de eletrólitos, no líquido extracelular do corpo, durante a absorção do conteúdo intestinal.

**O *Feedback* Hormonal do Duodeno Inibe o Esvaziamento Gástrico — O Papel das Gorduras e do Hormônio Colecistocinina.** Não só os reflexos nervosos do duodeno para o estômago inibem o esvaziamento, mas também hormônios liberados pelo trato intestinal superior o fazem. O estímulo para a liberação desses hormônios inibidores é, basicamente, a entrada de gorduras no duodeno, muito embora outros tipos de alimentos possam, em menor grau, aumentar a liberação dos hormônios.

Ao entrar no duodeno, as gorduras provocam a liberação de diversos hormônios, pelo epitélio duodenal e jejunal, por ligação a "receptores" nas células epiteliais ou por alguma outra maneira. Os hormônios são transportados pelo sangue para o estômago, onde inibem a bomba pilórica, ao mesmo tempo em que aumentam a força da contração do esfíncter pilórico. Esses efeitos são importantes porque a digestão de gorduras é mais lenta quando comparada à da maioria dos outros alimentos.

Não se sabe, exatamente, quais hormônios causam o *feedback* inibitório do estômago. O mais potente parece ser a *colecistocinina* (CCK), liberada pela mucosa do jejuno em resposta a substâncias gordurosas no quimo. Esse hormônio age como inibidor, bloqueando o aumento da motilidade gástrica causado pela gastrina.

Outros possíveis inibidores do esvaziamento gástrico são os hormônios *secretina* e *peptídeo inibidor gástrico* (GIP), também chamado *peptídeo insulinotrópico dependente de glicose*. A secretina é liberada principalmente pela mucosa duodenal, em resposta ao ácido gástrico que sai do estômago pelo piloro. O GIP tem efeito geral e fraco de diminuição da motilidade gastrointestinal.

O GIP é liberado pelo intestino delgado superior em resposta, principalmente, à gordura no quimo, mas em menor escala também aos carboidratos. Embora o GIP iniba, de fato, a motilidade gástrica sob certas condições, seu principal efeito em concentrações fisiológicas é o de estimular a secreção de insulina pelo pâncreas.

Esses hormônios são discutidos em mais detalhes adiante, especialmente no Capítulo 64, em relação ao controle do esvaziamento da vesícula biliar e ao controle da secreção pancreática.

Em suma, os hormônios, especialmente a CCK, podem inibir o esvaziamento gástrico, quando quantidades excessivas de quimo, em especial o quimo ácido ou gorduroso, chegam ao duodeno provenientes do estômago.

### Resumo do Controle do Esvaziamento Gástrico

O esvaziamento do estômago é controlado apenas, em grau moderado, por fatores como o grau de seu enchimento e o efeito excitatório da gastrina sobre o peristaltismo gástrico. É provável que o controle mais importante do esvaziamento resida em sinais de *feedback* inibitórios do duodeno, incluindo reflexos nervosos enterogástricos de *feedback* inibitório e *feedback* hormonal pela CCK. Esses mecanismos de *feedback* inibitório, em conjunto, retardam o esvaziamento quando (1) já existe muito quimo no intestino delgado ou (2) o quimo é excessivamente ácido, contém muita proteína ou gordura não processada, é hipotônico ou hipertônico, ou é irritativo. Dessa maneira, a intensidade do esvaziamento gástrico é limitada à quantidade de quimo que o intestino delgado pode processar.

## Movimentos do Intestino Delgado

Os movimentos do intestino delgado, como os de outros locais do trato gastrointestinal, podem ser divididos em *contrações de mistura* e *contrações propulsivas*. Em termos gerais, essa distinção é artificial porque, essencialmente, todos os movimentos do intestino delgado causam, pelo menos, algum grau de mistura e de propulsão. A classificação desses processos é a seguinte.

### Contrações de Mistura (Contrações de Segmentação)

Quando a porção do intestino delgado é distendida pelo quimo, o estiramento da parede intestinal provoca contrações concêntricas localizadas, espaçadas ao longo do intestino e com duração de fração de minuto. As contrações causam "segmentação" do intestino delgado, como mostrado na Figura 63-3. Isto é, elas dividem o intestino em segmentos, o que lhe dá aparência de um grupo de salsichas. Quando série de contrações de segmentação se relaxa, outra se inicia, mas as contrações ocorrem em outros pontos entre os anteriores contraídos. Assim, as contrações de segmentação "dividem" o quimo duas a três vezes por minuto, promovendo, por esse meio, a mistura do alimento com as secreções do intestino delgado.

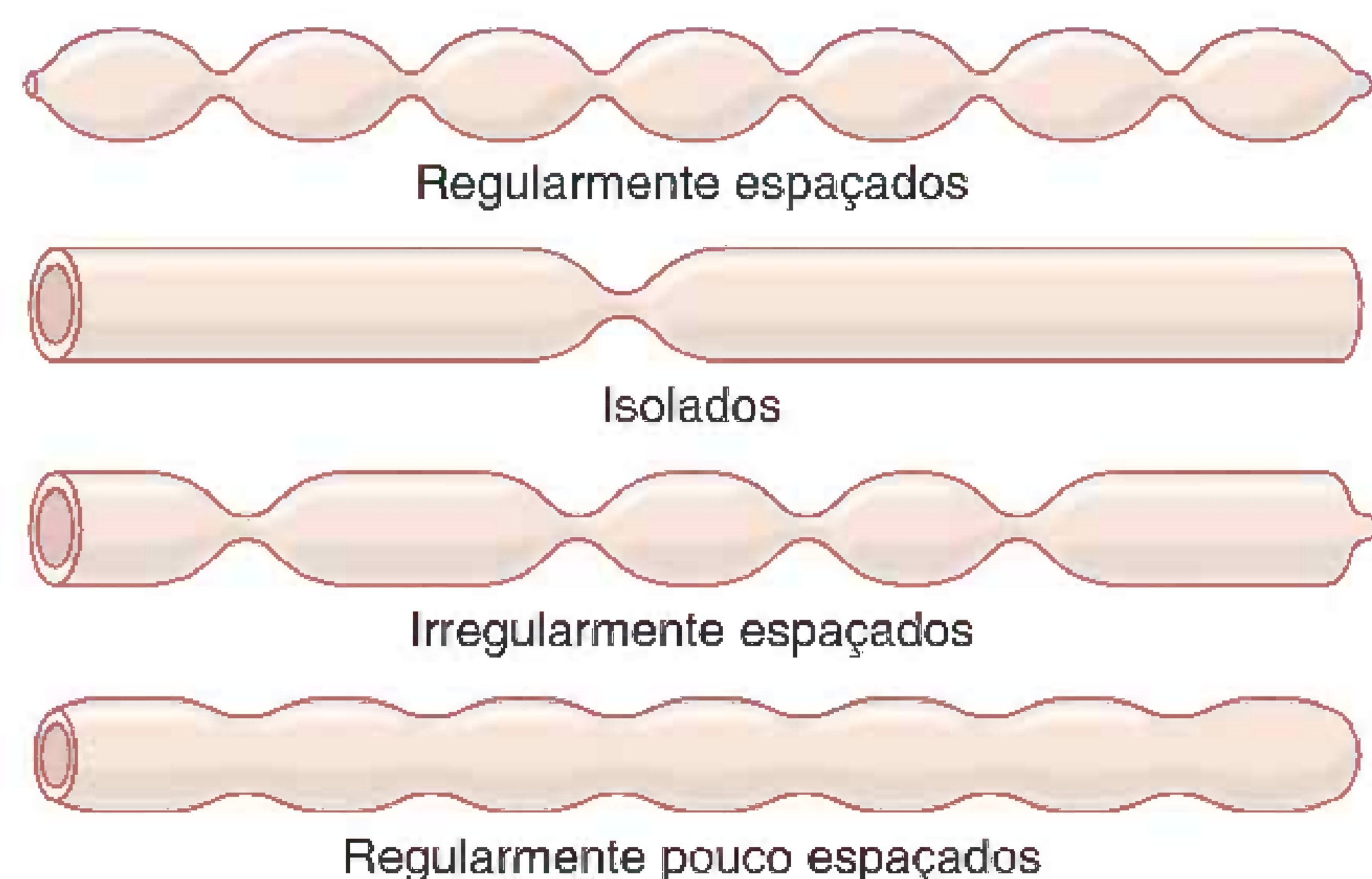



**Figura 63-3** Movimentos de segmentação do intestino delgado.

A frequência máxima das contrações de segmentação no intestino delgado é determinada pela frequência das *ondas elétricas lentas* na parede intestinal, que é o ritmo elétrico básico descrito no Capítulo 62. Como a frequência dessas ondas não ultrapassa 12 por minuto no duodeno e no jejuno proximal, a frequência *máxima* das contrações de segmentação nessas áreas, é, também, de cerca de 12 por minuto, mas apenas sob condições extremas de estimulação. No íleo terminal, a frequência máxima, normalmente, é de 8 a 9 contrações por minuto.

As contrações de segmentação ficam extremamente fracas, quando a atividade excitatória do sistema nervoso entérico é bloqueada pelo fármaco atropina. Assim, muito embora sejam as ondas lentas, no próprio músculo liso, que causam as contrações de segmentação, essas contrações não são efetivas sem a excitação de fundo do plexo nervoso mioentérico.

## Movimentos Propulsivos

**Peristalse no Intestino Delgado.** O quimo é impulsionado, pelo intestino delgado, por *ondas peristálticas*. Elas ocorrem em qualquer parte do intestino delgado, e se movem na direção do ânus com velocidade de 0,5 a 2,0 cm/s, mais rápidas no intestino proximal e mais lentas no intestino terminal. Normalmente, elas são muito fracas e cessam depois de percorrer em 3 a 5 centímetros, muito raramente mais de 10 centímetros, de maneira que o movimento para adiante, do quimo, é muito lento. De fato, o movimento *resultante*, ao longo do intestino delgado, é de, em média, apenas 1 cm/min. Isso significa que são necessárias 3 a 5 horas para a passagem do quimo do piloro até a válvula ileocecal.

**Controle do Peristaltismo por Sinais Nervosos e Hormonais.** A atividade peristáltica do intestino delgado é bastante intensa após refeição. Isso se deve, em parte, à entrada do quimo no duodeno, causando distensão de sua parede. A atividade peristáltica também é aumentada pelo chamado *reflexo gastroentérico*, causado pela distensão do estômago e conduzido, pelo plexo miontérico da parede do estômago, até o intestino delgado.

Além dos sinais nervosos que podem afetar o peristaltismo do intestino delgado, diversos hormônios afetam o peristaltismo, incluindo a *gastrina*, a *CCK*, a *insulina*, a *motilina* e a *serotonina*, que intensificam a motilidade intestinal e que são secretados em diversas fases do processamento alimentar. Por outro lado, a *secretina* e o *glucagon* inibem a motilidade do intestino delgado. A importância fisiológica de cada um desses fatores hormonais no controle da motilidade ainda é questionável.

A função das ondas peristálticas no intestino delgado não é apenas a de causar a progressão do quimo para a válvula ileocecal, mas também, a de distribuir o quimo ao longo da mucosa intestinal. À medida que o quimo entra no intestino e provoca o peristaltismo, que imediatamente distribui o quimo ao longo do intestino, e esse processo se intensifica com a entrada de mais quimo no duodeno. Ao chegar à válvula ileocecal, o quimo, por vezes, fica aí retido por várias horas, até que a pessoa faça outra refeição; nesse momento, o reflexo *gastroileal* intensifica o peristaltismo no íleo e força o quimo remanescente a passar pela válvula ileocecal para o ceco do intestino grosso.

**Efeito Propulsivo dos Movimentos de Segmentação.** Os movimentos de segmentação, embora individualmente durem apenas alguns segundos, em geral percorrem mais ou menos 1 centímetro na direção anal e contribuem para impulsionar o alimento ao longo intestino. A diferença entre os movimentos de segmentação e os peristálticos não é tão grande quanto se esperaria dessas duas classificações.

**Surto Peristáltico.** Embora o peristaltismo no intestino delgado seja normalmente fraco, a irritação intensa da mucosa intestinal, como ocorre em casos graves de diarreia infecciosa, pode causar peristalse intensa e rápida chamada de *surto peristáltico*. É desencadeado, em parte, por reflexos nervosos que envolvem o sistema nervoso autônomo e o tronco cerebral e, em parte, pela intensificação intrínseca de reflexos no plexo mioentérico da parede do trato intestinal. As intensas contrações peristálticas percorrem longas distâncias no intestino delgado, em questão de minutos, varrendo os conteúdos do intestino para o cólon e, assim, aliviando o intestino delgado do quimo irritativo e da distensão excessiva.

**Movimentos Causados pela Mucosa e por Fibras Musculares das Vilosidades.** A *muscular da mucosa* pode provocar pregas curtas na mucosa intestinal. Além disso, fibras individuais desse músculo se estendem para as vilosidades intestinais e provocam sua intermitente contração. As pregas mucosas aumentam a área da superfície exposta ao quimo, aumentando, assim, a absorção. Além disso, as contrações e os relaxamentos das vilosidades "massageiam" as vilosidades, de modo que a linfa possa fluir livremente dos lactíferos centrais das vilosidades para o sistema linfático. Essas contrações da mucosa e dos vilos são desencadeadas, basicamente, por reflexos nervosos locais pelo plexo nervoso submucoso, em resposta à presença de quimo no intestino delgado.

## Função da Válvula Ileocecal

A principal função da válvula ileocecal é a de evitar o refluxo do conteúdo fecal do cólon para o intestino delgado. Como mostrado na Figura 63-4, a válvula ileocecal se projeta para o lúmen do ceco e é fechada quando o aumento da pressão no ceco empurra o conteúdo contra a abertura da válvula. A válvula, usualmente, resiste à pressão reversa de 50 a 60 centímetros de água.

Além disso, a parede do íleo, alguns centímetros acima da válvula ileocecal, tem musculatura circular espessada, denominada *esfíncter ileocecal*. Esse esfíncter, normalmente, permanece levemente contraído e retarda o esvaziamento do conteúdo ileal no ceco. Entretanto, imediatamente após a refeição, o reflexo gastroileal (descrito antes) intensifica o peristaltismo no íleo e lança o conteúdo ileal no ceco.

A resistência ao esvaziamento pela válvula ileocecal prolonga a permanência do quimo no íleo e, assim, facilita a absorção. Normalmente, apenas 1.500 a 2.000 mililitros de quimo se esvaziam no ceco por dia.

**Controle por *Feedback* do Esfíncter Ileocecal.** O grau de contração do esfíncter ileocecal e a intensidade do peristaltismo no íleo terminal são controlados, significativamente, por reflexos originados no ceco. Quando o ceco se distende, a contração do esfíncter ileocecal se intensifica e o peristaltismo ileal é inibido, fatos que retardam, bastante, o esvaziamento de mais quimo do íleo para o ceco. Além disso, qualquer irritação no ceco retarda o esvaziamento. Por exemplo, quando a pessoa está com o apêndice inflamado, a irritação desse remanescente vestigial do ceco pode causar espasmo intenso do esfíncter ileocecal e paralisia parcial do íleo, de tal forma que esses efeitos, em conjunto, bloqueiam o esvaziamento do íleo no ceco. Os reflexos do ceco para o esfíncter ileocecal e o íleo são mediados pelo plexo mioentérico na parede do trato intestinal, pelos nervos autônomos extrínsecos, especialmente, por meio dos gânglios simpáticos pré-vertebrais.

## Movimentos do Cólon

As principais funções do cólon são (1) absorção de água e de eletrólitos do quimo para formar fezes sólidas e (2) armazenamento de material fecal, até que possa ser expelido. A metade proximal do cólon, mostrada na Figura 63-5, está envolvida, principalmente, na absorção, e a metade distal, no armazenamento. Já que movimentos intensos da parede do cólon não são necessários para essas funções, os movimentos do cólon são, normalmente, muito lentos. Embora lentos, os movimentos ainda têm características semelhantes às do intestino delgado e podem ser divididos, mais uma vez, em movimentos de mistura e movimentos propulsivos.

**Movimentos de Mistura — "Haustrações".** Da mesma maneira que os movimentos de segmentação ocorrem no intestino delgado, grandes constrições circulares ocorrem no intestino grosso. A cada uma dessas constrições, extensão de cerca de 2,5 centímetros de músculo circular se contrai, às vezes constringindo o lúmen do cólon até quase oclusão. Ao mesmo tempo, o músculo longitudinal do cólon, que se reúne em três faixas longitudinais, denominadas *tênias cólicas*, se contrai. Essas contrações combinadas de faixas circulares e longitudinais de músculos fazem com que a porção não estimulada do intestino grosso se infle em sacos denominados *haustrações*.

Cada haustração, normalmente, atinge a intensidade máxima em cerca de 30 segundos e desaparece nos próximos 60 segundos. Às vezes, elas ainda se movem lentamente na direção do ânus, durante a contração, em especial no ceco e no cólon ascendente e, assim, contribuem com alguma propulsão do conteúdo colônico para adiante. Após

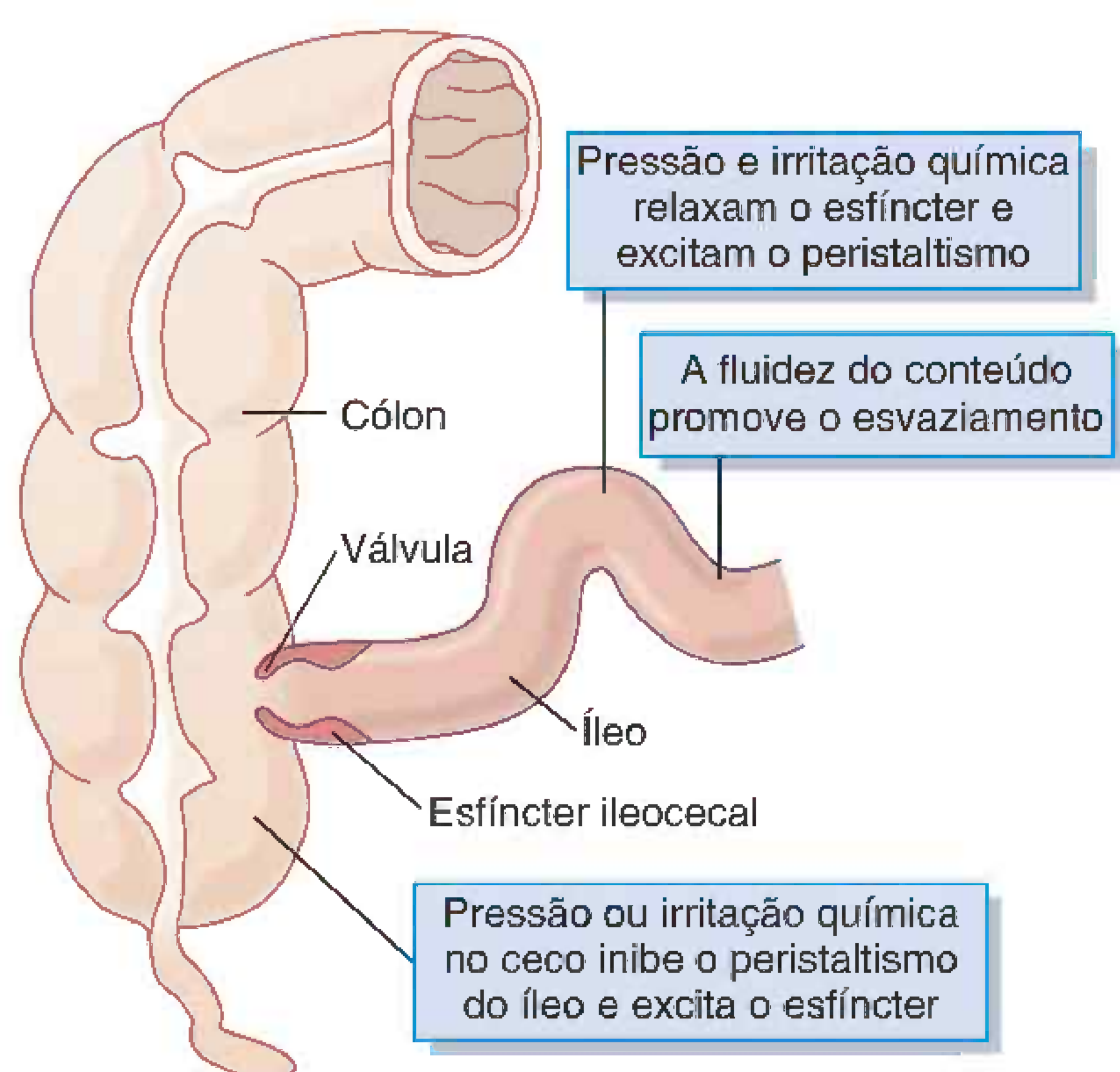



**Figura 63-4** Esvaziamento na válvula ileocecal.

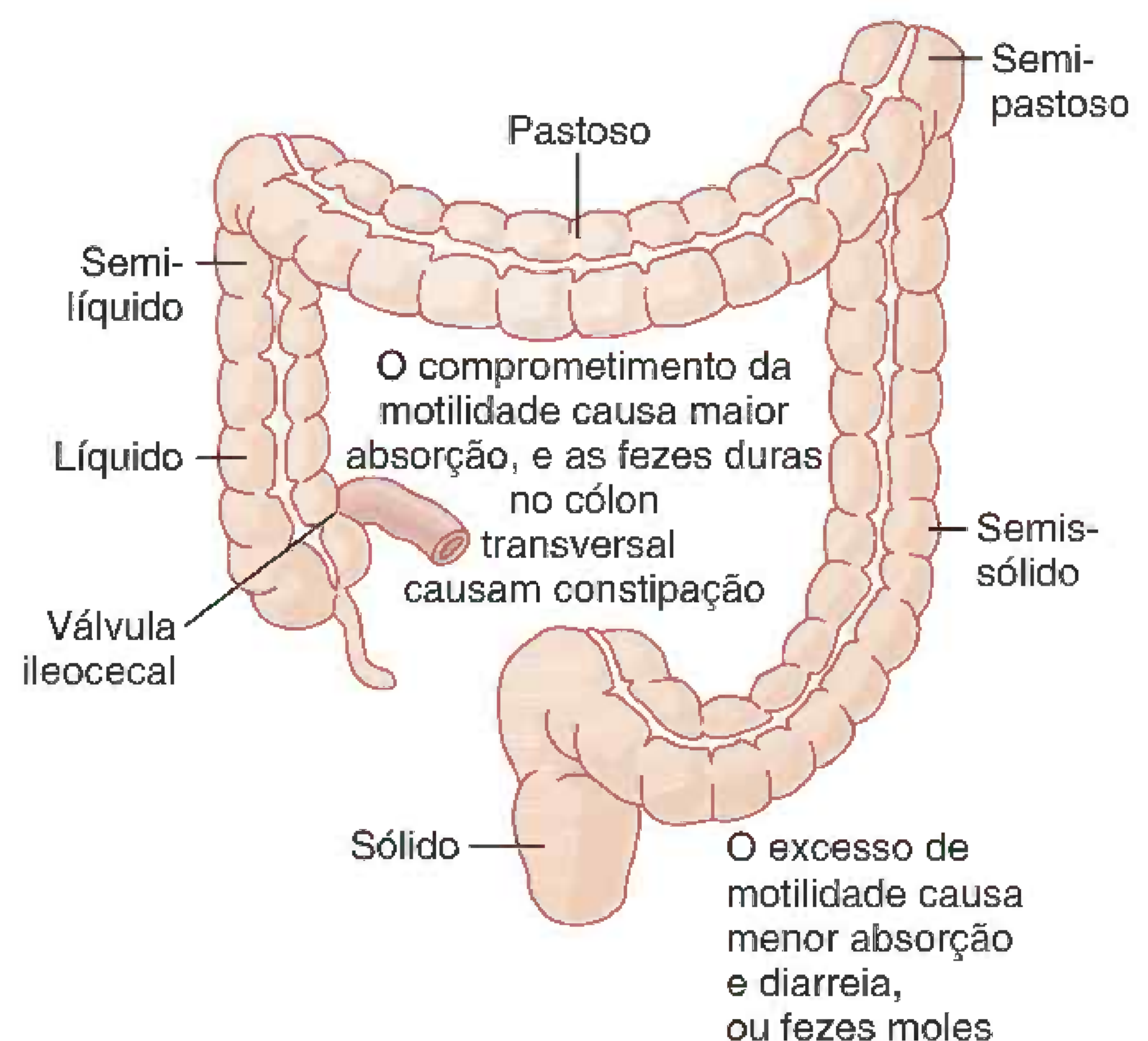



**Figura 63-5** Funções absortivas e de armazenamento do intestino grosso.

poucos minutos, novas contrações haustrais ocorrem em áreas próximas. Assim, o material fecal no intestino grosso é lentamente *revolvido*, de forma que todo o material fecal é, de forma gradual, exposto à superfície mucosa do intestino grosso, para que os líquidos e as substâncias dissolvidas sejam, progressivamente, absorvidos. Apenas 80 a 200 mililitros de fezes são expelidos a cada dia.

**Movimentos Propulsivos — "Movimentos de Massa".** Grande parte da propulsão no ceco e no cólon ascendente resulta de contrações haustrais lentas, mas persistentes; o quimo leva de 8 a 15 horas para se mover da válvula ileocecal, pelo cólon, passando a ser fecal, em qualidade, ao se transformar de material semilíquido em material semissólido.

Do ceco ao sigmoide, *movimentos de massa* podem, por vários minutos a cada surto, assumir o papel propulsivo. Esses movimentos, normalmente, ocorrem apenas uma a três vezes por dia, e em muitas pessoas, em especial, por cerca de 15 minutos, durante a primeira hora seguinte ao desjejum.

O movimento de massa é tipo modificado de peristaltismo caracterizado pela seguinte sequência de eventos: primeiro, um *anel constritivo* ocorre, em resposta à distensão ou irritação, em um ponto no cólon, em geral, no cólon transverso. Então, rapidamente, nos 20 centímetros ou mais do cólon *distal ao anel constritivo*, as haustrações desaparecem e o segmento passa a se contrair como unidade, impulsionando o material fecal *em massa* para regiões mais adiante no cólon. A contração se desenvolve progressivamente, por cerca de 30 segundos, e o relaxamento ocorre nos próximos 2 a 3 minutos. Em seguida, ocorrem outros movimentos de massa, algumas vezes, mais adiante no cólon.

A série de movimentos de massa normalmente se mantém por 10 a 30 minutos. Cessam para retornar mais ou menos meio dia depois. Quando tiverem forçado a massa de fezes para o reto, surge a vontade de defecar.

**Iniciação de Movimentos de Massa por Reflexos Gastrocólicos e Duodenocólicos.** O aparecimento dos movimentos de massa depois das refeições é facilitado por *reflexos gastrocólicos* e *duodenocólicos*. Esses reflexos resultam da distensão do estômago e do duodeno. Podem não ocorrer ou só ocorrer raramente, quando os nervos autônomos extrínsecos ao cólon tiverem sido removidos; portanto, os reflexos, quase certamente, são transmitidos por meio do sistema nervoso autônomo.

A irritação do cólon também pode iniciar intensos movimentos de massa. Por exemplo, a pessoa acometida por condição ulcerativa da mucosa do cólon (*colite ulcerativa*), com frequência, tem movimentos de massa que persistem quase todo o tempo.

## Defecação

A maior parte do tempo, o reto fica vazio, sem fezes, o que resulta, em parte, do fato de existir fraco esfíncter funcional a cerca de 20 centímetros do ânus, na junção entre o cólon sigmoide e o reto. Ocorre, também, angulação aguda nesse local que contribui com resistência adicional ao enchimento do reto.

Quando o movimento de massa força as fezes para o reto, imediatamente surge a vontade de defecar, com a contração reflexa do reto e o relaxamento dos esfíncteres anais.

A passagem de material fecal pelo ânus é evitada pela constrição tônica dos (1) *esfíncter anal interno*, espesso músculo liso com vários centímetros de comprimento na região do ânus e (2) *esfíncter anal externo*, composto por músculo estriado voluntário que circunda o esfíncter interno e se estende distalmente a ele. O esfíncter externo é controlado por fibras nervosas do *nervo pudendo*, que faz parte do sistema nervoso somático e, assim, está sob *controle voluntário, consciente* ou pelo menos *subconsciente*; subconscientemente, o esfíncter externo é mantido contraído, a menos que sinais conscientes inibam a constrição.

**Reflexos da Defecação.** De ordinário, a defecação é iniciada por *reflexos de defecação*. Um desses reflexos é o *reflexo intrínseco*, mediado pelo sistema nervoso entérico local, na parede do reto, descrito a seguir. Quando as fezes entram no reto, a distensão da parede retal desencadeia sinais aferentes que se propagam pelo *plexo mioentérico* para dar início a ondas peristálticas no cólon descendente, sigmoide e no reto, empurrando as fezes na direção do reto. À medida que a onda peristáltica se aproxima do ânus, o esfíncter anal *interno* se relaxa, por sinais inibidores do plexo mioentérico; se o esfíncter anal *externo* estiver relaxado consciente e voluntariamente, ocorre a defecação.

O reflexo intrínseco mioentérico de defecação, por si só, não é normalmente suficiente. Para que a defecação ocorra, em geral é necessário o concurso de outro reflexo, o *reflexo de defecação parassimpático*, que envolve os segmentos sacros da medula espinhal, como mostrado na Figura 63-6. Quando as terminações nervosas no reto são estimuladas, os sinais são transmitidos para a medula espinhal e de volta ao cólon descendente, sigmoide, reto e ânus, por fibras nervosas parassimpáticas nos *nervos pélvicos*. Esses sinais parassimpáticos intensificam bastante as ondas peristálticas e relaxam o esfíncter anal interno, convertendo, assim, o reflexo de defecação mioentérico intrínseco de efeito fraco a processo intenso de defecação que, por vezes, é efetivo para o esvaziamento do intestino grosso compreendido entre a curvatura esplênica do cólon até o ânus.

Sinais de defecação que entram na medula espinhal iniciam outros efeitos, tais como inspiração profunda, fechar a glote e contrair os músculos da parede abdominal, forçando os conteúdos fecais do cólon para baixo e, ao mesmo tempo, fazendo com que o assoalho pélvico se relaxe e, ao fazê-lo, se projete para baixo, empurrando o anel anal para baixo para eliminar as fezes.

Quando é oportuno para a pessoa defecar, os reflexos de defecação podem ser, propositadamente, ativados por

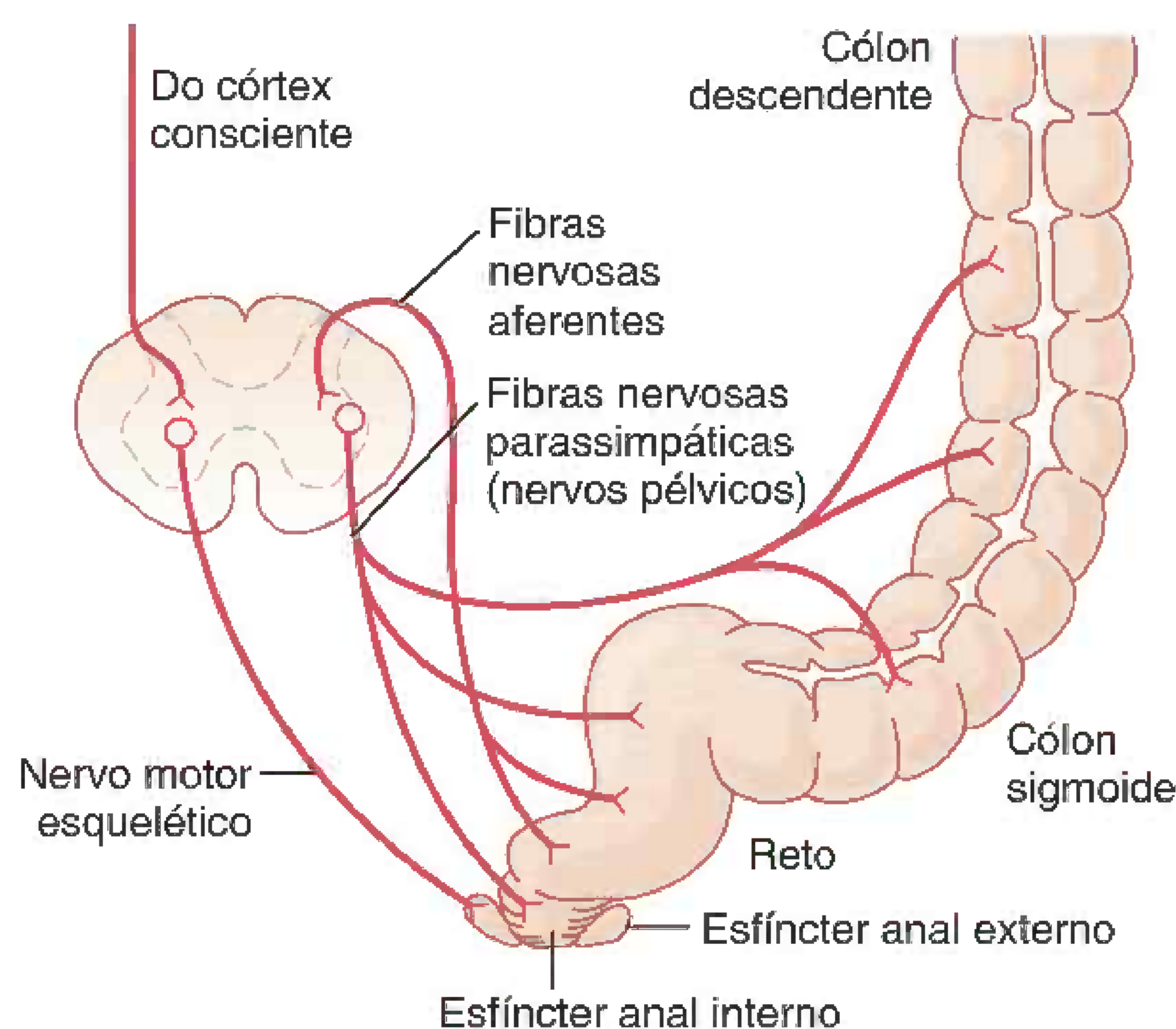



**Figura 63-6** Vias aferentes e eferentes do mecanismo parassimpático para intensificar o reflexo de defecação.

respiração profunda, movimento do diafragma para baixo e contração dos músculos abdominais para aumentar a pressão abdominal, forçando, assim, o conteúdo fecal para o reto e causando novos reflexos. Os reflexos iniciados dessa maneira quase nunca são tão eficazes como os que surgem naturalmente, razão pela qual as pessoas que inibem, com muita frequência, seus reflexos naturais tendam mais a ter constipação grave.

Nos recém-nascidos e em algumas pessoas com transecção da medula espinhal, os reflexos da defecação causam o esvaziamento automático do intestino, em momentos inconvenientes, devido à ausência do controle consciente exercido pela contração e pelo relaxamento voluntários do esfíncter anal externo.

## Outros Reflexos Autônomos Que Afetam a Atividade Intestinal

Além dos reflexos duodenocólicos, gastrocólicos, gastroileais, enterogástricos e de defecação, discutidos neste capítulo, vários outros reflexos nervosos importantes também podem afetar a atividade intestinal, incluindo o reflexo peritoneointestinal, o reflexo renointestinal e o reflexo vesicointestinal.

O *reflexo peritoneointestinal* resulta da irritação do peritônio e inibe, fortemente, os nervos entéricos excitatórios, podendo causar, assim, paralisia intestinal, em especial em pacientes com peritonite. Os *reflexos renointestinal* e *vesicointestinal* inibem a atividade intestinal, como resultado de irritação renal ou vesical, respectivamente.

## Referências


Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility, *News Physiol Sci* 19:27, 2004.

Cooke HJ, Wunderlich J, Christofi FL: "The force be with you": ATP in gut mechanosensory transduction, *News Physiol Sci* 18:43, 2003.

Gonella J, Bouvier M, Blanquet F: Extrinsic nervous control of motility of small and large intestines and related sphincters, *Physiol Rev* 67:902, 1987.

Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al: Fundamentals of neurogastroenterology: basic science, *Gastroenterology* 130:1391, 2006.

Hall KE: Aging and neural control of the GI tract. II. Neural control of the aging gut: can an old dog learn new tricks? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G827, 2002.

Hatoum OA, Miura H, Binion DG: The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H1791, 2003.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.

Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB: Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease, *News Physiol Sci* 16:272, 2001.

Orr WC, Chen CL: Aging and neural control of the GI tract: IV. Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1226, 2002.

Parkman HP, Jones MP: Tests of gastric neuromuscular function, *Gastroenterology* 136:1526, 2009.

Sanders KM, Ordog T, Koh SD, Ward SM: A novel pacemaker mechanism drives gastrointestinal rhythmicity, *News Physiol Sci* 15:291, 2000.

Sarna SK: Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G545, 2006.

Sarna SK: Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G372, 2008.

Sharma A, Lelic D, Brock C, Paine P, Aziz Q: New technologies to investigate the brain-gut axis, *World J Gastroenterol* 15:182, 2009.

Szarka LA, Camilleri M: Methods for measurement of gastric motility, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G461, 2009.

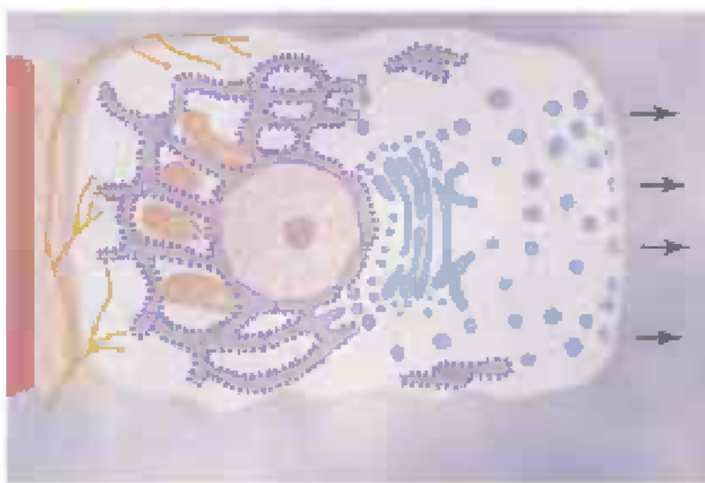
Timmons S, Liston R, Moriarty KJ: Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options, *Am J Gastroenterol* 99:739, 2004.

Wood JD: Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders, *World J Gastroenterol* 13:1313, 2007.

Xue J, Askwith C, Javed NH, Cooke HJ: Autonomic nervous system and secretion across the intestinal mucosal surface, *Auton Neurosci* 133:55, 2007.

# CAPÍTULO 64

# Funções Secretoras do Trato Alimentar



Em todo o trato gastrointestinal as glândulas secretoras servem a duas funções primárias: primeira, *enzimas digestivas* são secretadas na maioria das áreas do trato alimentar, desde a boca até a extremidade distal do íleo. Em segundo lugar, glândulas mucosas, desde a boca até o ânus, proveem *muco* para lubrificar e proteger todas as partes do trato alimentar.

A maioria das secreções digestivas é formada, apenas, em resposta à presença de alimento no trato alimentar, e a quantidade secretada, em cada segmento do trato, é, em geral, quase exatamente a quantidade necessária para a boa digestão. Além disso, em algumas partes do trato gastrointestinal, até mesmo os *tipos de enzimas* e outros constituintes das secreções variam de acordo com os tipos de alimento presentes. O objetivo deste capítulo é descrever as diferentes secreções alimentares, suas funções e a regulação da sua produção.

## Princípios Gerais da Secreção no Trato Alimentar

### Tipos Anatômicos de Glândulas

Diversos tipos de glândulas produzem os diferentes tipos de secreções no trato alimentar. Primeiro, na superfície do epitélio de grande parte do trato gastrointestinal, encontram-se bilhões de *glândulas mucosas de célula única*, conhecidas, simplesmente, como *células mucosas*, ou, às vezes, como *células caliciformes*, já que se assemelham a cálices. Elas atuam, em grande parte, em resposta à irritação local do epitélio: secretam *muco*, diretamente na superfície epitelial, agindo como lubrificante para proteger a superfície da escoriação e da digestão.

Em segundo lugar, muitas áreas superficiais do trato gastrointestinal contêm *depressões* que representam invaginações do epitélio na submucosa. No intestino delgado, essas invaginações, denominadas *criptas de Lieberkühn*, são profundas e contêm células secretoras especializadas. Uma dessas células é mostrada na Figura 64-1.

Em terceiro lugar, no estômago e no duodeno superior, existe grande número de *glândulas tubulares* profundas. A glândula tubular típica pode ser vista na Figura 64-4, que mostra a glândula secretora de ácido e de pepsinogênio no estômago (glândula oxíntica).

Em quarto lugar, existem diversas glândulas complexas, também, associadas ao trato alimentar — as *glândulas salivares*, o *pâncreas* e o *fígado* —, que produzem secreções para a digestão e emulsificação dos alimentos. O fígado tem estrutura muito especializada, discutida no Capítulo 70. As glândulas salivares e o pâncreas são glândulas acinares compostas, do tipo ilustrado na Figura 64-2. Essas glândulas se situam fora das paredes do trato alimentar e, neste ponto, diferem de todas as outras glândulas alimentares. Elas contêm milhões de *ácinos* revestidos com células glandulares secretoras; esses ácinos abastecem o sistema de ductos que, finalmente, desembocam no próprio trato alimentar.

### Mecanismos Básicos de Estimulação das Glândulas do Trato Alimentar

**O Contato do Alimento com o Epitélio Estimula a Função Secretora dos Estímulos Nervosos Entéricos.** A presença mecânica de alimento em dado segmento do trato gastrointestinal, em geral, faz com que as glândulas dessa região e muitas vezes de regiões adjacentes produzam quantidades moderadas a grandes de sucos. Parte desse efeito local, em especial a secreção de muco pelas células mucosas, resulta da estimulação por contato direto das células glandulares superficiais com o alimento.

Além disso, a estimulação epitelial local também ativa o *sistema nervoso entérico* da parede do trato intestinal. Os tipos de estímulos que o fazem são (1) estimulação tátil, (2) irritação química e (3) distensão da parede do trato gastrointestinal. Os reflexos nervosos resultantes estimulam as células mucosas da superfície epitelial e as glândulas profundas da parede do trato gastrointestinal a aumentar sua secreção.

### Estimulação Autônoma da Secreção

**A Estimulação Parassimpática Aumenta a Secreção no Trato Digestivo Glandular.** A estimulação dos nervos parassimpáticos para o trato alimentar quase sempre aumenta a secreção das glândulas. Isto é particularmente óbvio no caso das glândulas da porção superior do trato (inervado pelos nervos glossofaríngeo e parassimpático vagal), como as glândulas salivares, as glândulas esofágicas, as glândulas gástricas, o pâncreas e as glândulas de Brunner no duodeno. É verdade, também, no caso de al-

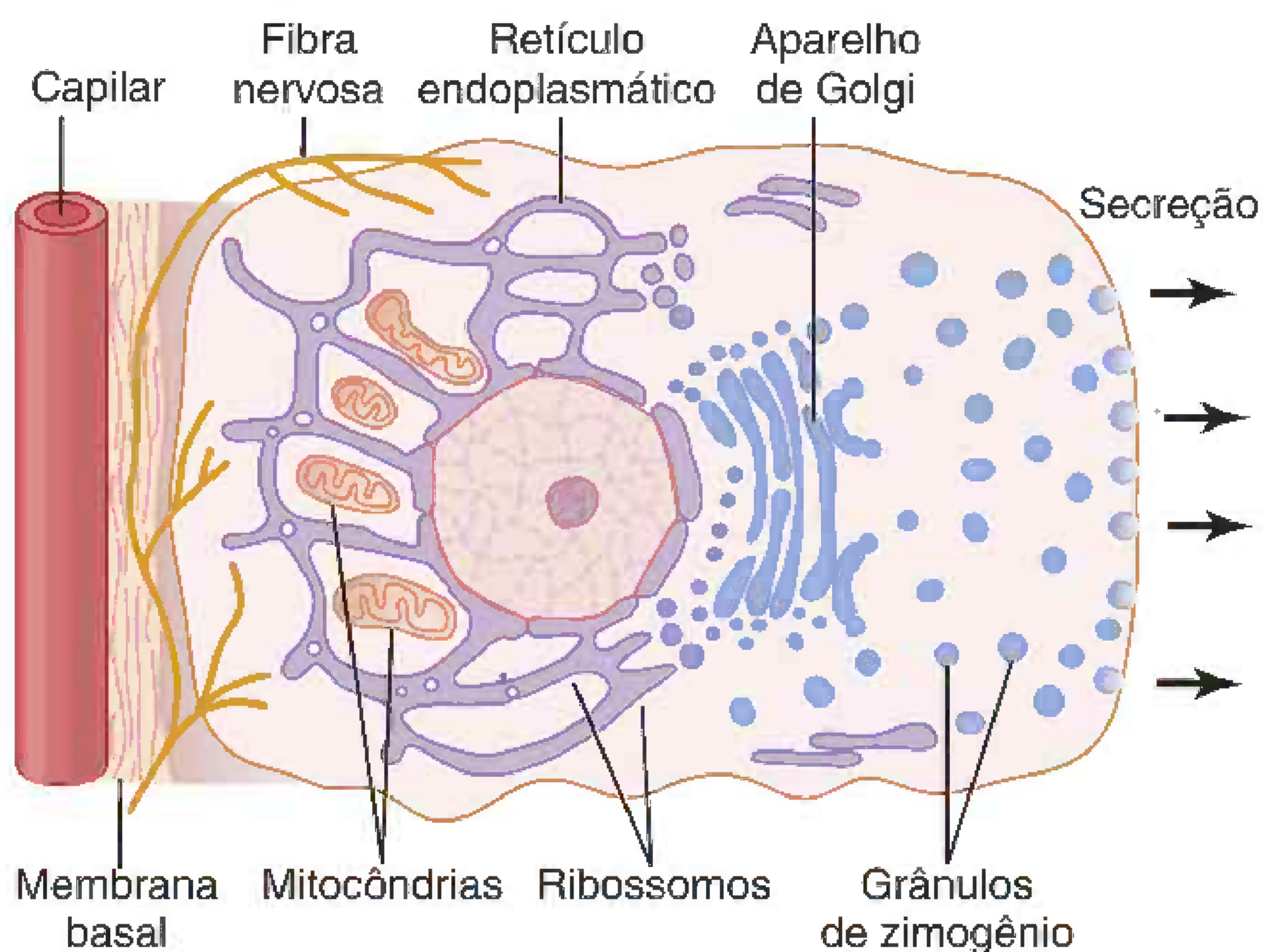



**Figura 64-1** Função típica de célula glandular para formação e secreção de enzimas e de outras substâncias secretadas.

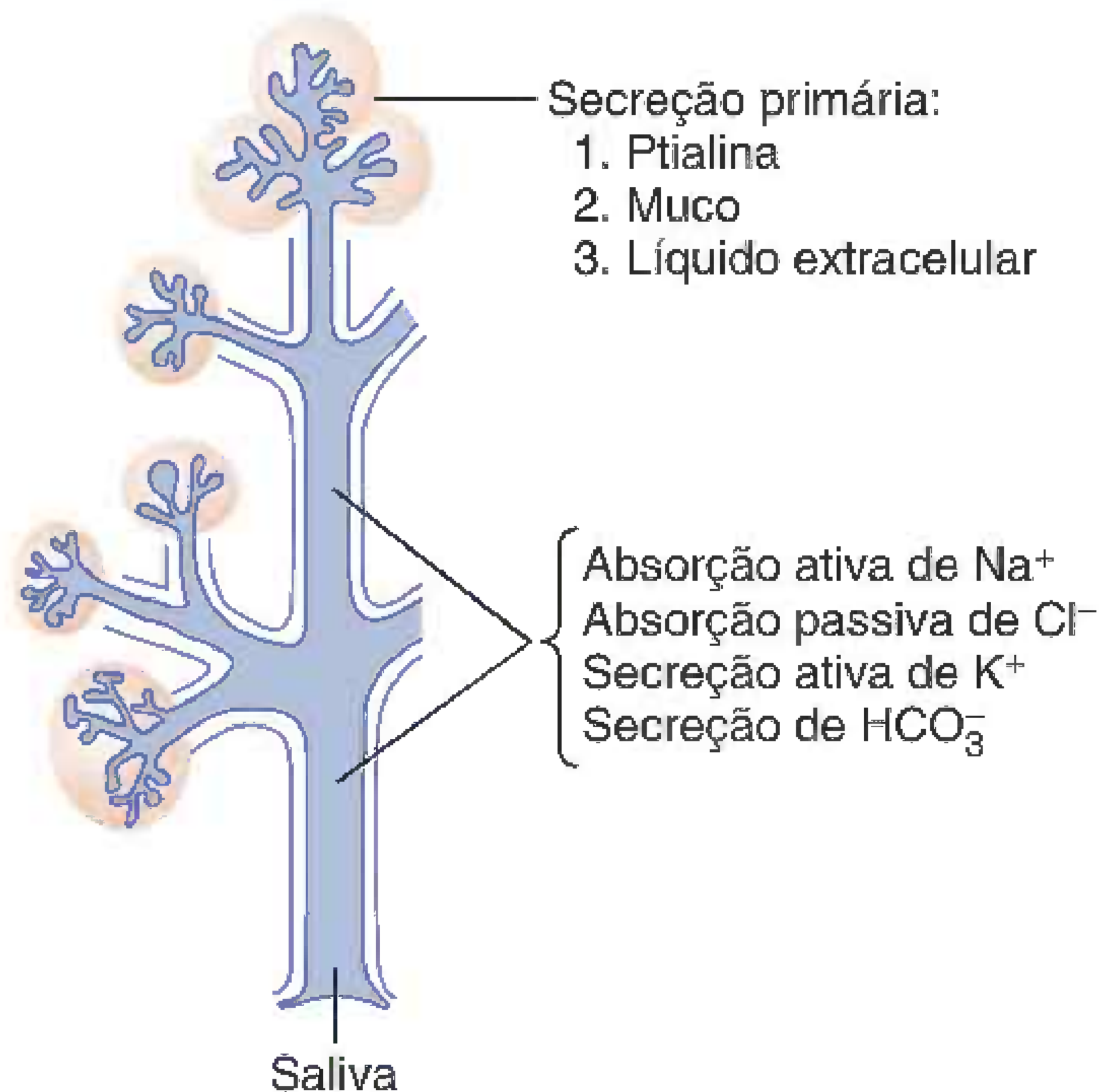



**Figura 64-2** Formação e secreção de saliva pela glândula submandibular.

gumas glândulas, na porção distal do intestino grosso, inervado por nervos parassimpáticos pélvicos. A secreção, do restante do intestino delgado e dos primeiros dois terços do intestino grosso, ocorre, basicamente, em resposta a estímulos neurais locais e hormonais, em cada segmento do intestino.

**A Estimulação Simpática Tem Efeito Duplo na Secreção do Trato Digestivo Glandular.** A estimulação dos nervos simpáticos que vão para o trato gastrointestinal causa aumento, de brando a moderado, na secreção de algumas glândulas locais. Todavia, a estimulação simpática também promove a constrição dos vasos sanguíneos que suprem as glândulas. Assim, a estimulação simpática pode ter duplo efeito: (1) a estimulação simpática por si só normalmente aumenta por pouco a secreção e (2) se a estimulação parassimpática ou hormonal já estiver causando franca secreção pelas glândulas, a estimulação simpática sobreposta, em geral, reduz a secreção, às vezes, de maneira significativa, principalmente devido à redução do suprimento de sangue pela vasoconstrição.

**Regulação da Secreção Glandular por Hormônios.** No estômago e no intestino, vários *hormônios gastrointestinais* regulam o volume e as características químicas das secreções. Esses hormônios são liberados pela mucosa gastrointestinal, em resposta à presença de alimento, no lúmen do trato intestinal. Os hormônios são, então, secretados no sangue e transportados para as glândulas, onde estimulam a secreção. Esse tipo de estimulação é, de modo particular, importante para aumentar a produção de suco gástrico e de suco pancreático, quando o alimento entra no estômago ou no duodeno.

Em termos químicos, os hormônios gastrointestinais são polipeptídeos ou seus derivados.

## Mecanismo Básico de Secreção pelas Células Glandulares

**Secreção de Substâncias Orgânicas.** Embora não se conheçam todos os mecanismos celulares básicos do funcionamento das glândulas, evidências experimentais apontam para os seguintes princípios de secreção, como mostrado na Figura 64-1.

1. O material nutriente, necessário para a formação da secreção, tem de se difundir ou ser ativamente transportado pelo sangue nos capilares para a base da célula glandular.
2. Muitas *mitocôndrias* localizadas no interior da célula glandular próximas à sua base utilizam energia derivada da oxidação para formar trifosfato de adenosina (ATP).
3. A energia do ATP mais os respectivos substratos providos pelos nutrientes são, então, usados para sintetizar as substâncias orgânicas das secreções; essa síntese ocorre quase inteiramente no *retículo endoplasmático* e no *complexo de Golgi* da célula glandular. *Ribossomos* aderidos ao retículo são especificamente responsáveis pela síntese das proteínas que são secretadas.
4. Os materiais da secreção são transportados através de túbulos do retículo endoplasmático e, em cerca de 20 minutos, chegam às vesículas do complexo de Golgi.
5. No complexo de Golgi, as substâncias são modificadas, outras são acrescentadas, concentradas e descarregadas no citoplasma, sob a forma de *vesículas secretoras*, armazenadas nas regiões apicais das células secretoras.
6. Essas vesículas permanecem armazenadas até que sinais do controle nervoso ou hormonal façam com que as células secretem os conteúdos vesiculares pela superfície celular. Isso, provavelmente, ocorre da seguinte maneira: o sinal de controle, primeiro, *aumenta a permeabilidade da membrana celular aos íons cálcio* e o cálcio entra na célula. O aumento da concentração de *cálcio* faz com que muitas das vesículas se fundam com a membrana apical da célula, abrindo-se para o exterior e liberando o conteúdo; esse processo é chamado de *exocitose*.

**Secreção de Água e Eletrólitos.** Necessidade secundária da secreção glandular é a secreção de água e eletrólitos suficiente para acompanharem as substâncias orgânicas. A secreção pelas glândulas salivares, discutida mais detalhadamente adiante, fornece exemplo de como a estimulação nervosa gera a passagem de água e sal nas células glandulares, em grande profusão, lavando as substâncias orgânicas através da extremidade secretória das células ao mesmo tempo. Acredita-se que os hormônios, agindo na membrana celular de algumas células glandulares, podem causar efeitos secretórios similares aos causados pela estimulação nervosa.

**Propriedades Lubrificantes e Protetoras e Sua Importância do Muco no Trato Gastrointestinal**

Muco é secreção espessa composta, em grande parte, de água, eletrólitos e mistura de diversas glicoproteínas, grandes polissacarídeos ligados a quantidades mínimas de proteínas. O muco é ligeiramente diferente em várias partes do trato gastrointestinal, mas tem características comuns que o tornam excelente lubrificante e protetor da parede do trato gastrointestinal. *Primeiro*, o muco tem qualidades de aderência que lhe permitem aderir ao alimento ou a outras partículas e a se espalhar, como filme fino, sobre as superfícies. *Segundo*, o muco tem *consistência* suficiente para revestir a parede gastrointestinal e evitar o contato direto das partículas de alimentos com a mucosa. *Terceiro*, o muco tem baixa resistência ao deslizamento, de maneira que as partículas deslizam pelo epitélio com facilidade. *Quarto*, o muco faz com que as partículas fecais adiram umas às outras para formar as fezes expelidas pelo movimento intestinal. *Quinto*, o muco é muito resistente à digestão pelas enzimas gastrointestinais. *Sexto*, por fim, as glicoproteínas do muco são anfotéricas, o que significa que são capazes de tamponar pequenas quantidades de ácidos ou de bases; além disso, o muco, muitas vezes, contém quantidades moderadas de íons bicarbonato que neutralizam, especificamente, os ácidos.

Em suma, o muco tem a capacidade de permitir o fácil deslizamento do alimento pelo trato gastrointestinal e de evitar danos escoriativos ou químicos ao epitélio. A pessoa tem conhecimento agudo das qualidades lubrificantes do muco, quando as glândulas salivares não secretam saliva, porque é difícil deglutir alimentos sólidos, mesmo quando ingeridos com grandes quantidades de líquidos.

## Secreção de Saliva

**A Saliva Contém Secreção Serosa e Secreção de Muco.** As principais glândulas salivares são as *glândulas parótidas*, *submandibulares* e *sublinguais*; além delas, há diversas minúsculas glândulas *orais*. A secreção diária de saliva, normalmente, é de 800 a 1.500 mililitros, com valor médio de 1.000 mililitros (Tabela 64-1).

A saliva contém dois tipos principais de secreção de proteína: (1) a *secreção serosa* contendo *ptialina* (uma $\alpha$-amilase), que é uma enzima para a digestão de amido e (2) a *secreção mucosa*, contendo *mucina*, para lubrificar e proteger as superfícies.

**Tabela 64-1** Secreção Diária de Sucos Intestinais

| | Volume Diário (mL) | pH |
|---|---|---|
| Saliva | 1.000 | 6,0-7,0 |
| Secreção gástrica | 1.500 | 1,0-3,5 |
| Secreção pancreática | 1.000 | 8,0-8,3 |
| Bile | 1.000 | 7,8 |
| Secreção do intestino delgado | 1.800 | 7,5-8,0 |
| Secreção da glândula de Brunner | 200 | 8,0-8,9 |
| Secreção do intestino grosso | 200 | 7,5-8,0 |
| Total | 6.700 | |

As glândulas parótidas produzem quase toda a secreção de tipo seroso, enquanto as glândulas submandibulares e sublinguais produzem secreção serosa e mucosa. As glândulas bucais só secretam muco. A saliva tem pH entre 6,0 e 7,0, faixa favorável à ação digestiva da ptialina.

**Secreção de Íons na Saliva.** A saliva contém quantidade especialmente elevada de íons potássio e bicarbonato. Por outro lado, as concentrações de íons sódio e de íons cloreto são menores na saliva que no plasma. Pode-se entender as concentrações especiais de íons na saliva, a partir da seguinte descrição do mecanismo de secreção.

A Figura 64-2 mostra a secreção pela glândula submandibular, típica glândula composta contendo *ácinos* e *ductos salivares*. A secreção de saliva é uma operação de dois estágios: o primeiro envolve os ácinos e o segundo envolve os ductos salivares. Os ácinos produzem *secreção primária* contendo ptialina e/ou mucina em solução de íons em concentrações não muito diferentes das típicas dos líquidos extracelulares. À medida que a secreção primária flui pelos ductos, ocorrem dois importantes processos de transporte ativo que modificam bastante a composição iônica da saliva.

Primeiro, *íons sódio* são reabsorvidos, ativamente, nos ductos salivares, e *íons potássio* são, ativamente, secretados por troca do sódio. Portanto, a concentração de íons sódio da saliva diminui, enquanto a concentração de íons potássio fica maior. Entretanto, a reabsorção de sódio excede a secreção de potássio, o que cria negatividade elétrica de cerca de −70 milivolts, nos ductos salivares; isso faz com que íons cloreto sejam reabsorvidos passivamente. Portanto, a concentração de íons cloreto no líquido salivar cai a nível muito baixo, comparado à concentração de íons sódio.

Segundo, *íons bicarbonato* são secretados pelo epitélio dos ductos para o lúmen do ducto. Isso é, em parte, causado pela troca de bicarbonato por íons cloreto e, em parte, resulta de processo secretório ativo.

O resultado efetivo desses processos de transporte é que, *em condições de repouso*, as concentrações de íons sódio e cloreto na saliva são de apenas 15 mEq/L, cerca de um sétimo a um décimo de suas concentrações no

plasma. Por outro lado, a concentração de íons potássio é cerca de 30 mEq/L, sete vezes maior do que a concentração no plasma; e a concentração de íons bicarbonato é de 50 a 70 mEq/L, cerca de duas a três vezes a do plasma.

*Quando a secreção salivar atinge sua intensidade máxima*, as concentrações iônicas salivares se alteram, consideravelmente, porque a velocidade de formação de saliva primária pelos ácinos pode aumentar em até 20 vezes. Essa secreção acinar, então, flui tão rapidamente pelos ductos que a modificação no ducto da saliva é muito reduzida. Assim, quando grande quantidade de saliva é produzida, a concentração de cloreto de sódio fica em torno da metade ou dois terços da concentração do plasma, e a concentração de potássio aumenta, apenas, por quatro vezes em relação à do plasma.

**Função da Saliva na Higiene Oral.** Sob condições basais de vigília, cerca de 0,5 mililitro de saliva é secretado a cada minuto, quase inteiramente do tipo mucoso; mas durante o sono ocorre pouca secreção. Essa secreção tem função extremamente importante para a manutenção da saúde dos tecidos orais. A boca hospeda bactérias patogênicas que podem destruir, facilmente, os tecidos e causar cáries dentárias. A saliva ajuda a evitar os processos de deterioração de diversas maneiras.

*Primeiro*, o fluxo de saliva, em si, ajuda a lavar a boca das bactérias patogênicas, bem como das partículas de alimentos que proveem suporte metabólico a essas bactérias.

*Segundo*, a saliva contém vários fatores que destroem as bactérias. São eles os *íons tiocianato* e diversas *enzimas proteolíticas* — a mais importante é a *lisozima* — que (a) atacam as bactérias, (b) ajudam os íons tiocianato a entrar nas bactérias, onde se tornam bactericidas e (c) digerem partículas de alimentos, ajudando, assim, a remover, ainda mais, o suporte metabólico das bactérias.

*Terceiro*, a saliva, em geral, contém quantidades significativas de anticorpos proteicos que podem destruir as bactérias orais, incluindo algumas das que causam cáries dentárias. Na ausência de salivação, os tecidos orais, com frequência, ficam ulcerados e até infectados, e as cáries dentárias podem ser frequentes.

## Regulação Nervosa da Secreção Salivar

A Figura 64-3 mostra as vias nervosas parassimpáticas que regulam a salivação, demonstrando que as glândulas salivares são controladas, principalmente, por *sinais nervosos parassimpáticos* que se originam nos *núcleos salivatórios superior* e *inferior*, no tronco cerebral.

Os núcleos salivatórios estão localizados, aproximadamente, na junção entre o bulbo e a ponte e são excitados por estímulos gustativos e táteis, da língua e de outras áreas da boca e da faringe. Muitos estímulos gustativos, especialmente o sabor azedo (causado por ácidos), provocam copiosa secreção de saliva — frequentemente, oito a 20 vezes a secreção basal. Além disso, estímulos táteis, como a presença de objetos de superfície lisa na boca (p. ex., um seixo), causam salivação acentuada, enquanto objetos ásperos causam menor salivação e, às vezes, até mesmo a inibem.

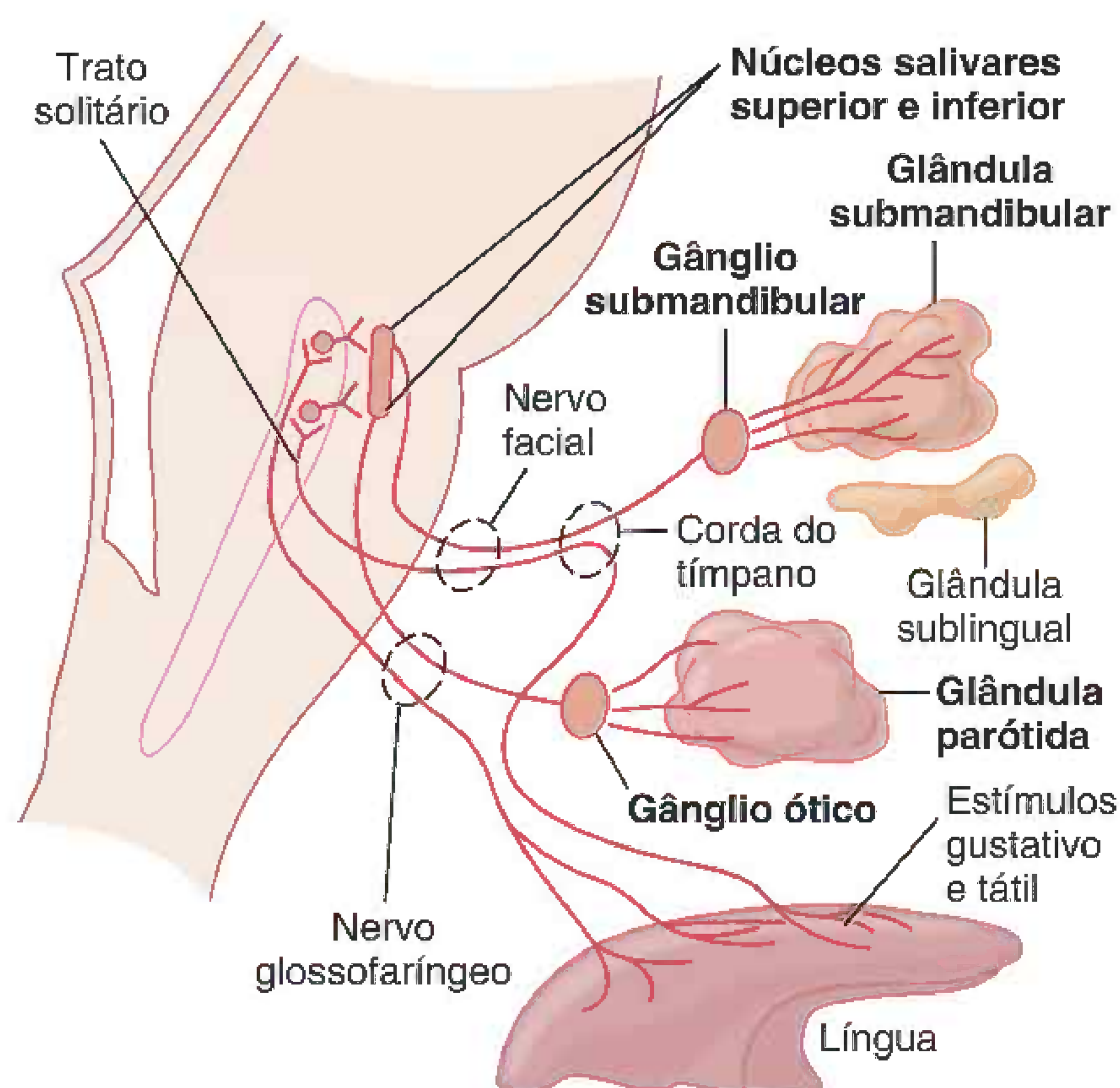



**Figura 64-3** Regulação nervosa parassimpática da secreção salivar.

A salivação pode também ser estimulada, ou inibida, por sinais nervosos que chegam aos núcleos salivatórios provenientes dos centros superiores do sistema nervoso central. Por exemplo, quando a pessoa sente o cheiro ou come os alimentos preferidos, a salivação é maior do que quando ela come ou cheira alimento de que não gosta. A *área do apetite*, do cérebro que regula, parcialmente, esses efeitos, se localiza na proximidade dos centros parassimpáticos do hipotálamo anterior e funciona, principalmente, em resposta a sinais das áreas do paladar e do olfato do córtex cerebral ou da amígdala.

A salivação ocorre, ainda, em resposta a reflexos que se originam no estômago e na parte superior do intestino delgado — particularmente, quando alimentos irritativos são ingeridos ou quando a pessoa está nauseada, por alteração gastrointestinal. A saliva, quando engolida, ajuda a remover o fator irritativo do trato gastrointestinal ao diluir ou neutralizar as substâncias irritativas.

A *estimulação simpática* também pode aumentar por pouco a salivação, porém bem menos do que a estimulação parassimpática. Os nervos simpáticos se originam nos gânglios cervicais superiores e penetram as glândulas salivares ao longo das superfícies das paredes dos vasos sanguíneos.

Fator secundário que afeta a secreção salivar é o *suprimento de sangue para as glândulas* porque essa secreção sempre requer nutrientes adequados do sangue. Os sinais nervosos parassimpáticos que induzem salivação abundante também dilatam moderadamente os vasos sanguíneos. Além disso, a própria salivação dilata, de modo direto, os vasos sanguíneos, proporcionando assim maior nutrição das glândulas salivares, necessária às células secretoras. Parte desse efeito vasodilatador adicional é causado pela *calicreína*, secretada pelas células salivares ativadas que, por sua vez, agem como enzima que cliva

uma das proteínas do sangue, alfa2-globulina, para formar a *bradicinina*, potente vasodilatador.

### Secreção Esofágica

As secreções esofágicas são totalmente mucosas e fornecem, principalmente, a lubrificação para a deglutição. O corpo principal do esôfago é revestido com muitas *glândulas mucosas simples*. Na terminação gástrica e em pequena extensão, na porção inicial do esôfago, existem também muitas *glândulas mucosas compostas*. O muco produzido pelas glândulas compostas no esôfago superior evita a escoriação mucosa causada pela nova entrada de alimento, enquanto as glândulas compostas, localizadas próximas à junção esofagogástrica, protegem a parede esofágica da digestão por sucos gástricos ácidos que, com frequência, refluem do estômago para o esôfago inferior. A despeito dessa proteção, ainda assim pode-se, às vezes, desenvolver úlcera péptica na terminação gástrica do esôfago.

## Secreção Gástrica

### Características das Secreções Gástricas

Além de células secretoras de muco que revestem toda a superfície do estômago, a mucosa gástrica tem dois tipos importantes de glândulas tubulares: *glândulas oxínticas* (também denominadas glândulas *gástricas*) e *glândulas pilóricas*. As glândulas oxínticas (formadoras de ácido) secretam *ácido clorídrico, pepsinogênio, fator intrínseco* e *muco*. As glândulas pilóricas secretam, principalmente, *muco* para proteger a mucosa pilórica do ácido gástrico. Também secretam o hormônio *gastrina*.

As glândulas oxínticas ficam localizadas nas superfícies internas do corpo e do fundo do estômago, constituindo 80% do estômago proximal. As glândulas pilóricas ficam localizadas na porção antral do estômago, que corresponde aos 20% distais do estômago.

### Secreções das Glândulas Oxínticas (Gástricas)

Glândula oxíntica típica é mostrada na Figura 64-4 e é composta por três tipos de células: (1) *células mucosas do cólon*, que secretam, basicamente, *muco*; (2) *células pépticas* (ou *principais*), que secretam grandes quantidades de *pepsinogênio*; e (3) *células parietais* (ou *oxínticas*), que secretam *ácido clorídrico* e o *fator intrínseco*. A secreção de ácido clorídrico, pelas células parietais, envolve mecanismos especiais, descritos a seguir.

**Mecanismo Básico da Secreção de Ácido Clorídrico.** Quando estimuladas, as células parietais secretam solução ácida contendo cerca de 160 mmol/L de ácido clorídrico por litro que é, quase exatamente, isotônica aos líquidos corporais. O pH dessa solução é da ordem de 0,8, extremamente ácido. Nesse pH, a concentração de íons hidrogênio é cerca de 3 milhões de vezes maior do que a do sangue arterial. Para atingir tamanha concentração de íons hidrogênio, são necessárias mais de 1.500 calorias de energia por litro de suco gástrico. Ao mesmo tempo que esses íons de hidrogênio são secretados, os íons bicarbonato se difundem para o sangue, para que o sangue venoso gástrico tenha um pH mais alto do que o sangue arterial, quando o estômago está secretando ácido.

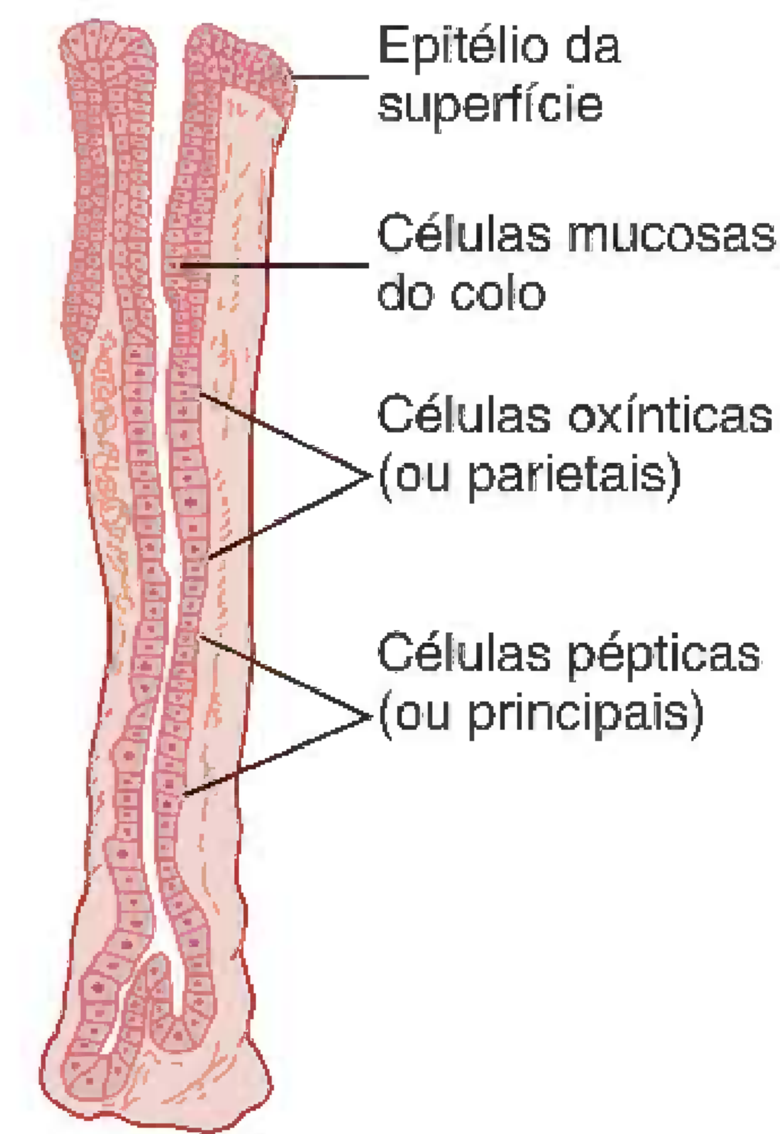



**Figura 64-4** Glândula oxíntica do corpo do estômago.

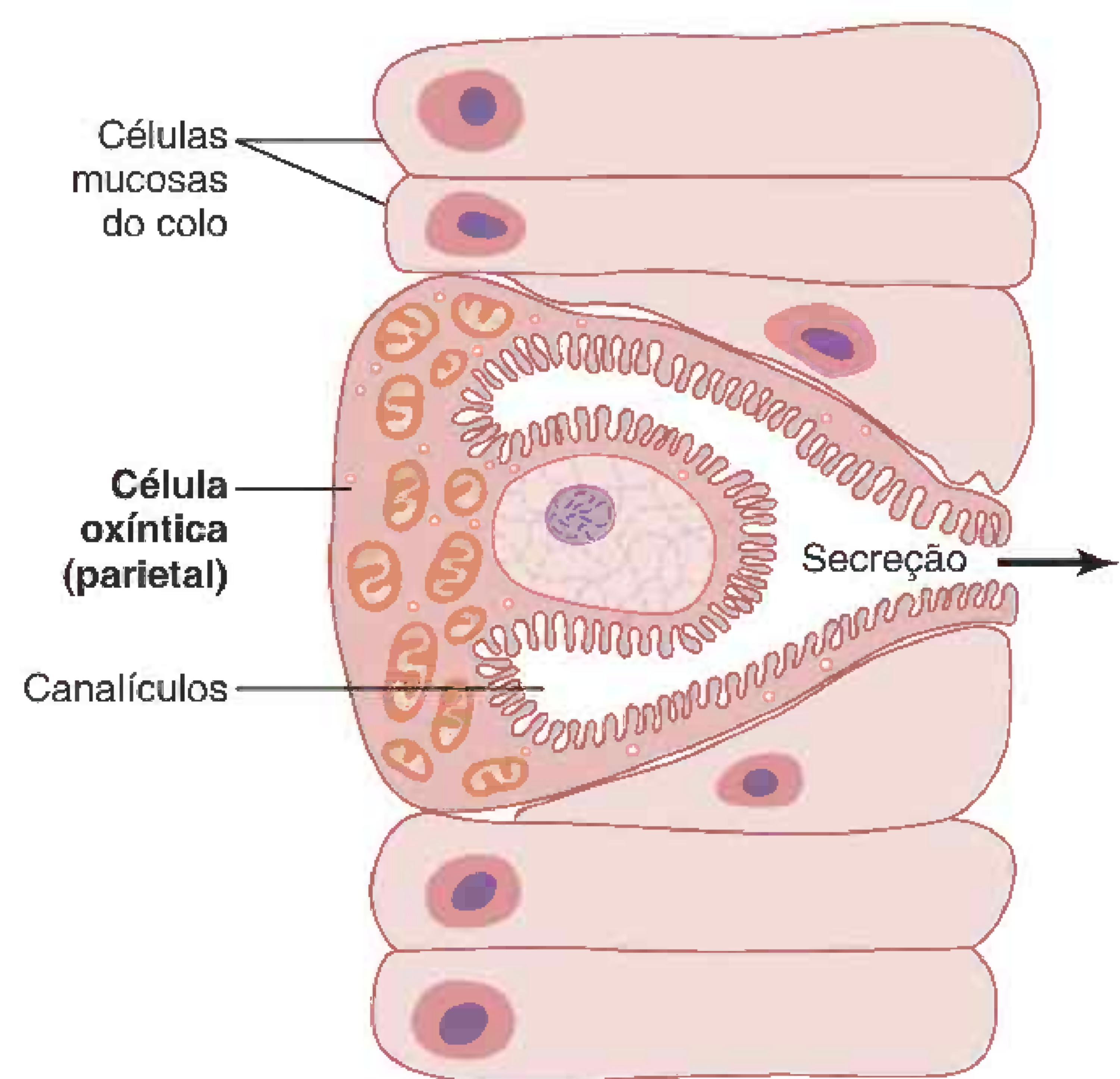



**Figura 64-5** Anatomia esquemática dos canalículos na célula parietal (oxíntica).

A Figura 64-5 mostra, esquematicamente, a estrutura funcional de célula parietal (também denominada *célula oxíntica*), demonstrando que tem grandes *canalículos* intracelulares ramificados. O ácido clorídrico é formado nas projeções em forma de vilos, nesses canalículos, e é, então, conduzido por esses canalículos até a extremidade secretora da célula.

A principal força motriz, para a secreção de ácido clorídrico, pelas células parietais é a *bomba de hidrogênio-potássio* ($H^+$-$K^+$-*ATPase*). O mecanismo químico para a formação de ácido clorídrico é mostrado na Figura 64-6 e consiste nos seguintes passos:

1. A água, dentro das células parietais, se dissocia em $H^+$ e $OH^-$ no citoplasma celular, por processo ativo, cata-

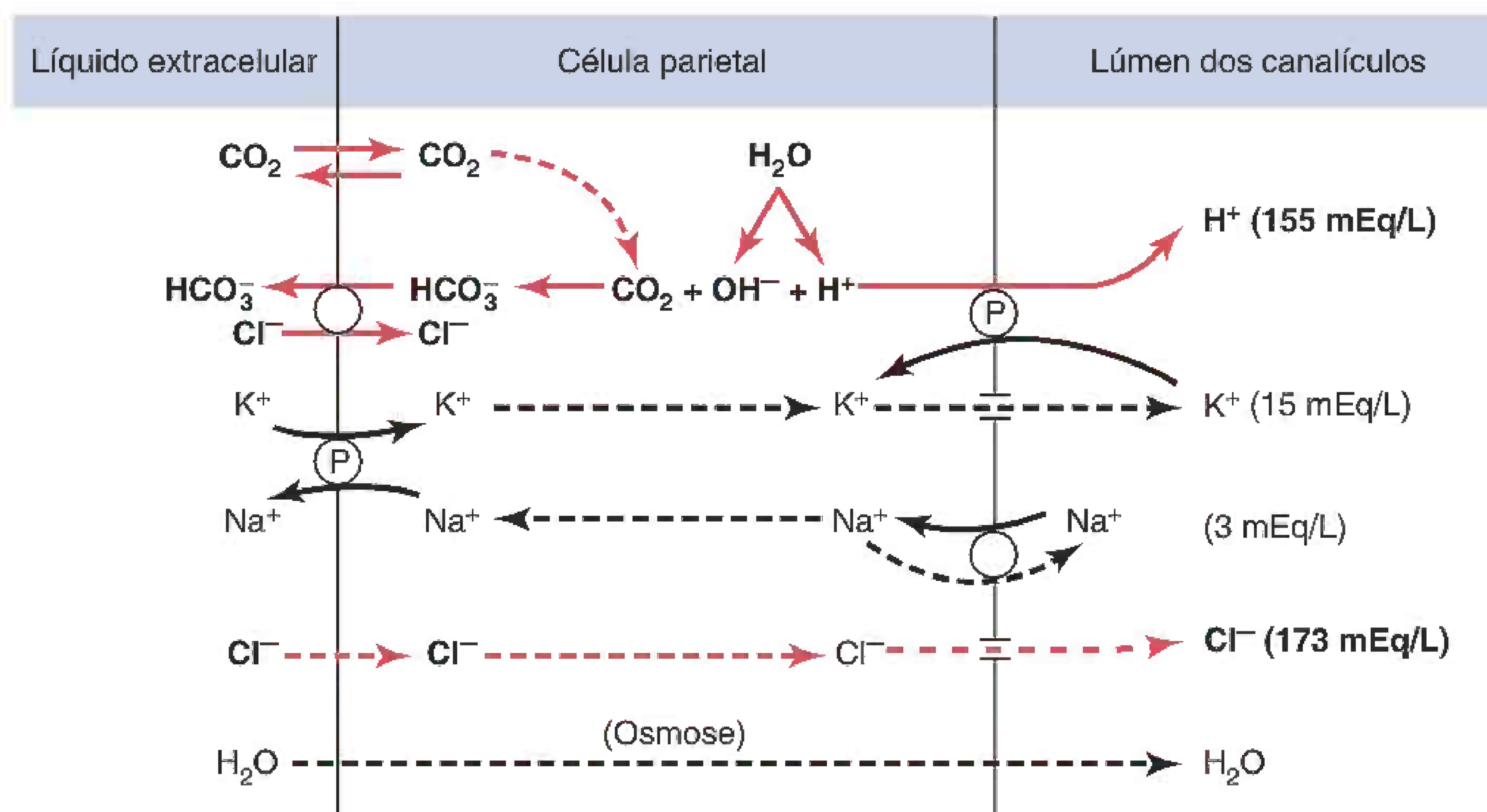



**Figura 64-6** Mecanismo postulado para a secreção de ácido clorídrico. (Os pontos marcados com a letra "*P*" indicam bombas ativas, e as linhas tracejadas representam osmose e difusão livre.)

lisado pela $H^+$-$K^+$-ATPase. Os íons potássio, transportados para a célula, pela bomba de $Na^+$-$K^+$-ATPase, na porção basolateral da membrana, tendem a vazar para o lúmen, mas são reciclados, de volta para a célula, pela $H^+$-$K^+$-ATPase. A $Na^+$-$K^+$-ATPase basolateral produz baixa do $Na^+$ intracelular, o que contribui para a reabsorção de $Na^+$ do lúmen dos canalículos. Assim, a maior parte do $K^+$ e do $Na^+$, nos canalículos é reabsorvida para o citoplasma celular, e os íons hidrogênio tomam seus lugares nos canalículos.

2. O bombeamento de $H^+$, para fora da célula, pela $H^+$-$K^+$-ATPase permite que $OH^-$ se acumule e forme $HCO_3^-$, a partir do $CO_2$, formado tanto durante o metabolismo na célula quanto o que entra na célula, vindo do sangue. Essa reação é catalisada pela *anidrase carbônica*. O $HCO_3^-$ é, então, transportado através da membrana basolateral, para o fluido extracelular, em troca de íons cloreto que entram na célula e são secretados por canais de cloreto para os canalículos, resultando em solução concentrada de ácido hidroclorídrico, nos canalículos. O ácido hidroclorídrico é, então, secretado para fora pela extremidade aberta do canalículo no lúmen da glândula.
3. A água passa para os canalículos por osmose devido aos íons extras secretados nos canalículos. Assim, a secreção final do canalículo contém água, ácido clorídrico em concentração de, aproximadamente, 150 a 160 mEq/L, cloreto de potássio na concentração de 15 mEq/L, e pequena quantidade de cloreto de sódio.

Para produzir a concentração de íons hidrogênio tão alta quanto a encontrada no suco gástrico, é necessário o mínimo vazamento, de volta para a mucosa do ácido secretado. A maior parte da capacidade do estômago de prevenir o vazamento do ácido de volta pode ser atribuída à *barreira gástrica*, devido à formação de muco alcalino e junções estreitas, entre as células epiteliais, como descrito adiante. Se essa barreira for danificada, por substâncias tóxicas, como ocorre com o uso excessivo de aspirina ou álcool, o ácido secretado vaza para a mucosa, de acordo com seu gradiente químico, lesando a mucosa gástrica.

**Fatores Básicos Que Estimulam a Secreção Gástrica São Acetilcolina, Gastrina e Histamina.** A acetilcolina, liberada pela estimulação parassimpática, excita a secreção de pepsinogênio pelas células pépticas, de ácido clorídrico pelas células parietais, e de muco pelas células da mucosa. Em comparação, a gastrina e a histamina estimulam, fortemente, a secreção de ácido pelas células parietais, mas têm pouco efeito sobre as outras células.

**Secreção e Ativação de Pepsinogênio.** Vários tipos, ligeiramente diferentes, de pepsinogênio são secretados pelas células mucosas e pépticas das glândulas gástricas. Contudo, as diferentes formas de pepsinogênios realizam as mesmas funções.

Quando secretado, o pepsinogênio não tem atividade digestiva. Entretanto, assim que entra em contato com o ácido clorídrico, o pepsinogênio é clivado para formar *pepsina* ativa. Nesse processo, a molécula de pepsinogênio, com peso molecular de, aproximadamente, 42.500, é clivada para formar a molécula de pepsina, com peso molecular em torno de 35.000.

A pepsina atua como enzima proteolítica, ativa em meio muito ácido (pH ideal entre 1,8 e 3,5), mas, no pH acima de 5, não tem quase nenhuma propriedade proteolítica e é completamente inativada em pouco tempo. O ácido clorídrico é tão necessário quanto a pepsina para a digestão das proteínas no estômago, como discutido no Capítulo 65.

**Secreção do Fator Intrínseco pelas Células Parietais.** A substância *fator intrínseco*, essencial para absorção de vitamina $B_{12}$ no íleo, é secretada pelas *células parietais*, juntamente com a secreção de ácido clorídrico. Quando as células parietais, produtoras de ácido no estômago, são

destruídas, o que ocorre, frequentemente, na gastrite crônica, a pessoa desenvolve não só *acloridria* (ausência de secreção de ácido gástrico), mas, muitas vezes, também *anemia perniciosa* porque a maturação das hemácias não ocorre na ausência de estimulação da medula óssea pela vitamina $B_{12}$. O fenômeno é discutido, em detalhes, no Capítulo 32.

## Glândulas Pilóricas — Secreção de Muco e Gastrina

As glândulas pilóricas são, estruturalmente, semelhantes às glândulas oxínticas, mas contêm poucas células pépticas e quase nenhuma célula parietal. Em vez disso, contêm, essencialmente, células mucosas idênticas às células mucosas do colo das glândulas oxínticas. Essas células secretam pequena quantidade de pepsinogênio, como discutido antes, e quantidade, particularmente grande, de muco que auxilia na lubrificação e na proteção da parede gástrica da digestão pelas enzimas gástricas. As glândulas pilóricas também liberam o hormônio *gastrina*, que tem papel crucial no controle da secreção gástrica, como discutiremos adiante.

## Células Mucosas Superficiais

Toda a superfície da mucosa gástrica, entre as glândulas, apresenta camada contínua de tipo especial de células mucosas, denominadas, simplesmente, "células mucosas superficiais". Elas secretam grande quantidade de *muco* muito *viscoso* que recobre a mucosa gástrica com camada gelatinosa de muco, muitas vezes, com mais de 1 milímetro de espessura, proporcionando, assim, barreira de proteção para a parede gástrica, bem como contribuindo para a lubrificação do transporte de alimento.

Outra característica desse muco é sua *alcalinidade*. Assim, a parede gástrica subjacente *normal* não é exposta à secreção proteolítica muito ácida do estômago. O menor contato com alimentos ou qualquer irritação da mucosa estimula, diretamente, as células mucosas superficiais a secretar quantidades adicionais desse muco espesso, alcalino e viscoso.

## Estimulação da Secreção de Ácido pelo Estômago

**As Células Parietais das Glândulas Oxínticas São as Únicas Células Que Secretam Ácido Clorídrico.** As *células parietais*, situadas na profundidade das glândulas oxínticas no corpo do estômago, são as únicas células que secretam ácido clorídrico. Como observado antes neste capítulo, a acidez do líquido secretado por essas células pode ser bem elevada, com pH tão baixo quanto 0,8. Entretanto, a secreção desse ácido é controlada por sinais endócrinos e nervosos. Além disso, as células parietais são controladas por outro tipo de célula, denominada *células semelhantes às enterocromafins* (células ECL), cuja função primária é a de secretar *histamina*.

As células ECL se localizam na submucosa, muito próximas das glândulas oxínticas e, assim, liberam histamina no espaço adjacente às células parietais das glândulas. A intensidade da secreção de ácido clorídrico, pelas células parietais, está diretamente relacionada à quantidade de histamina secretada pelas células ECL. Por sua vez, as células ECL são estimuladas a secretar histamina, pelo hormônio *gastrina*, formado na porção antral da mucosa gástrica, em resposta às proteínas nos alimentos que estão sendo digeridos. As células ECL podem ser estimuladas, também, por substâncias hormonais, secretadas pelo sistema nervoso entérico da parede gástrica. Vamos discutir, primeiro, o mecanismo de controle pela gastrina das células ECL e seu controle subsequente da secreção de ácido clorídrico, pelas células parietais.

**Estimulação da Secreção de Ácido pela Gastrina.** A gastrina é hormônio secretado pelas *células da gastrina*, também chamadas de *células G*. Essas células ficam localizadas nas *glândulas pilóricas* no estômago distal. A gastrina é peptídeo secretado em duas formas: a forma grande, denominada G-34, que contém 34 aminoácidos, e a forma menor, G-17, que contém 17 aminoácidos. Muito embora ambas sejam importantes, a menor é a mais abundante.

Quando carne ou outros alimentos proteicos atingem a região antral do estômago, algumas das proteínas desses alimentos têm efeito estimulador das *células da gastrina, nas glândulas pilóricas*, causando a liberação de *gastrina* no sangue para ser transportada para as células ECL do estômago. A mistura vigorosa dos sucos gástricos transporta a gastrina, rapidamente, para as células ECL no corpo do estômago, causando a liberação de *histamina que age diretamente nas glândulas oxínticas profundas*. A ação da histamina é rápida, estimulando a secreção de ácido clorídrico gástrico.

## Regulação da Secreção de Pepsinogênio

A regulação da secreção de *pepsinogênio*, pelas células pépticas, nas glândulas oxínticas é bem menos complexa do que a regulação da secreção de ácido, ocorrendo em resposta a dois principais tipos de sinais: (1) estimulação das *células pépticas* por *acetilcolina*, liberada pelo *plexo mioentérico* e (2) estimulação da secreção das células pépticas, pelo ácido no estômago. É provável que o ácido não estimule as células pépticas diretamente, mas sim que provoque outros reflexos nervosos entéricos que amplificam os sinais nervosos para as células pépticas. Portanto, a secreção de *pepsinogênio*, o precursor da enzima *pepsina* que hidrolisa proteínas, é fortemente influenciada pela quantidade de ácido no estômago. Em pessoas que perderam a capacidade de produzir quantidades normais de ácido, a secreção de pepsinogênio também é menor, muito embora as células pépticas possam parecer normais.

**Fases da Secreção Gástrica**

Diz-se que a secreção gástrica se dá em três "fases" (como mostradas na Fig. 64-7): a *fase cefálica*, a *fase gástrica* e a *fase intestinal*.

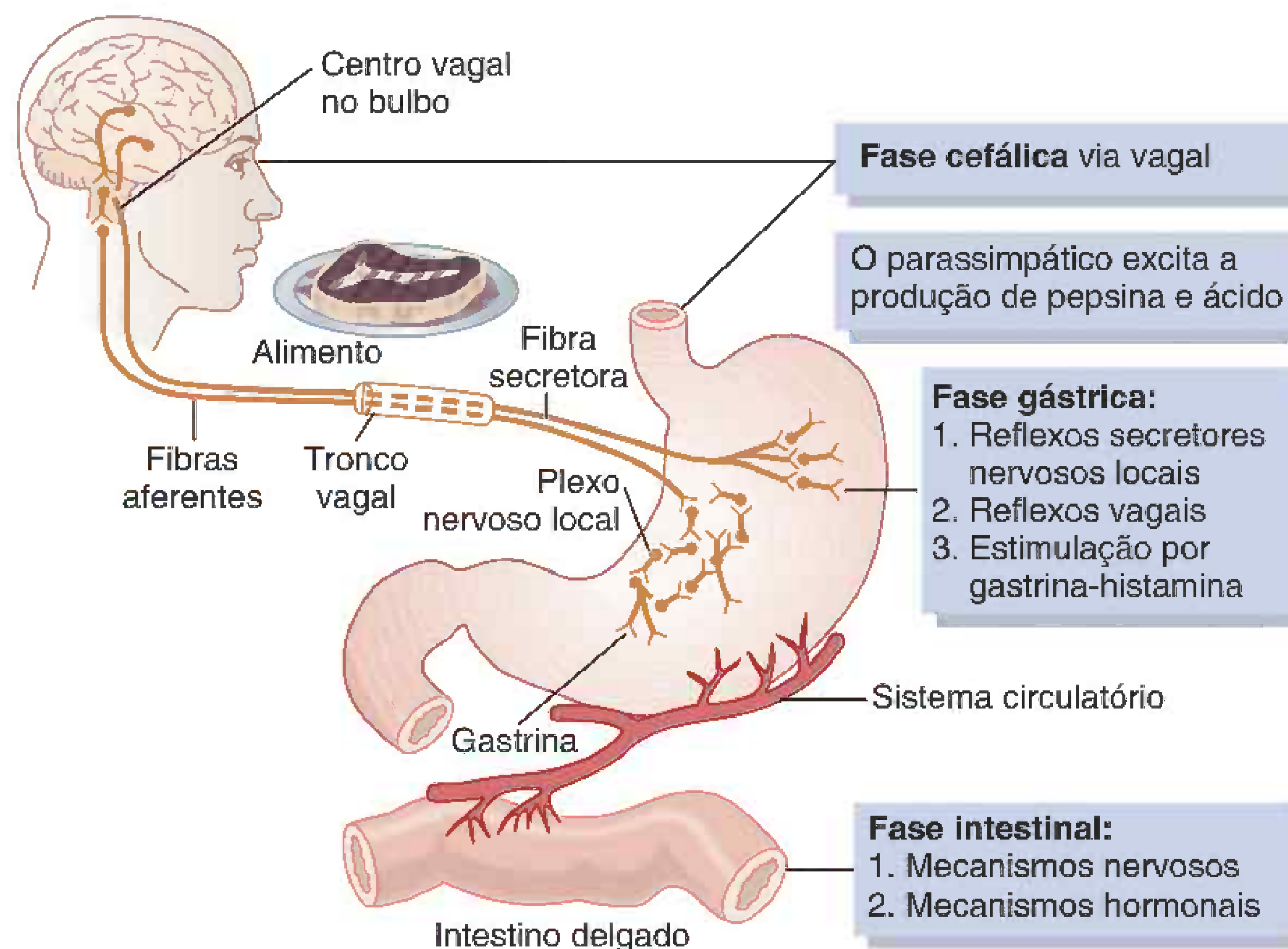



**Figura 64-7** Fases da secreção gástrica e sua regulação.

**Fase Cefálica.** A fase cefálica de secreção gástrica ocorre, até mesmo, antes do alimento entrar no estômago, enquanto está sendo ingerido. Resulta da visão, do odor, da lembrança ou do sabor do alimento, e, quanto maior o apetite, mais intensa é a estimulação. Sinais neurogênicos que causam a fase cefálica se originam no córtex cerebral e nos centros do apetite na amígdala e no hipotálamo. São transmitidos pelos núcleos motores dorsais dos vagos e pelos nervos vago até o estômago. Essa fase da secreção, normalmente, contribui com cerca de 30% da secreção gástrica, associada à ingestão da refeição.

**Fase Gástrica.** O alimento que entra no estômago excita (1) os reflexos longos vasovagais do estômago para o cérebro e de volta ao estômago, (2) os reflexos entéricos locais e (3) o mecanismo da gastrina; todos levando à secreção de suco gástrico durante várias horas, enquanto o alimento permanece no estômago. A fase gástrica da secreção contribui com cerca de 60% da secreção gástrica total associada à ingestão da refeição e, portanto, é responsável pela maior parte da secreção gástrica diária, de cerca de 1.500 mililitros.

**Fase Intestinal.** A presença de alimento na porção superior do intestino delgado, em especial no duodeno, continuará a causar secreção gástrica de pequena quantidade de suco gástrico, provavelmente devido a pequenas quantidades de gastrina liberadas pela mucosa duodenal. Isso representa cerca de 10% da resposta de ácido à refeição.

### Inibição da Secreção Gástrica por Outros Fatores Intestinais Pós-estomacais

Embora o quimo no intestino estimule ligeiramente a secreção gástrica, no início da fase intestinal da secreção gástrica, ele, paradoxalmente, inibe a secreção gástrica em outros momentos. Essa inibição resulta de, pelo menos, duas influências.

1. A presença de alimento no intestino delgado inicia o *reflexo enterogástrico reverso*, transmitido pelo sistema nervoso mioentérico e pelos nervos extrínsecos vagos e simpáticos, inibindo a secreção gástrica. Esse reflexo pode ser iniciado pela distensão da parede do intestino delgado, pela presença de ácido no intestino superior, pela presença de produtos da hidrólise de proteínas, ou pela irritação da mucosa. É, em parte, o mecanismo complexo, discutido no Capítulo 63, de retardo do esvaziamento do estômago, quando os intestinos já estão cheios.
2. A presença de ácidos, gorduras, produtos da degradação das proteínas, líquidos hiperosmóticos ou hiposmóticos ou qualquer fator irritante no intestino delgado superior causa a liberação dos vários hormônios intestinais. Um deles é a *secretina*, especialmente importante para o controle da secreção pancreática. Entretanto, a secretina inibe a secreção gástrica. Três outros hormônios — *peptídeo inibidor gástrico (peptídeo insulinotrópico dependente de glicose), polipeptídeo intestinal vasoativo* e *somatostatina* — também têm efeitos de leves a moderados na inibição da secreção gástrica.

O propósito funcional dos fatores intestinais que inibem a secreção gástrica é, provavelmente, retardar a passagem do quimo do estômago quando o intestino delgado já estiver cheio ou hiperativo. De fato, os reflexos inibidores enterogástricos, aliados aos hormônios inibidores, em geral, reduzem também a motilidade gástrica, ao mesmo tempo em que reduzem a secreção gástrica, como discutido no Capítulo 63.

**Secreção Gástrica durante o Período Interdigestivo.** O estômago secreta poucos mililitros de suco gástrico por hora, durante o "período interdigestivo", quando pouca ou nenhuma digestão está ocorrendo no tubo digestivo. A secreção que ocorre é, em geral, quase total do tipo não oxíntico, composta, basicamente, por *muco*, pouca pepsina e quase nenhum ácido.

Infelizmente, estímulos emocionais com frequência aumentam a secreção gástrica interdigestiva (muito péptica e ácida) para 50 mililitros ou mais por hora da mesma maneira que a fase cefálica da secreção gástrica excita a secreção no início da refeição. Acredita-se que esse aumento de secreção, em resposta a estímulos emocionais, seja um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de úlceras pépticas, como discutido no Capítulo 66.

### Composição Química da Gastrina e de Outros Hormônios Gastrointestinais

*Gastrina, colecistocinina (CCK)* e *secretina* são polipeptídeos com pesos moleculares de 2.000, 4.200 e 3.400, respectivamente. Os cinco aminoácidos terminais, nas cadeias moleculares da gastrina e da CCK, são os mesmos. A atividade funcional da gastrina reside nos quatro aminoácidos terminais, e a atividade da CCK reside nos oito aminoácidos terminais. Todos os aminoácidos da molécula de secretina são essenciais.

Gastrina sintética, composta dos quatro aminoácidos terminais da gastrina natural, mais o aminoácido alanina, tem as mesmas propriedades fisiológicas da gastrina natural. Esse produto sintético é denominado *pentagastrina*.

## Secreção Pancreática

O pâncreas, localizado sob o estômago (ilustrado na Fig. 64-10), é grande glândula composta, com a maior parte de sua estrutura semelhante à das glândulas salivares mostradas na Figura 64-2. As enzimas digestivas pancreáticas são secretadas pelos *ácinos pancreáticos*, e grandes volumes de solução de bicarbonato de sódio são secretados pelos ductos pequenos e maiores que começam nos ácinos. O produto combinado de enzimas e bicarbonato de sódio flui, então, pelo longo *ducto pancreático*, que, normalmente, drena para o ducto hepático, imediatamente, antes de se esvaziar no duodeno pela *papila de Vater*, envolta pelo *esfíncter de Oddi*.

O suco pancreático é secretado de modo mais abundante, em resposta à presença de quimo nas porções superiores do intestino delgado e as características do suco pancreático são determinadas, até certo ponto, pelos tipos de alimento no quimo. (O pâncreas secreta ainda *insulina*, mas essa não é secretada pelo mesmo tecido pancreático que secreta o suco pancreático. Em vez disso, o hormônio é secretado para o *sangue* — não para o intestino — pelas *ilhotas de Langherans*, dispersas por todo o pâncreas. Estas são discutidas, em detalhes, no Capítulo 78.)

### Enzimas Digestivas Pancreáticas

A secreção pancreática contém múltiplas enzimas para digerir todos os três principais grupos de alimentos: proteínas, carboidratos e gorduras. Contém, ainda, grande quantidade de íons bicarbonato que contribuem, de modo muito importante, para a neutralização da acidez do quimo transportado do estômago para o duodeno.

As mais importantes das enzimas pancreáticas, na digestão de proteínas, são a *tripsina*, a *quimotripsina* e a *carboxipolipeptidase*. A mais abundante é a tripsina.

A tripsina e a quimotripsina hidrolisam proteínas a peptídeos de tamanhos variados, sem levar à liberação de aminoácidos individuais. Entretanto, a carboxipolipeptidase cliva alguns peptídeos, até aminoácidos individuais, completando assim a digestão de algumas proteínas até aminoácidos.

A enzima pancreática para a digestão de carboidratos é a *amilase pancreática*, que hidrolisa amidos, glicogênio e outros carboidratos (exceto celulose), para formar, principalmente, dissacarídeos e alguns trissacarídeos.

As principais enzimas para digestão das gorduras são (1) a *lipase pancreática*, capaz de hidrolisar gorduras neutras a ácidos graxos e monoglicerídeos; (2) a *colesterol esterase*, que hidrolisa ésteres de colesterol; e (3) a *fosfolipase*, que cliva os ácidos graxos dos fosfolipídios.

Quando sintetizadas nas células pancreáticas, as enzimas digestivas proteolíticas estão em formas inativas *tripsinogênio*, *quimotripsinogênio* e *procarboxipolipeptidase*, que estão todas enzimaticamente inativas. Elas são ativadas somente após serem secretadas no trato intestinal. O tripsinogênio é ativado pela enzima denominada *enterocinase*, secretada pela mucosa intestinal, quando o quimo entra em contato com a mucosa. Além disso, o tripsinogênio pode ser ativado, autocataliticamente, pela própria tripsina já formada. O quimotripsinogênio é ativado pela tripsina, para formar quimotripsina, e a procarboxipolipetidase é ativada de maneira semelhante.

**A Secreção do Inibidor da Tripsina Evita a Digestão do Próprio Pâncreas.** É importante que as enzimas proteolíticas do suco pancreático não fiquem ativadas até depois de chegarem ao intestino, pois a tripsina e as outras enzimas poderiam digerir o próprio pâncreas. Felizmente, as mesmas células que secretam enzimas proteolíticas, no ácino do pâncreas, secretam, simultaneamente, outra substância, denominada *inibidor de tripsina*. Essa substância é formada no citoplasma das células glandulares e inativa a tripsina, ainda nas células secretoras, nos ácinos e nos ductos do pâncreas. E já que é a tripsina que ativa as outras enzimas proteolíticas pancreáticas, o inibidor da tripsina evita, também, sua ativação.

Quando o pâncreas é lesado gravemente ou quando ocorre bloqueio do ducto, grande quantidade de secreção pancreática, às vezes, se acumula nas áreas comprometidas do pâncreas. Nessas condições, o efeito do inibidor de tripsina é insuficiente, situação em que as secreções pancreáticas ficam ativas e podem digerir todo o pâncreas, em questão de poucas horas, levando à condição denominada *pancreatite aguda*. É condição, por vezes, letal em razão do consequente choque circulatório; se não for letal, em geral leva à insuficiência pancreática crônica subsequente.

### Secreção de Íons Bicarbonato

Embora as enzimas do suco pancreático sejam secretadas, em sua totalidade, pelos ácinos das glândulas pancreáticas, os outros dois componentes importantes do suco pancreático, íons bicarbonato e água, são secretados, basicamente, pelas células epiteliais dos ductos que se originam nos ácinos. Quando o pâncreas é estimulado a secretar quantidade abundante de suco pancreático, a concentração dos íons bicarbonato pode atingir 145 mEq/L, valor cinco vezes maior que a concentração do

íon no plasma. Isso provê grande quantidade de álcali, no suco pancreático, que serve para neutralizar o ácido clorídrico, no duodeno, vindo do estômago.

As etapas básicas do mecanismo celular da secreção da solução de íons bicarbonato nos ductos pancreáticos são mostradas na Figura 64-8 e são as seguintes:

1. O dióxido de carbono se difunde para as células, a partir do sangue e, sob a influência da anidrase carbônica, se combina com a água, para formar ácido carbônico ($H_2CO_3$). O ácido carbônico, por sua vez, se dissocia em íons bicarbonato e íons hidrogênio ($HCO_3^-$ e $H^+$). Então, os íons bicarbonato são ativamente transportados, associados a íons sódio ($Na^+$), na *membrana luminal* da célula para o lúmen do ducto.
2. Os íons hidrogênio formados por dissociação do ácido carbônico na célula são *trocados por íons sódio, na membrana sanguínea* da célula, por processo de transporte ativo secundário. Isso supre os íons sódio ($Na^+$) que são transportados através da *borda do lúmen* para dentro do lúmen do ducto pancreático para fornecer neutralidade elétrica para os íons bicarbonados secretados.
3. O movimento global de íons sódio e bicarbonato do sangue para o lúmen do ducto cria gradiente de pressão osmótica que causa fluxo de água também para o ducto pancreático, formando, assim, solução de bicarbonato quase isosmótica.

## Regulação da Secreção Pancreática

### Estímulos Básicos Que Causam Secreção Pancreática

Três estímulos básicos são importantes na secreção pancreática:

1. *Acetilcolina*, liberada pelas terminações do nervo vago parassimpático e por outros nervos colinérgicos para o sistema nervoso entérico

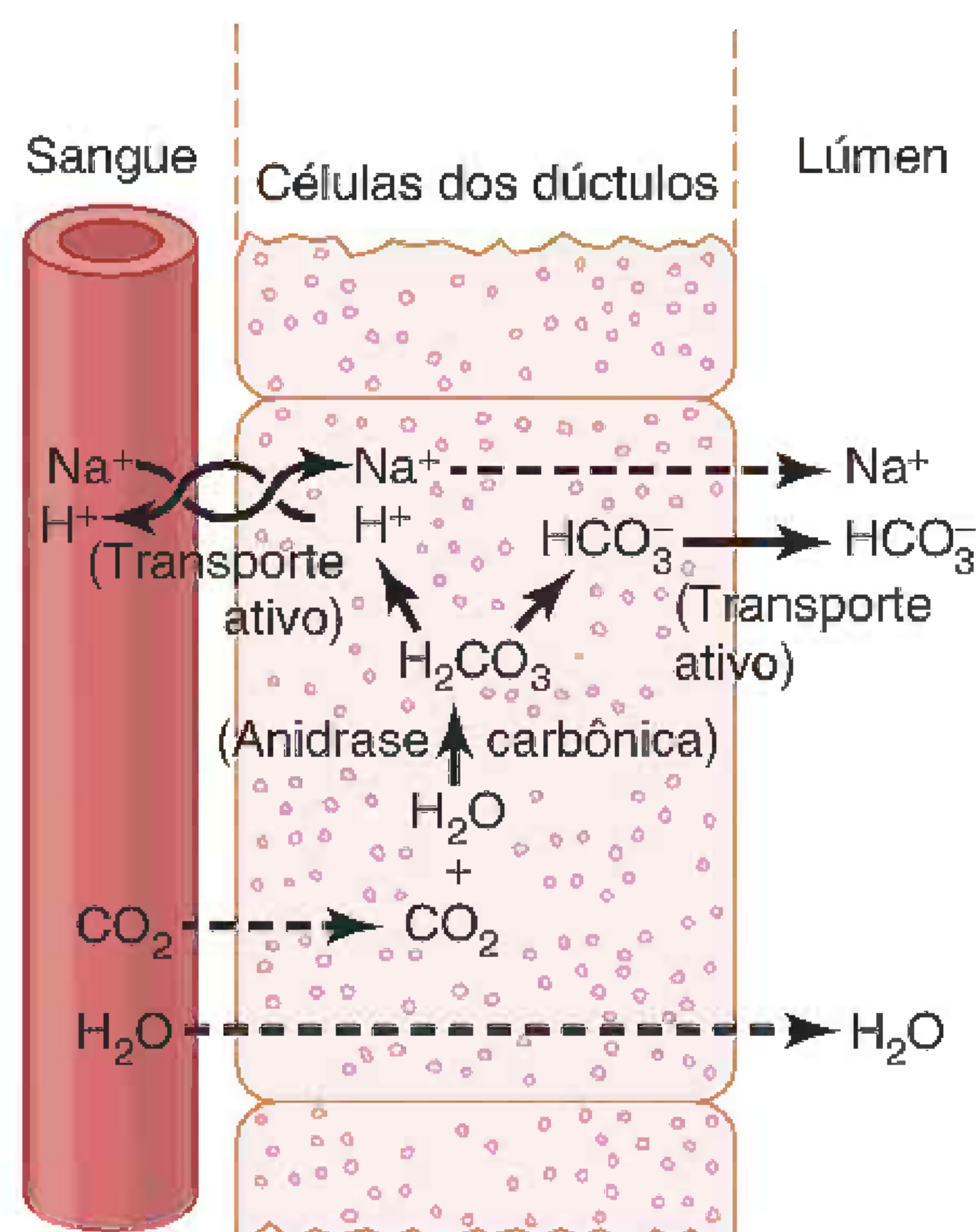



**Figura 64-8** Secreção de solução isosmótica de bicarbonato de sódio pelos dúctulos e ductos pancreáticos.

2. *Colecistocinina*, secretada pela mucosa duodenal e do jejuno superior, quando o alimento entra no intestino delgado
3. *Secretina*, também secretada pelas mucosas duodenal e jejunal, quando alimentos muito ácidos entram no intestino delgado

Os dois primeiros desses estímulos, acetilcolina e colecistocinina, estimulam as células acinares do pâncreas, levando à produção de grande quantidade de enzimas digestivas pancreáticas, mas quantidades relativamente pequenas de água e eletrólitos vão com as enzimas. Sem a água, a maior parte das enzimas se mantém temporariamente armazenada nos ácinos e nos ductos até que uma secreção mais fluida apareça para lavá-las dentro do duodeno. A secretina, em contrapartida, estimula a secreção de grandes volumes de solução aquosa de bicarbonato de sódio pelo epitélio do ducto pancreático.

**Efeitos Multiplicadores de Diferentes Estímulos.** Quando todos os diferentes estímulos da secreção pancreática agem ao mesmo tempo, a secreção total é bem maior do que a soma das secreções causadas por cada um deles, separadamente. Por isso, considera-se que os diversos estímulos "multiplicam" ou "potencializam" uns aos outros. Desse modo, a secreção pancreática, normalmente, resulta de efeitos combinados de múltiplos estímulos básicos, e não apenas de um só.

### Fases da Secreção Pancreática

A secreção pancreática ocorre em três fases, as mesmas da secreção gástrica: a *fase cefálica*, a *fase gástrica* e a *fase intestinal*. Suas características são as seguintes:

**Fases Cefálica e Gástrica.** Durante a fase cefálica da secreção pancreática, os mesmos sinais nervosos do cérebro que causam a secreção do estômago também causam liberação de acetilcolina, pelos terminais do nervo vago, no pâncreas. Isso faz com que quantidade moderada de enzimas seja secretada nos ácinos pancreáticos, respondendo por cerca de 20% da secreção total de enzimas pancreáticas, após refeição. Entretanto, pouco da secreção flui, imediatamente, pelos ductos pancreáticos para o intestino porque somente quantidade pequena de água e eletrólitos é secretada junto com as enzimas.

Durante a fase gástrica, a estimulação nervosa da secreção enzimática prossegue, representando outros 5% a 10% das enzimas pancreáticas, secretadas após refeição. No entanto, mais uma vez, somente pequena quantidade chega ao duodeno devido à falta continuada de secreção significativa de líquido.

**Fase Intestinal.** Depois que o quimo deixa o estômago e entra no intestino delgado, a secreção pancreática fica abundante, basicamente, em resposta ao hormônio *secretina*.

**A Secretina Estimula a Secreção Abundante de Íons Bicarbonato, Que Neutralizam o Quimo Gástrico Ácido.** A secretina é polipeptídeo com 27 aminoácidos (peso molecular em torno de 3.400), presente em forma inativa, pró-secretina, nas chamadas células S, na mucosa do

duodeno e do jejuno. Quando o quimo ácido, com pH menor que 4,5 a 5,0, entra no duodeno, vindo do estômago, causa ativação e liberação de secretina pela mucosa duodenal para o sangue. O único constituinte, verdadeiramente potente do quimo, que causa essa liberação de secretina é o ácido clorídrico.

A secretina, por sua vez, faz com que o pâncreas secrete grandes quantidades de líquido contendo concentração elevada de íons bicarbonato (até 145 mEq/L), mas concentração reduzida de íons cloreto. O mecanismo da secretina é importante, por duas razões: primeiro, a secretina começa a ser liberada pela mucosa do intestino delgado, quando o pH do conteúdo duodenal cai abaixo de 4,5 a 5,0, e sua liberação aumenta, bastante, quando o pH aumenta para 3,0. Isso leva, prontamente, à secreção abundante de suco pancreático contendo grande quantidade de bicarbonato de sódio. O resultado final é, então, a seguinte reação no duodeno:



$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2CO_3$$

O ácido carbônico se dissocia imediatamente em dióxido de carbono e água. O dióxido de carbono é transferido para o sangue e expirado pelos pulmões, deixando, assim, solução neutra de cloreto de sódio no duodeno. Dessa forma, o conteúdo ácido vindo do estômago para o duodeno é neutralizado, de maneira que a atividade digestiva peptídica, adicional pelos sucos gástricos no duodeno, é imediatamente bloqueada. Como a mucosa do intestino delgado não tem proteção contra a ação do suco gástrico ácido, o mecanismo de neutralização do ácido é essencial para evitar o desenvolvimento de úlceras duodenais, como discutido em detalhes no Capítulo 66.

A secreção de íons bicarbonato pelo pâncreas estabelece o pH apropriado para a ação das enzimas digestivas pancreáticas, que operam em meio ligeiramente alcalino ou neutro no pH de 7,0 a 8,0. O pH da secreção de bicarbonato de sódio é, em média, de 8,0.

**Colecistocinina — Sua Contribuição ao Controle da Secreção de Enzimas Digestivas pelo Pâncreas.** A presença de alimento, no intestino delgado superior, também faz com que um segundo hormônio, a *CCK*, polipeptídeo contendo 33 aminoácidos, seja liberado por outro grupo de células, as *células I*, da mucosa do duodeno e do jejuno superior. Essa liberação de CCK é estimulada pela presença de *proteoses* e *peptonas* (produtos da digestão parcial de proteínas) e *ácidos graxos de cadeia longa*, no quimo que vem do estômago.

A CCK, assim como a secretina, chega ao pâncreas pela circulação sanguínea, mas em vez de estimular a secreção de bicarbonato de sódio, provoca, principalmente, a secreção de ainda mais enzimas digestivas pancreáticas pelas células acinares. É efeito semelhante ao causado pela estimulação vagal, mas, mais pronunciado, respondendo por 70% a 80% da secreção total das enzimas digestivas pancreáticas, após refeição.

As diferenças entre os efeitos estimuladores pancreáticos da secretina e da CCK são apresentadas na Figura 64-9, que demonstra (1) a intensa secreção de bicarbonato

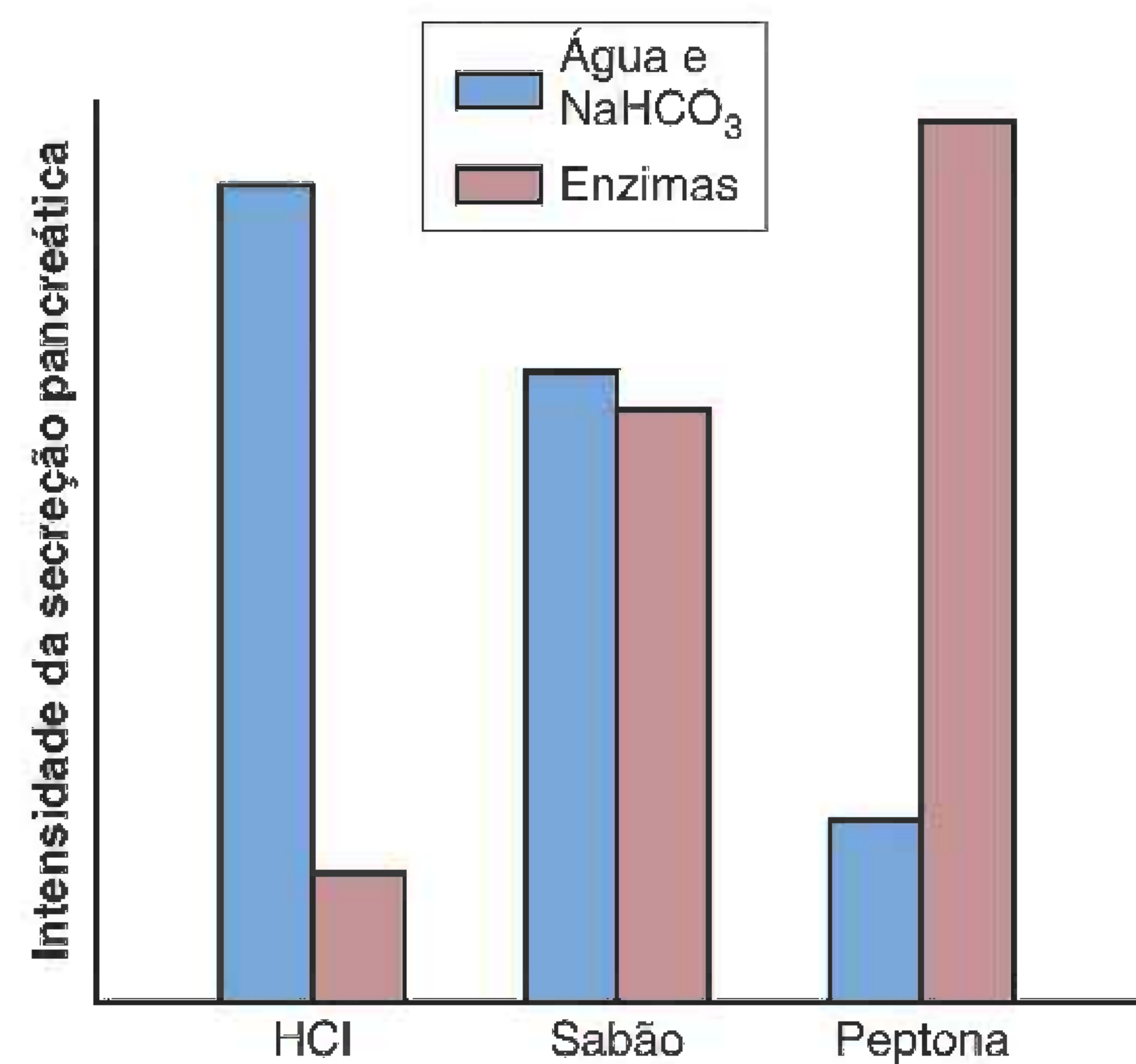



**Figura 64-9** Secreção de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$), água e enzimas pelo pâncreas, causada pela presença de soluções de ácido (HCl), gorduras ou peptonas no duodeno.

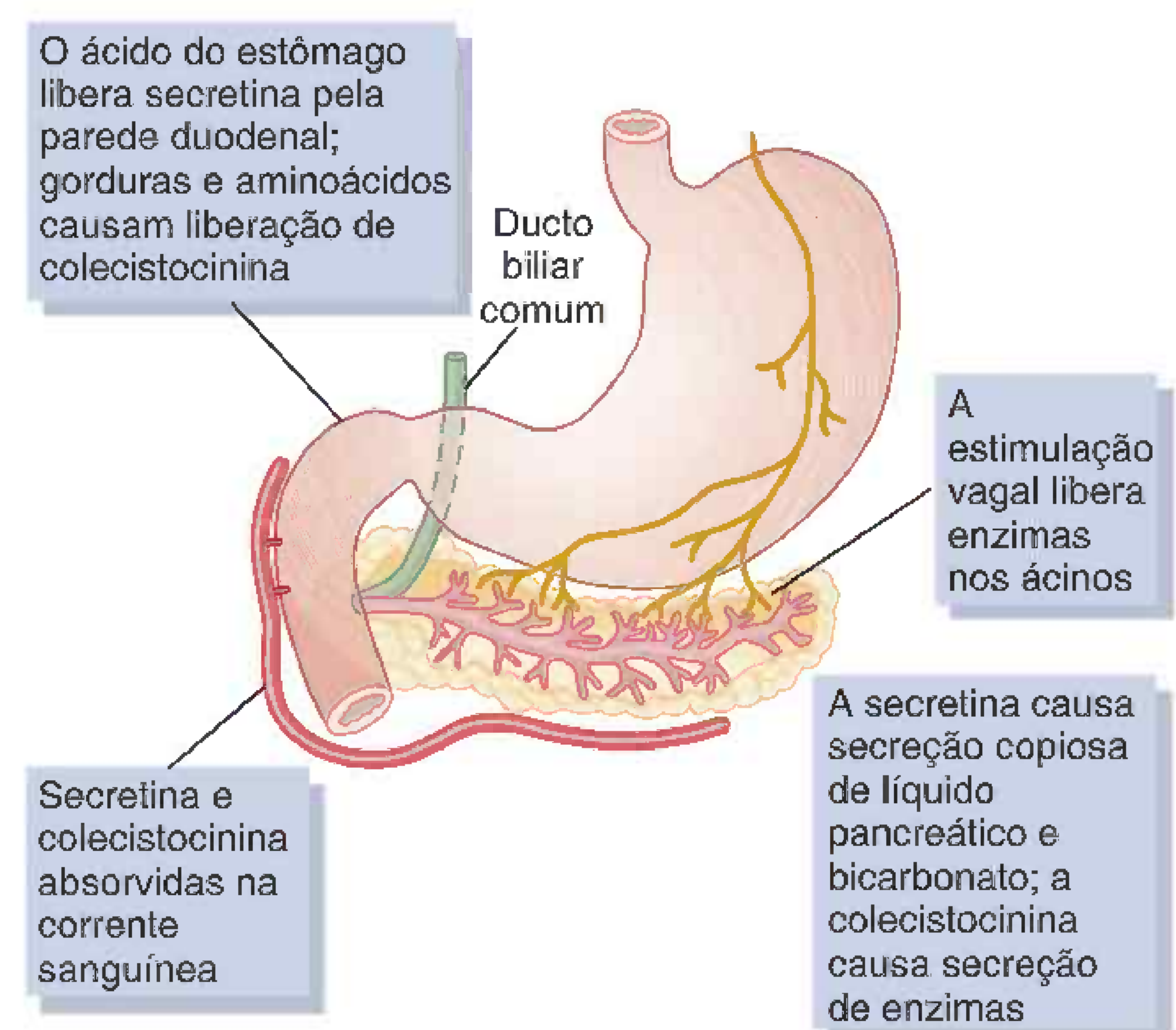



**Figura 64-10** Regulação da secreção pancreática.

de sódio, em resposta ao ácido no duodeno, estimulada pela secretina, (2) o duplo efeito em resposta à gordura e (3) a secreção intensa de enzimas digestivas (quando peptonas entram no duodeno), estimulada pela CCK.

A Figura 64-10 resume os fatores mais importantes da regulação da secreção pancreática. A quantidade total secretada por dia fica em torno de 1 litro.

## Secreção de Bile pelo Fígado; Funções da Árvore Biliar

Uma das muitas funções do fígado é a de secretar *bile*, normalmente entre 600 e 1.000 mL/dia. A bile serve a duas funções importantes:

Primeira, a bile tem papel importante na digestão e na absorção de gorduras, não porque exista nela alguma

enzima que provoque a digestão de gorduras, mas porque os *ácidos biliares* contidos na bile: (1) ajudam a emulsificar as grandes partículas de gordura, nos alimentos, a muitas partículas diminutas, cujas superfícies são atacadas pelas lipases secretadas no suco pancreático e (2) ajudam a absorção dos produtos finais da digestão das gordura através da membrana mucosa intestinal.

Segunda, a bile serve como meio de excreção de diversos produtos do sangue, incluindo, especialmente, a *bilirrubina*, produto final da destruição da hemoglobina e o *colesterol* em excesso.

## Anatomia Fisiológica da Secreção Biliar

A bile é secretada pelo fígado em duas etapas: (1) a solução inicial é secretada pelas células principais do fígado, os *hepatócitos*; essa secreção inicial contém grande quantidade de ácidos biliares, colesterol e outros constituintes orgânicos. É secretada para os *canalículos biliares*, que se originam por entre as células hepáticas. (2) Em seguida, a bile flui pelos canalículos, em direção aos septos interlobulares, para desembocar nos *ductos biliares terminais*, fluindo, então, para ductos progressivamente maiores e chegando finalmente ao *ducto hepático* e ao *ducto biliar comum*. Por eles, a bile flui diretamente para o duodeno ou é armazenada por minutos ou horas na *vesícula biliar*, onde chega pelo *ducto cístico*, como mostrado na Figura 64-11.

Nesse percurso pelos ductos biliares, segunda porção da secreção hepática é acrescentada à bile inicial. Essa secreção adicional é solução aquosa de íons sódio e bicarbonato, secretada pelas células epiteliais que revestem os canalículos e ductos. Essa segunda secreção, às vezes, aumenta a quantidade total de bile por 100% ou mais. A segunda secreção é estimulada, especialmente, pela *secretina*, que leva à secreção de íons bicarbonato para suplementar a secreção pancreática (para neutralizar o ácido que chega ao duodeno, vindo do estômago).

**Armazenamento e Concentração da Bile na Vesícula Biliar.** A bile é secretada continuamente pelas células hepáticas, mas sua maior parte é, nas condições normais, armazenada na vesícula biliar, até ser secretada para o duodeno. O volume máximo que a vesícula biliar consegue armazenar é de apenas 30 a 60 mililitros. Contudo, até 12 horas de secreção de bile (em geral, cerca de 450 mililitros) podem ser armazenadas na vesícula biliar porque água, sódio, cloreto e grande parte de outros eletrólitos menores são, continuamente, absorvidos pela mucosa da vesícula biliar, concentrando os constituintes restantes da bile que são os sais biliares, colesterol, lecitina e bilirrubina.

Grande parte da absorção na vesícula biliar é causada pelo transporte ativo de sódio através do epitélio da vesícula biliar, seguido pela absorção secundária de íons cloreto, água e muitos outros constituintes difusíveis. A bile é, comumente, concentrada por cerca de cinco vezes, mas pode atingir o máximo de 20 vezes.

**Composição da Bile.** A Tabela 64-2 mostra a composição da bile secretada pelo fígado e depois concentrada na vesícula biliar. A tabela mostra que as substâncias mais abundantes, secretadas na bile, são os *sais biliares*, responsáveis por cerca da metade dos solutos na bile.

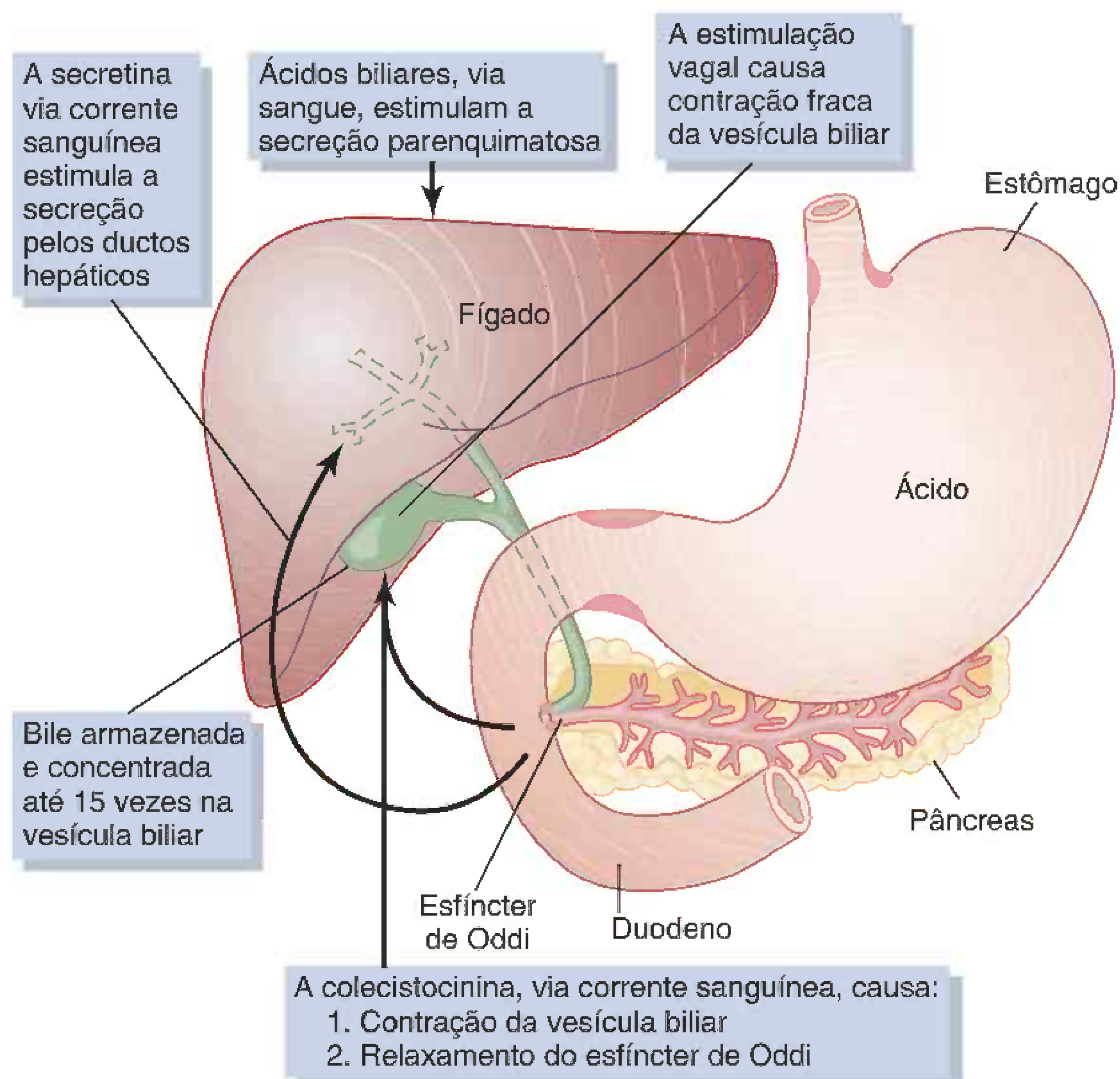



**Figura 64-11** Secreção hepática e esvaziamento da vesícula biliar.

**Tabela 64-2** Composição da Bile

| | Bile Hepática | Bile da Vesícula Biliar |
|---|---|---|
| Água | 97,5 g/dL | 92 g/dL |
| Sais biliares | 1,1 g/dL | 6 g/dL |
| Bilirrubina | 0,04 g/dL | 0,3 g/dL |
| Colesterol | 0,1 g/dL | 0,3 a 0,9 g/dL |
| Ácidos graxos | 0,12 g/dL | 0,3 a 1,2 g/dL |
| Lecitina | 0,04 g/dL | 0,3 g/dL |
| $Na^+$ | 145 mEq/L | 130 mEq/L |
| $K^+$ | 5 mEq/L | 12 mEq/L |
| $Ca^{++}$ | 5 mEq/L | 23 mEq/L |
| $Cl^-$ | 100 mEq/L | 25 mEq/L |
| $HCO_3^-$ | 28 mEq/L | 10 mEq/L |

Também secretados ou excretados, em grandes concentrações, são a *bilirrubina*, o *colesterol*, a *lecitina* e os *eletrólitos* usuais do plasma.

No processo de concentração na vesícula biliar, a água e grandes frações dos eletrólitos (exceto íons cálcio) são reabsorvidas pela mucosa da vesícula biliar; essencialmente, todos os outros constituintes, especialmente os sais biliares e as substâncias lipídicas colesterol e lecitina, não são reabsorvidos e, portanto, ficam concentrados na bile da vesícula biliar.

**Esvaziamento da Vesícula Biliar — O Papel Estimulador da Colecistocinina.** Quando o alimento começa a ser digerido no trato gastrointestinal superior, a vesícula biliar começa a se esvaziar, especialmente quando alimentos gordurosos chegam ao duodeno, cerca de 30 minutos depois da ingestão da refeição. O esvaziamento da vesícula biliar se dá por contrações rítmicas da parede da vesícula biliar, com o relaxamento simultâneo do *esfíncter de Oddi*, que controla a entrada do ducto biliar comum no duodeno.

Sem dúvida, o estímulo mais potente para as contrações da vesícula biliar é o hormônio *CCK*. É a mesma CCK discutida antes que causa o aumento da secreção de enzimas digestivas, pelas células acinares do pâncreas. O estímulo principal para a liberação de CCK no sangue, pela mucosa duodenal, é a presença de alimentos gordurosos no duodeno.

A vesícula biliar também é estimulada, com menor intensidade por fibras nervosas secretoras de acetilcolina, tanto no nervo vago como no sistema nervoso entérico. São os mesmos nervos que promovem a motilidade e a secreção em outras partes do trato gastrointestinal superior.

Em suma, a vesícula biliar esvazia sua reserva de bile concentrada no duodeno, basicamente, em resposta ao estímulo da CCK que, por sua vez, é liberada, em especial em resposta a alimentos gordurosos. Quando o alimento não contém gorduras, a vesícula biliar se esvazia lentamente, mas, quando quantidades significativas de gordura estão presentes, a vesícula biliar, normalmente, se esvazia de forma completa, em cerca de 1 hora. A Figura 64-11 resume a secreção de bile, seu armazenamento, na vesícula biliar, e a sua liberação final da vesícula para o duodeno.

## Função dos Sais Biliares na Digestão e Absorção de Gordura

As células hepáticas sintetizam cerca de 6 gramas de *sais biliares* diariamente. O precursor dos sais biliares é o *colesterol*, presente na dieta ou sintetizado nas células hepáticas, durante o curso do metabolismo de gorduras. O colesterol é, primeiro, convertido em *ácido cólico* ou *ácido quenodesoxicólico*, em quantidades aproximadamente iguais. Esses ácidos, por sua vez, se combinam, em sua maior parte, com glicina e, em menor escala, com taurina, para formar *ácidos biliares glico e tauroconjugados*. Os sais desses ácidos, especialmente os sais de sódio, são, então, secretados para a bile.

Os sais biliares desempenham duas ações importantes no trato intestinal:

Primeiro, eles têm ação detergente, sobre as partículas de gordura dos alimentos. Essa ação diminui a tensão superficial das gotas de gordura e permite que a agitação no trato intestinal as quebre em partículas diminutas, o que é denominado *função emulsificante* ou *detergente* dos sais biliares.

Segundo, e até mesmo mais importante do que a função emulsificante, os sais biliares ajudam na absorção de (1) ácidos graxos, (2) monoglicerídeos, (3) colesterol e (4) outros lipídios pelo trato intestinal. Os sais biliares fazem isso ao formar complexos físicos bem pequenos com esses lipídios; os complexos são denominados *micelas* e são semissolúveis no quimo, devido às cargas elétricas dos sais biliares. Os lipídios intestinais são "carregados" nessa forma para a mucosa intestinal, de onde são, então, absorvidos pelo sangue, como descrito em detalhes no Capítulo 65. Sem a presença dos sais biliares no trato intestinal, até 40% das gorduras ingeridas são perdidas nas fezes, e a pessoa, muitas vezes, desenvolve déficit metabólico em decorrência da perda desse nutriente.

**Circulação Êntero-hepática dos Sais Biliares.** Cerca de 94% dos sais biliares são reabsorvidos para o sangue pelo intestino delgado; aproximadamente a metade da reabsorção ocorre por *difusão*, através da mucosa, nas porções iniciais do intestino delgado, e o restante por processo de *transporte ativo*, através da mucosa intestinal, no íleo distal. Eles entram no sangue porta e retornam ao fígado. No fígado, em uma só passagem pelos sinusoides, esses sais são, quase completamente, absorvidos pelas células hepáticas e secretados, de novo, na bile.

Dessa forma, cerca de 94% de todos os sais biliares recirculam na bile, de maneira que, em média, esses sais passam pelo circuito, por cerca de 17 vezes antes de serem elimina-

dos nas fezes. As pequenas quantidades de sais biliares perdidas nas fezes são repostas por síntese pelas células hepáticas. Essa recirculação dos sais biliares é denominada *circulação êntero-hepática dos sais biliares.*

A quantidade de bile secretada pelo fígado, a cada dia, depende muito da disponibilidade dos sais biliares — quanto maior a quantidade de sais biliares, na circulação êntero-hepática (em geral, total de apenas 2,5 gramas), maior a intensidade de secreção de bile. Na verdade, a ingestão de sais biliares suplementares pode aumentar a secreção de bile por várias centenas de mililitros por dia.

Se fístula biliar esvaziar os sais biliares para o exterior, durante dias ou semanas, impossibilitando sua reabsorção no íleo, o fígado aumenta sua produção de sais biliares por seis a 10 vezes, o que aumenta a secreção de bile até valores próximos aos normais. Isso demonstra que a intensidade diária de secreção de sais biliares é, ativamente, controlada pela disponibilidade (ou falta de disponibilidade) de sais biliares na circulação êntero-hepática.

**Papel da Secretina no Controle da Secreção de Bile.** Além do forte efeito estimulador dos ácidos biliares na secreção de bile, o hormônio *secretina*, que também estimula a secreção pancreática, aumenta a secreção de bile, às vezes mais do que a duplicando, por horas depois da refeição. Esse aumento é quase inteiramente por secreção de solução aquosa rica em bicarbonato de sódio, pelas células epiteliais dos dúctulos e ductos biliares, sem aumento da secreção pelas próprias células do parênquima hepático. O bicarbonato, por sua vez, passa ao intestino delgado e se soma ao bicarbonato do pâncreas, para neutralizar o ácido clorídrico do estômago. Assim, o mecanismo de *feedback* da secretina, para neutralizar o ácido duodenal, opera, não só através de seus efeitos sobre a secreção pancreática, mas, também, em escala menor, por seus efeitos sobre a secreção pelos dúctulos e ductos hepáticos.

### Secreção Hepática de Colesterol e Formação de Cálculos Biliares

Os sais biliares são formados, nas células hepáticas, a partir do colesterol no plasma sanguíneo. No processo de secreção dos sais biliares, cerca de 1 a 2 gramas de colesterol são removidos do plasma sanguíneo e secretados na bile todos os dias.

O colesterol é, quase completamente, insolúvel em água, mas os sais biliares e a lecitina na bile se combinam, fisicamente, com o colesterol, formando *micelas* ultramicroscópicas em solução coloidal, como explicado, em mais detalhes, no Capítulo 65. Quando a bile se concentra na vesícula biliar, os sais biliares e a lecitina se concentram, proporcionalmente, ao colesterol, o que mantém o colesterol em solução.

Sob condições anormais, o colesterol pode se precipitar na vesícula biliar, resultando na formação de *cálculos biliares de colesterol*, como mostrado na Figura 64-12. A quantidade de colesterol na bile é determinada, em parte, pela quantidade de gorduras que a pessoa ingere porque as células hepáticas sintetizam colesterol, como um dos produtos do metabolismo das gorduras no corpo. Por essa razão, pessoas que ingerem dieta rica em gorduras, durante período de anos, tendem a desenvolver cálculos biliares.

A inflamação do epitélio da vesícula biliar, muitas vezes, em consequência de infecção crônica de baixo grau, pode, também, alterar as características absortivas da mucosa da vesícula biliar, às vezes, permitindo a absorção excessiva de água e de sais biliares, mas não de colesterol na vesícula biliar, e, como consequência, a concentração de colesterol aumenta. O colesterol passa a precipitar, primeiro, formando pequenos cristais, na superfície da mucosa inflamada que, então, crescem para formar os grandes cálculos biliares.

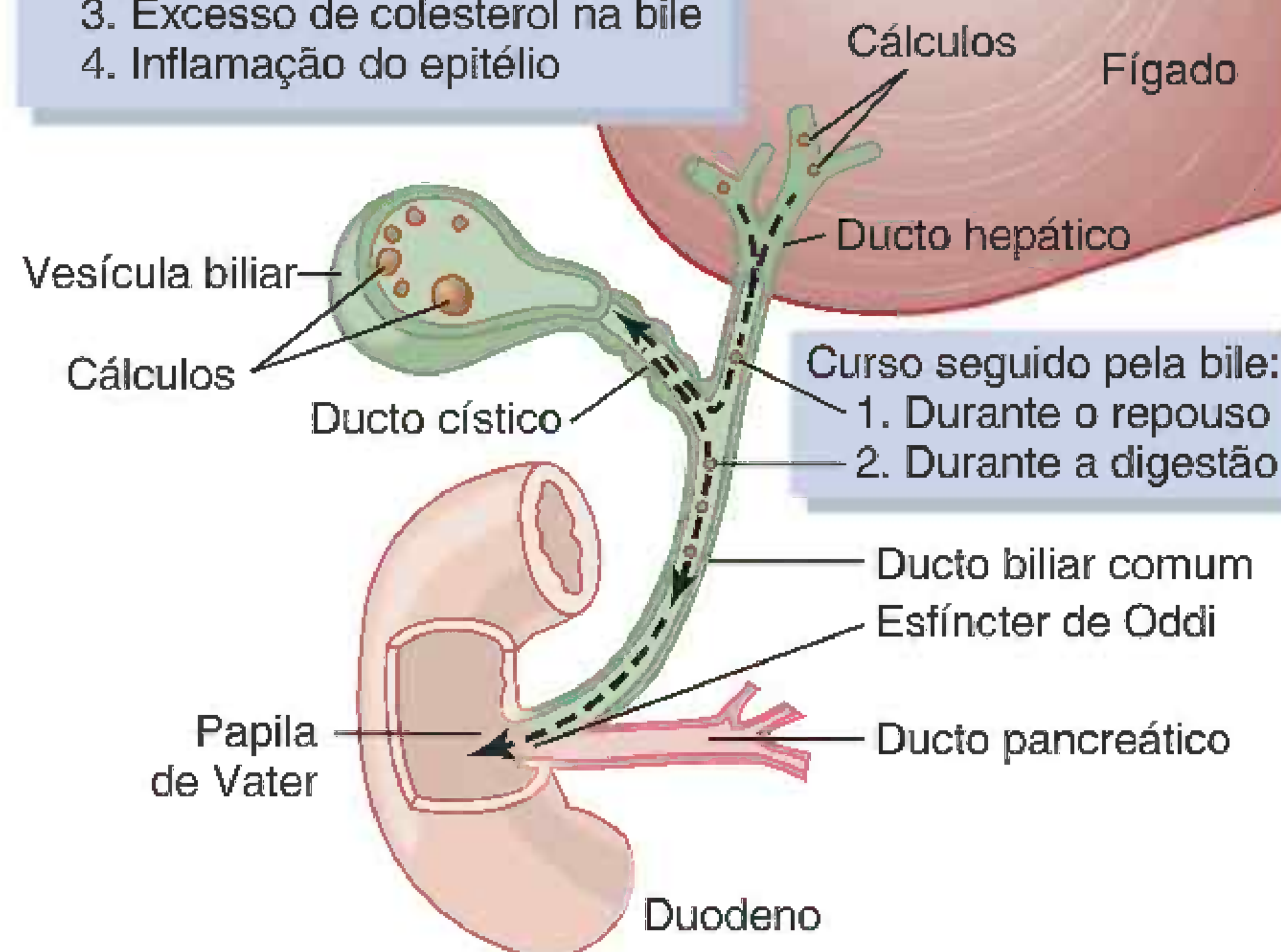



**Figura 64-12** Formação de cálculos biliares.

## Secreções do Intestino Delgado

### Secreção de Muco pelas Glândulas de Brunner no Duodeno

Grande número de glândulas mucosas compostas, denominadas *glândulas de Brunner*, se localiza na parede dos primeiros centímetros de duodeno, especialmente entre o piloro do estômago e a papila de Vater, onde a secreção pancreática e a bile desembocam no duodeno. Essas glândulas secretam grande quantidade de muco alcalino em resposta a (1) estímulos táteis ou irritativos na mucosa duodenal; (2) estimulação vagal, que causa maior secreção das glândulas de Brunner, concomitantemente ao aumento da secreção gástrica; e (3) hormônios gastrointestinais, especialmente a *secretina.*

A função do muco secretado pelas glândulas de Brunner é a de proteger a parede duodenal da digestão pelo suco gástrico, muito ácido. Além disso, o muco contém íons bicarbonato, que se somam aos íons bicarbonato da secreção pancreática e da bile hepática, na neutralização do ácido clorídrico que entra no duodeno vindo do estômago.

As glândulas de Brunner são inibidas por estimulação simpática; por isso, é provável que essa estimulação, em pessoas tensas, deixe o bulbo duodenal desprotegido, e, talvez, seja um dos fatores que fazem com que essa área

do trato gastrointestinal seja o local de úlceras pépticas, em cerca de 50% dos pacientes.

### Secreção de Sucos Digestivos Intestinais pelas Criptas de Lieberkühn

Na superfície do intestino delgado, existem depressões denominadas *criptas de Lieberkühn*, uma das quais é ilustrada na Figura 64-13. Essas criptas ficam entre as vilosidades intestinais. As superfícies das criptas e das vilosidades são cobertas por epitélio composto de dois tipos de células: (1) número moderado de *células caliciformes*, que secretam *muco* que lubrifica e protege as superfícies intestinais, e (2) grande número de *enterócitos*, que, nas criptas, secretam grandes quantidades de água e eletrólitos e, sobre as superfícies das vilosidades adjacentes, absorvem água, eletrólitos e produtos finais da digestão.

As secreções intestinais são formadas pelos enterócitos das criptas, com intensidade de, aproximadamente, 1.800 mL/dia. Essas secreções são semelhantes ao líquido extracelular e têm pH ligeiramente alcalino, na faixa de 7,5 a 8,0. As secreções são também, rapidamente, reabsorvidas pelas vilosidades. Esse fluxo de líquido das criptas para as vilosidades proporciona veículo aquoso para a absorção de substâncias do quimo, em contato com as vilosidades. Assim, a função primária do intestino delgado é a de absorver nutrientes e seus produtos digestivos para o sangue.

**Mecanismo de Secreção de Líquido Aquoso.** O mecanismo exato que controla a intensa secreção de líquido aquoso, pelas criptas de Lieberkühn, ainda não é conhecido, mas acredita-se que envolva pelo menos dois processos ativos de secreção: (1) secreção ativa de íons cloreto nas criptas e (2) secreção ativa de íons bicarbonato. A secreção de ambos esses íons gera diferença de potencial elétrico de íons sódio, com carga positiva, através da membrana e para o líquido secretado. Finalmente, todos esses íons, em conjunto, causam o fluxo osmótico de água.

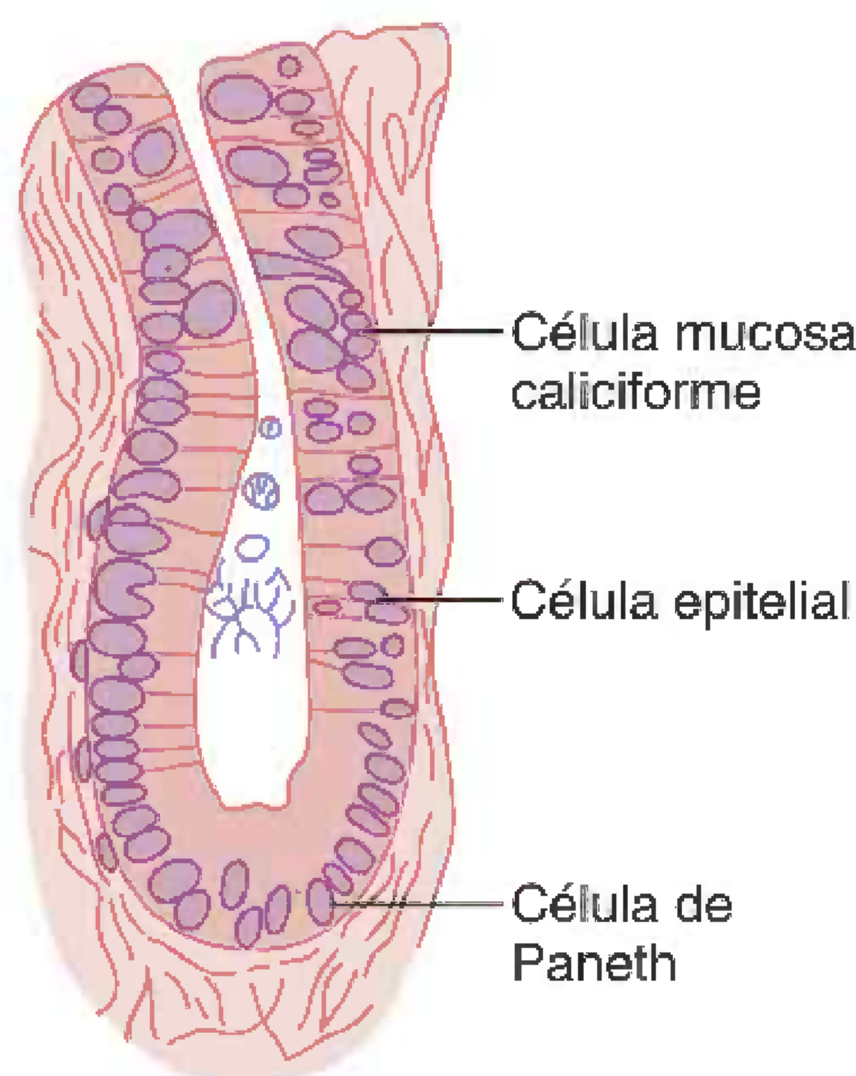



**Figura 64-13** *Cripta de Lieberkühn*, encontrada em todas as partes do intestino delgado, entre as vilosidades que secretam líquido extracelular quase puro.

**Enzimas Digestivas na Secreção do Intestino Delgado.** As secreções do intestino delgado, coletadas sem fragmentos celulares, não contêm quase nenhuma enzima. Os enterócitos da mucosa, especialmente os que recobrem as vilosidades, contêm, de fato, enzimas digestivas que digerem substâncias alimentares específicas *enquanto eles estão sendo absorvidos* através do epitélio. Estas enzimas são: (1) diversas *peptidases* para a hidrólise de pequenos peptídeos a aminoácidos; (2) quatro enzimas — *sucrase, maltase, isomaltase* e *lactase* — para hidrólise de dissacarídeos a monossacarídeos; e (3) pequenas quantidades de *lipase intestinal* para clivagem das gorduras neutras em glicerol e ácidos graxos.

As células epiteliais mais profundas nas criptas de Lieberkühn passam por mitose contínua, e novas células migram da base das criptas, em direção às pontas das vilosidades, reconstituindo o epitélio dos vilos e, também, formando novas enzimas digestivas. À medida que as células dos vilos envelhecem, acabam por se desprender nas secreções intestinais. O ciclo de vida de uma célula epitelial intestinal é de cerca de 5 dias. Esse rápido crescimento de novas células permite, ainda, o pronto reparo das escoriações que ocorrem na mucosa.

### Regulação da Secreção do Intestino Delgado — Estímulos Locais

Os mais importantes processos de regulação da secreção do intestino delgado são reflexos nervosos entéricos locais, em especial reflexos desencadeados por estímulos táteis ou irritantes do quimo sobre os intestinos.

## Secreção de Muco pelo Intestino Grosso

**Secreção de Muco.** A mucosa do intestino grosso, como a do intestino delgado, tem muitas criptas de Lieberkühn; entretanto, ao contrário do intestino delgado, não existem vilos. As células epiteliais quase não secretam qualquer enzima. Ao contrário, elas são células mucosas que secretam, apenas, muco. A secreção preponderante no intestino grosso é *muco*. Esse muco contém quantidade moderada de íons bicarbonato, secretados por algumas células epiteliais não secretoras de muco. A secreção de muco é regulada, principalmente, pela estimulação tátil direta das células epiteliais que revestem o intestino grosso e por reflexos nervosos locais que estimulam as células mucosas nas criptas de Lieberkühn.

A estimulação dos *nervos pélvicos* que emergem da medula espinal e que transportam a *inervação parassimpática* para a metade a dois terços distais do intestino grosso também pode causar aumento considerável da secreção de muco, associada ao aumento na motilidade peristáltica do cólon, como discutido no Capítulo 63.

Durante a estimulação parassimpática intensa, muitas vezes causada por distúrbios emocionais, tanto muco pode, ocasionalmente, ser secretado pelo intestino grosso que a pessoa tem movimentos intestinais a curtos perío-

dos, como a cada 30 minutos; o muco, nessas circunstâncias, contém pouco ou nenhum material fecal, variando em sua consistência e aparência.

O muco no intestino grosso protege a parede intestinal contra escoriações, mas, além disso, proporciona meio adesivo para o material fecal. Ademais, protege a parede intestinal da intensa atividade bacteriana que ocorre nas fezes, e, finalmente, o muco, com pH alcalino (pH de 8,0 por conter bicarbonato de sódio), constitui a barreira para impedir que os ácidos formados, nas fezes, ataquem a parede intestinal.

**Diarreia Causada por Secreção Excessiva de Água e Eletrólitos em Resposta à Irritação.** Sempre que um segmento do intestino grosso fica intensamente irritado, como ocorre na presença de infecção bacteriana, na *enterite*, a mucosa secreta quantidade de água e eletrólitos além do muco alcalino e viscoso normal. Isso serve para diluir os fatores irritantes e causar o movimento rápido das fezes, na direção do ânus. O resultado é a *diarreia*, com perda de grande quantidade de água e eletrólitos. Contudo, a diarreia também elimina os fatores irritativos, promovendo a recuperação mais rápida da doença.

## Referências


Allen A, Flemström G: Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin, *Am J Physiol Cell Physiol* 288:C1, 2005.

Barrett KE: New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function, *Adv Physiol Educ* 32:25, 2008.

Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects, *Annu Rev Physiol* 62:535, 2000.

Chen D, Aihara T, Zhao CM, Håkanson R, Okabe S: Differentiation of the gastric mucosa. I. Role of histamine in control of function and integrity of oxyntic mucosa: understanding gastric physiology through disruption of targeted genes, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G539, 2006.

Dockray GJ: Cholecystokinin and gut-brain signalling, *Regul Pept* 155:6, 2009.

Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T: The gastrins: their production and biological activities, *Annu Rev Physiol* 63:119, 2001.

Flemstrom G, Isenberg JI: Gastroduodenal mucosal alkaline secretion and mucosal protection, *News Physiol Sci* 16:23, 2001.

Flemström G, Sjöblom M: Epithelial cells and their neighbors. II. New perspectives on efferent signaling between brain, neuroendocrine cells, and gut epithelial cells, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 289:G377, 2005.

Heitzmann D, Warth R: Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia, *Physiol Rev* 88:1119, 2008.

Hocker M: Molecular mechanisms of gastrin-dependent gene regulation, *Ann N Y Acad Sci* 1014:97, 2004.

Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, Ren S, Gil G, Dent P: Bile acids as regulatory molecules, *J Lipid Res* 50:1509, 2009.

Jain RN, Samuelson LC: Differentiation of the gastric mucosa. II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G762, 2006.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside, *Gastroenterology* 135:41, 2008.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation, *Physiol Rev* 89:147, 2009.

Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, et al: Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis, *Hepatology* 47:2112, 2008.

Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G: Cholesterol gallstone disease, *Lancet* 368:230, 2006.

Russell DW: Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism, *J Lipid Res* 50(Suppl):S120, 2009.

Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation, *Physiol Rev* 83:633, 2003.

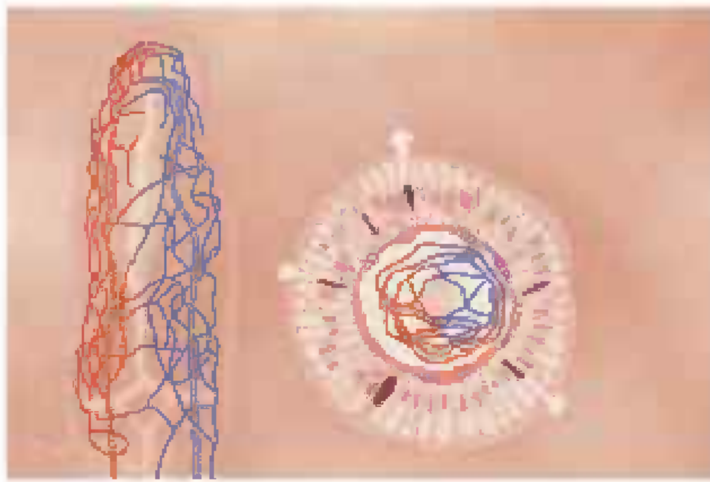
Wallace JL: Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 88:1547, 2008.

Williams JA, Chen X, Sabbatini ME: Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E405, 2009.

Zanner R, Gratzl M, Prinz C: Circle of life of secretory vesicles in gastric enterochromaffin-like cells, *Ann N Y Acad Sci* 971:389, 2002.

CAPÍTULO 65

# Digestão e Absorção no Trato Gastrointestinal



Os principais alimentos que sustentam a vida do corpo (com exceção de pequenas quantidades de substâncias como vitaminas e sais minerais) podem ser classificados como *carboidratos*, *gorduras* e *proteínas*. Em termos gerais, esses alimentos não podem ser absorvidos, em suas formas naturais, através da mucosa gastrointestinal e, por esta razão, são inúteis como nutrientes, sem digestão preliminar. Assim, este capítulo discute, primeiro, os processos pelos quais carboidratos, gorduras e proteínas são digeridos a compostos que podem ser absorvidos e, segundo, os mecanismos pelos quais os produtos finais da digestão, bem como água, eletrólitos e outras substâncias, são absorvidos.

## Digestão de Diversos Alimentos por Hidrólise

**Hidrólise de Carboidratos.** Quase todos os carboidratos da dieta são grandes *polissacarídeos* ou *dissacarídeos*, que são combinações de *monossacarídeos*, ligados uns aos outros por *condensação*. Isso significa que um íon hidrogênio ($H^+$) foi removido de um dos monossacarídeos, e um íon hidroxila (–OH) foi removido do outro. Os dois monossacarídeos se combinam, então, nos locais de remoção, e os íons hidrogênio e hidroxila se combinam para formar água ($H_2O$).

Quando os carboidratos são digeridos, o processo descrito acima é invertido, e os carboidratos são convertidos a monossacarídeos. Enzimas específicas, nos sucos digestivos do trato gastrointestinal, catalisam a reintrodução dos íons hidrogênio e hidroxila, obtidos da água, nos polissacarídeos e, assim, separam os monossacarídeos. Esse processo, denominado *hidrólise*, é o seguinte (no qual R´´-R´ é um dissacarídeo):



$$R''\text{-}R' + H_2O \xrightarrow[\text{digestiva}]{\text{enzima}} R''OH + R'H$$

**Hidrólise de Gorduras.** Quase todas as gorduras da dieta consistem em triglicerídeos (gorduras neutras) formados por três moléculas de *ácidos graxos* condensadas com uma só molécula de *glicerol*. Durante a condensação, três moléculas de água são removidas.

A digestão dos triglicerídeos consiste no processo inverso: as enzimas digestivas de gorduras reinserem três moléculas de água na molécula de triglicerídeo e, assim, separam as moléculas de ácido graxo do glicerol. Aí, mais uma vez, o processo digestivo consiste em *hidrólise*.

**Hidrólise de Proteínas.** As proteínas são formadas por múltiplos *aminoácidos* que se ligam por *ligações peptídicas*. Em cada ligação, íon hidroxila foi removido de um aminoácido e íon hidrogênio foi removido do outro; assim, os aminoácidos sucessivos, na cadeia de proteína, se ligam, também, por condensação e a digestão se dá por efeito inverso: hidrólise. Ou seja, as enzimas proteolíticas inserem, de novo, íons hidrogênio e hidroxila, das moléculas de água, nas moléculas de proteína, para clivá-las em seus aminoácidos constituintes.

Por conseguinte, a química da digestão é simples porque, no caso dos três tipos principais de alimentos, o mesmo processo básico de *hidrólise* está envolvido. A única diferença é encontrada nos tipos de enzimas necessárias para promover as reações de hidrólise para cada tipo de alimento.

Todas as enzimas digestivas são proteínas. Sua secreção, por diferentes glândulas gastrointestinais, foi discutida no Capítulo 64.

### Digestão dos Carboidratos

**Carboidratos da Dieta Alimentar.** Existem apenas três fontes principais de carboidratos na dieta humana normal. *Sacarose*, dissacarídeo popularmente conhecido como açúcar de cana; *lactose*, dissacarídeo encontrado no leite; e *amidos*, grandes polissacarídeos presentes em quase todos os alimentos de origem não animal, particularmente nas batatas e nos diferentes tipos de grãos. Outros carboidratos, ingeridos em menor quantidade, são *amilose, glicogênio, álcool, ácido lático, ácido pirúvico, pectinas, dextrinas* e quantidades, ainda menores, de *derivados de carboidratos da carne*.

A dieta contém, ainda, grande quantidade de celulose que é carboidrato. Entretanto, nenhuma enzima capaz

de hidrolisar a celulose é secretada no trato digestivo humano. Consequentemente, a celulose não pode ser considerada alimento para os seres humanos.

**Digestão de Carboidratos na Boca e no Estômago.** Quando o alimento é mastigado, ele se mistura com a saliva, contendo a enzima digestiva *ptialina* (uma α-amilase), secretada, em sua maior parte, pelas glândulas parótidas. Essa enzima hidrolisa o amido no dissacarídeo *maltose* e em outros pequenos polímeros de glicose, contendo três a nove moléculas de glicose, como mostrado na Figura 65-1. O alimento, porém, permanece na boca, apenas, por curto período de tempo, de modo que não mais do que 5% dos amidos terão sido hidrolisados, até a deglutição do alimento.

Entretanto, a digestão do amido, por vezes, continua no corpo e no fundo do estômago por até 1 hora, antes do alimento ser misturado às secreções gástricas. Então, a atividade da amilase salivar é bloqueada pelo ácido das secreções gástricas, já que a amilase é, essencialmente, inativa como enzima, quando o pH do meio cai abaixo de 4,0. Contudo, em média, antes do alimento e da saliva estarem completamente misturados com as secreções gástricas, até 30% a 40% dos amidos terão sido hidrolisados para formar *maltose*.

## Digestão de Carboidratos no Intestino Delgado

**Digestão por Amilase Pancreática.** A secreção pancreática, como a saliva, contém grande quantidade de α-amilase, que é quase idêntica, em termos de função, à α-amilase da saliva, mas muitas vezes mais potente. Portanto, 15 a 30 minutos depois do quimo ser transferido do estômago para o duodeno e se misturar com o suco pancreático, praticamente todos os carboidratos terão sido digeridos.

Em geral, os carboidratos são, quase totalmente, convertidos em *maltose* e/ou *outros pequenos polímeros de glicose*, antes de passar além do duodeno ou do jejuno superior.

**Hidrólise de Dissacarídeos e de Pequenos Polímeros de Glicose em Monossacarídeos por Enzimas do Epitélio Intestinal.** Os enterócitos que revestem as vilosidades do intestino delgado contêm quatro enzimas (*lactase, sacarose, maltase* e *α-dextrinase*), que são capazes de clivar os dissacarídeos lactose, sacarose e maltose, mais outros pequenos polímeros de glicose, nos seus monossacarídeos constituintes. Essas enzimas ficam localizadas *nos enterócitos* que forram *a borda em escova das microvilosidades intestinais*, de maneira que os dissacarídeos são digeridos, quando entram em contato com esses enterócitos.

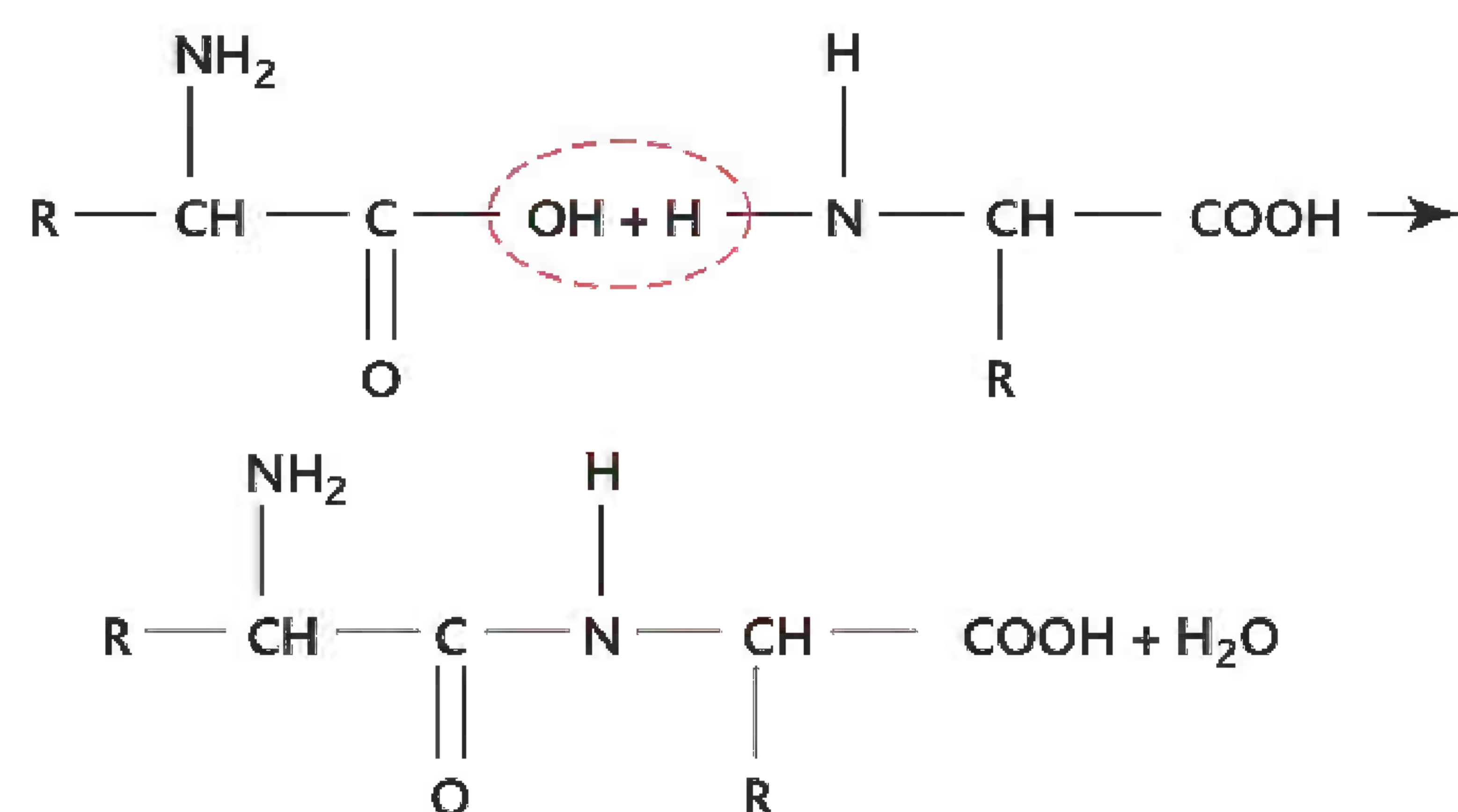
A lactose se divide em molécula de *galactose* e em molécula de *glicose*. A sacarose se divide em molécula de *frutose* e molécula de *glicose*. A maltose e outros polímeros pequenos de glicose se dividem em *múltiplas moléculas de glicose*. Assim, os produtos finais da digestão dos carboidratos são todos monossacarídeos hidrossolúveis absorvidos imediatamente para o sangue porta.

Na dieta comum, contendo muito mais amidos do que todos os outros carboidratos combinados, a glicose representa mais de 80% dos produtos finais da digestão de carboidratos, enquanto a fração de galactose ou frutose raramente ultrapassa 10%.

As principais etapas da digestão de carboidratos estão resumidas na Figura 65-1.

## Digestão de Proteínas

**Proteínas da Dieta.** As proteínas da dieta são, em termos químicos, cadeias de aminoácidos conectadas por *ligações peptídicas*. A ligação peptídica é a seguinte:




As características de cada proteína são determinadas pelos tipos de aminoácidos que a compõem e pelas sequências desses aminoácidos. As características físicas e químicas das diferentes proteínas nos tecidos humanos são discutidas no Capítulo 69.

**Digestão das Proteínas no Estômago.** *Pepsina*, a importante enzima péptica do estômago, é mais ativa em pH de 2,0 a 3,0 e é inativa em pH acima de 5,0. Consequentemente, para que essa enzima tenha ação digestiva

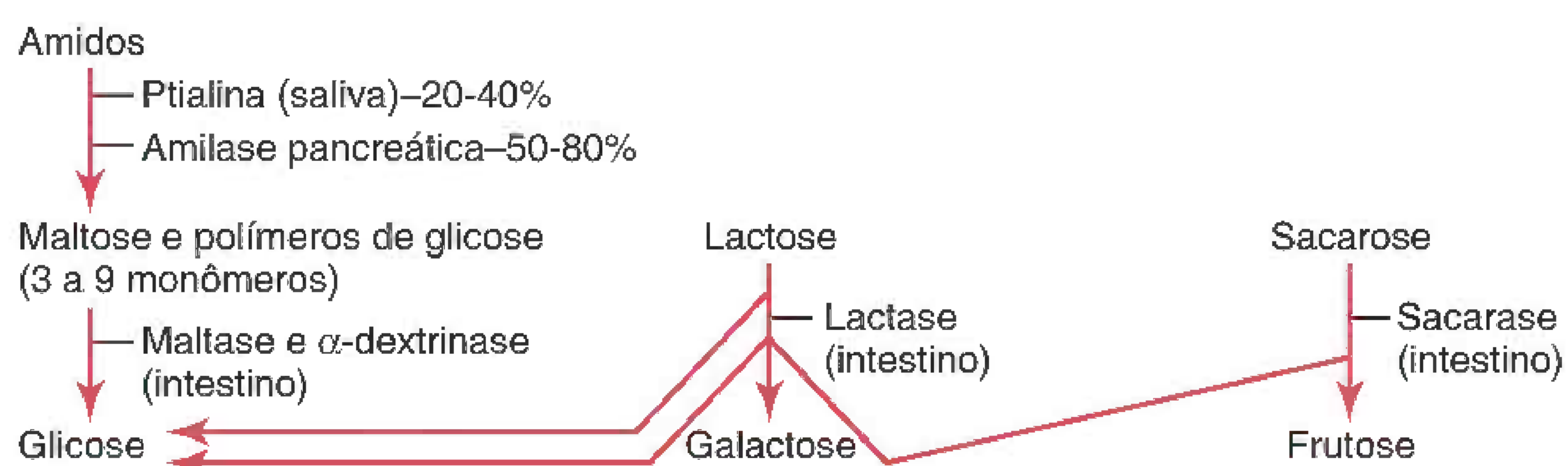



**Figura 65-1** Digestão de carboidratos.

sobre a proteína, os sucos gástricos precisam ser ácidos. Como explicado no Capítulo 64, as glândulas gástricas secretam grande quantidade de ácido clorídrico. Esse ácido clorídrico é secretado pelas células parietais (oxínticas) nas glândulas a pH em torno de 0,8, até se misturar ao conteúdo gástrico e às secreções das células glandulares não oxínticas do estômago; o pH da mistura fica, então, entre 2,0 e 3,0, faixa favorável à atividade da pepsina.

Um dos aspectos importantes da digestão pela pepsina é a sua capacidade de digerir a proteína *colágeno*, proteína de tipo albuminoide, pouco afetada por outras enzimas digestivas. O colágeno é constituinte significativo do tecido conjuntivo celular das carnes; portanto, para que outras enzimas do trato digestivo digiram outras proteínas das carnes, é preciso, primeiro, que as fibras de colágeno sejam digeridas. Consequentemente, em pessoas que não produzem pepsina nos sucos gástricos, a carne ingerida é menos processada por outras enzimas digestivas e, portanto, pode ser mal digerida.

Como mostrado na Figura 65-2, a pepsina apenas inicia o processo de digestão das proteínas, usualmente promovendo 10% a 20% da digestão total das proteínas, para convertê-las a proteoses, peptonas e outros polipeptídeos. A clivagem das proteínas ocorre como resultado da hidrólise, nas ligações peptídicas entre os aminoácidos.

**A Maior Parte da Digestão de Proteínas Resulta da Ação das Enzimas Proteolíticas Pancreáticas.** Grande parte da digestão das proteínas ocorre no intestino delgado superior, duodeno e jejuno, sob a influência de enzimas proteolíticas da secreção pancreática. Imediatamente ao entrar no intestino delgado, provenientes do estômago, os produtos da degradação parcial das proteínas são atacados pelas principais enzimas proteolíticas pancreáticas: *tripsina, quimotripsina, carboxipolipeptidase* e *proelastase*, como mostrado na Figura 65-2.

Tanto a tripsina como a quimotripsina clivam as moléculas de proteína em pequenos polipeptídeos; a carboxipolipeptidase, então, libera aminoácidos individuais dos terminais carboxila dos polipeptídeos. A *proelastase*, por sua vez, é convertida em *elastase* que, então, digere as fibras de elastina, abundantes em carnes.

Apenas pequena porcentagem das proteínas é digerida completamente, até seus aminoácidos constituintes pelos sucos pancreáticos. A maioria é digerida até dipeptídeos e tripeptídeos.

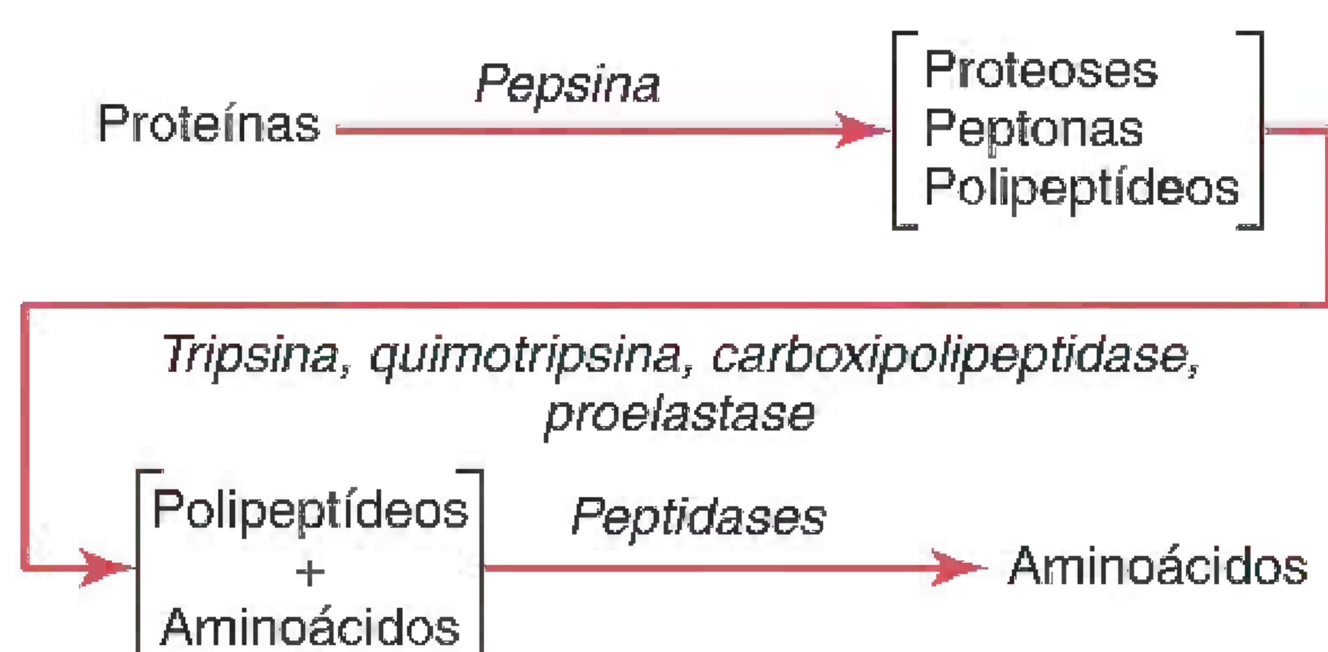



**Figura 65-2** Digestão de proteínas.

**Digestão de Peptídeos por Peptidases nos Enterócitos Que Revestem as Vilosidades do Intestino Delgado.** O último estágio na digestão das proteínas, no lúmen intestinal, é feito pelos enterócitos que revestem as vilosidades do intestino delgado, especialmente no duodeno e no jejuno. Essas células apresentam *borda em escova*, que consiste em centenas de *microvilosidades* que se projetam da superfície de cada célula. Nas membranas de cada uma dessas microvilosidades encontram-se múltiplas *peptidases* que se projetam, através das membranas, para o exterior, onde entram em contato com os líquidos intestinais.

Dois tipos de peptidases são especialmente importantes, *aminopolipeptidase* e diversas *dipeptidases*. Elas continuam a hidrólise dos maiores polipeptídeos remanescentes em tripeptídeos e dipeptídeos e de uns poucos aminoácidos. Aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos são facilmente transportados através da membrana microvilar para o interior do enterócito.

Finalmente, no citosol do enterócito, existem várias outras peptidases específicas para os tipos de aminoácidos que ainda não foram hidrolisados. Em minutos, praticamente todos os últimos dipeptídeos e tripeptídeos são digeridos a aminoácidos; estes, então, são transferidos para o sangue.

Mais de 99% dos produtos finais da digestão das proteínas absorvidas são aminoácidos; raramente, peptídeos e, ainda mais raramente, proteínas inteiras são absorvidas. Mesmo essas raríssimas moléculas de proteínas absorvidas inteiras podem, por vezes, causar sérios distúrbios alérgicos ou imunológicos, como discutido no Capítulo 34.

## Digestão de Gorduras

**Gorduras na Dieta.** As gorduras mais abundantes da dieta são as gorduras neutras, também conhecidas como *triglicerídeos*; estes são formados por glicerol esterificado com três moléculas de ácidos graxos, como mostra a Figura 65-3. A gordura neutra é um dos principais constituintes dos alimentos de origem animal, mas muito mais rara nos alimentos de origem vegetal.

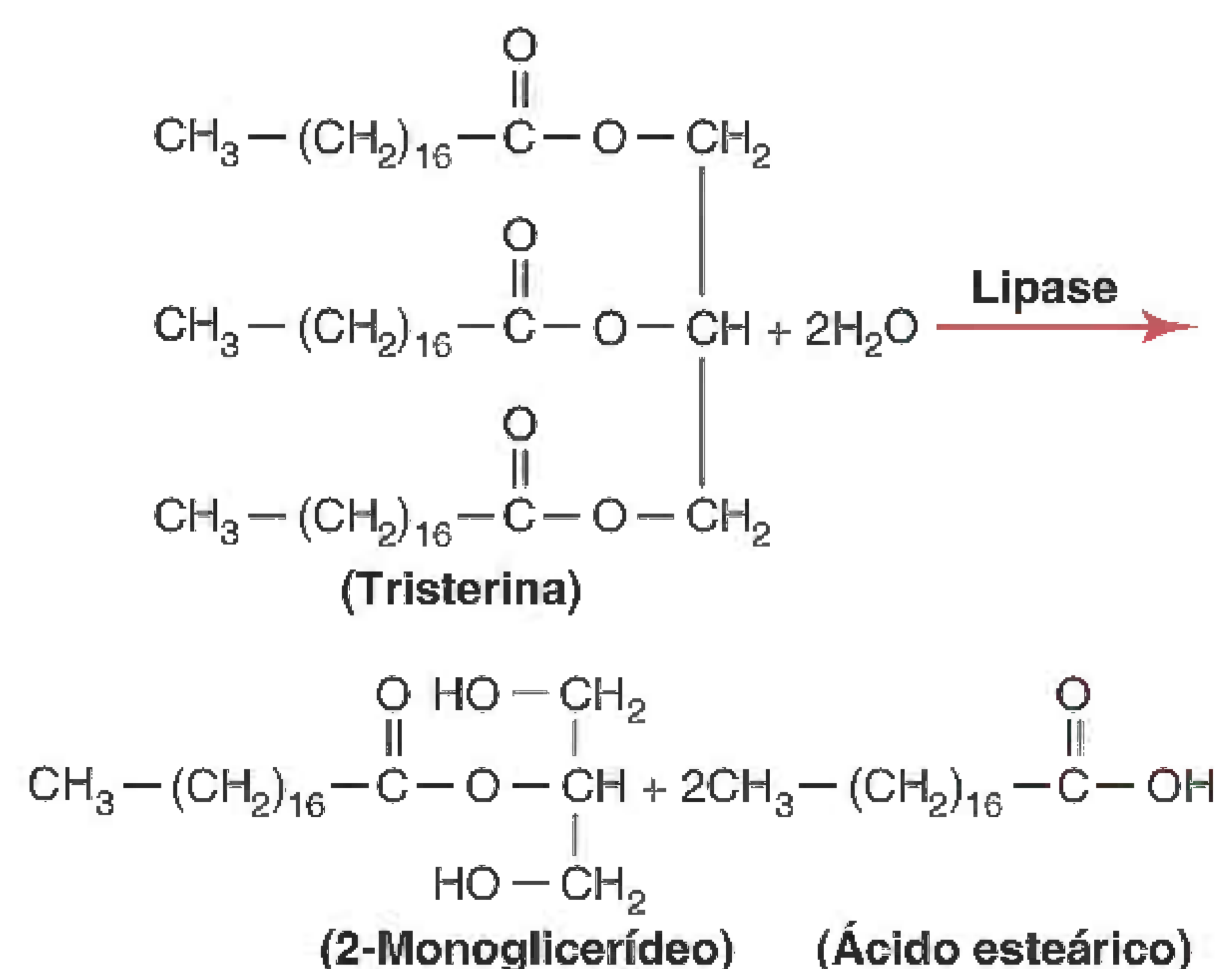



**Figura 65-3** Hidrólise da gordura neutra catalisada por lipase.

Na dieta usual existem também quantidades pequenas de fosfolipídios, colesterol e ésteres de colesterol. Os fosfolipídios e os ésteres de colesterol contêm ácidos graxos e, portanto, podem ser considerados gorduras. O colesterol, no entanto, é um composto esterol que não contém ácido graxo, mas exibe algumas das características químicas e físicas das gorduras; além disso, é derivado das gorduras e metabolizado como elas. Portanto, o colesterol é considerado, do ponto de vista dietético, gordura.

**Digestão de Gorduras no Intestino.** Pequena quantidade de triglicerídeos é digerida *no estômago* pela *lipase lingual* secretada pelas glândulas linguais na boca e deglutida com a saliva. Essa digestão é menor que 10% e, em geral, sem importância. Essencialmente, toda a digestão das gorduras ocorre no intestino delgado, conforme descrito a seguir.

**A Primeira Etapa na Digestão da Gordura por Ácidos Biliares e Lecitina.** A primeira etapa, na digestão de gorduras, é a quebra física dos glóbulos de gordura em partículas pequenas, de maneira que as enzimas digestivas hidrossolúveis possam agir nas superfícies das partículas. Esse processo é denominado *emulsificação da gordura* e começa pela agitação no estômago que mistura a gordura com os produtos da secreção gástrica.

Então, a maior parte da emulsificação ocorre no duodeno, sob a influência da *bile*, secreção do fígado que não contém enzimas digestivas. Porém, a bile contém grande quantidade de *sais biliares*, assim como o fosfolipídeo *lecitina*. Ambos, *mas especialmente a lecitina*, são extremamente importantes para a emulsificação da gordura. As porções polares (os pontos onde ocorre a ionização na água) dos sais biliares e das moléculas de lecitina são muito solúveis em água, enquanto quase todas as porções remanescentes de suas moléculas são muito solúveis em gordura. No entanto, as porções solúveis em gordura dessas secreções hepáticas se dissolvem na camada superficial dos glóbulos gordurosos, com as porções polares projetadas. As projeções polares, por sua vez, são solúveis nos líquidos aquosos circundantes, o que diminui, consideravelmente, a tensão interfacial da gordura e também a torna solúvel.

Quando a tensão interfacial do glóbulo do fluido imiscível é baixa, esse fluido imiscível, sob agitação, pode ser dividido em pequenas partículas, muito mais facilmente do que pode quando a tensão interfacial é grande. Consequentemente, a principal função majoritária dos sais biliares e da lecitina, especialmente da lecitina na bile, é tornar os glóbulos gordurosos rapidamente fragmentáveis, sob agitação com água, no intestino delgado. Essa ação é igual àquela que muitos detergentes que são largamente usados em limpadores domésticos para a remoção de gordura.

Com a redução do diâmetro dos glóbulos de gordura, a área superficial total aumenta bastante. Na medida em que os diâmetros médios das partículas de gordura no intestino, após a emulsificação, são inferiores a 1 micrômetro, isso representa um aumento de até 1.000 vezes da área superficial total da fase lipídica.

As enzimas lipases são compostos hidrossolúveis e podem atacar os glóbulos de gordura apenas em suas superfícies. Consequentemente, essa função detergente dos sais biliares e da lecitina é muito importante para a digestão das gorduras.

**Os Triglicerídeos São Digeridos pela Lipase Pancreática.** A enzima mais importante para a digestão dos triglicerídeos é a *lipase pancreática*, presente em enorme quantidade no suco pancreático, suficiente para digerir em 1 minuto todos os triglicerídeos. Os enterócitos do intestino delgado contêm outra lipase adicional, conhecida como *lipase entérica*, mas esta não é normalmente necessária.

**Os Produtos Finais da Digestão de Gordura São Ácidos Graxos Livres.** Grande parte dos triglicerídeos, na dieta, é hidrolisada pela lipase pancreática em *ácidos graxos livres* e *2-monoglicerídeos*, como mostra a Figura 65-4.

**Os Sais Biliares Formam Micelas Que Aceleram a Digestão de Gorduras.** A hidrólise dos triglicerídeos é reação muito reversível; por conseguinte, o acúmulo de monoglicerídeos e de ácidos graxos livres na vizinhança do que está sendo digerido impede a continuação da digestão. Os sais biliares têm o importante papel adicional de remover os monoglicerídeos e os ácidos graxos das adjacências das partículas em digestão, quase tão rapidamente quanto esses produtos da digestão são formados. Isso ocorre do modo seguinte.

Os sais biliares, quando em concentração elevada o suficiente na água, tendem a formar *micelas*, que são agregados cilíndricos com 3 a 6 nanômetros de diâmetro, compostos por 20 a 40 moléculas de sais biliares. As micelas se desenvolvem porque cada molécula de sal biliar é composta por núcleo esterol, muito lipossolúvel e grupo polar muito hidrossolúvel. O núcleo esterol envolve os produtos da digestão das gorduras, formando pequeno glóbulo de gordura, no meio da micela resultante, com os grupos polares dos sais biliares se projetando para fora, para cobrir a superfície da micela. Como esses grupos polares têm cargas negativas, eles permitem que todo o glóbulo de micela se dissolva na água dos líquidos digestivos e permaneça em solução estável até a absorção da gordura.

As micelas de sais biliares também são meios de transporte carreando monoglicerídeos e ácidos graxos, ambos seriam, de outra maneira, relativamente insolúveis na borda em escova das células epiteliais intestinais. Esses

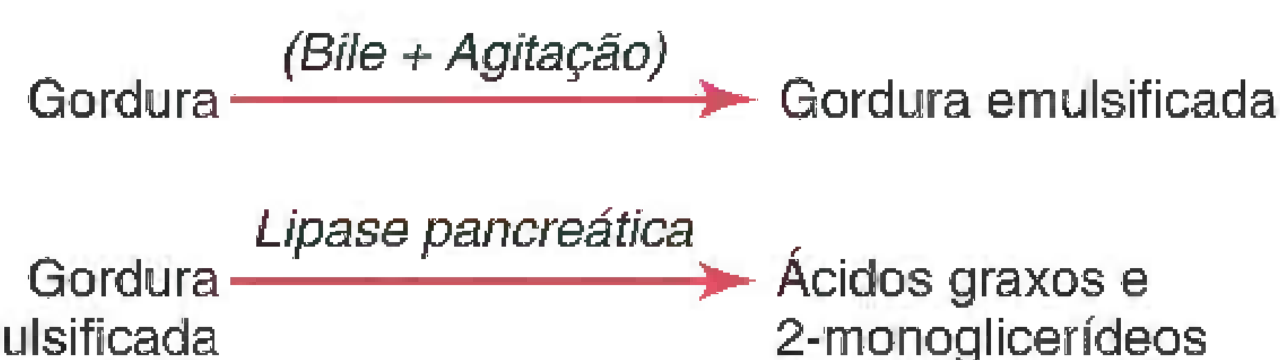



**Figura 65-4** Digestão de gorduras.

monoglicerídeos e ácidos graxos são absorvidos pelo sangue, como discutiremos adiante. As micelas, livres dos produtos da digestão, voltam ao quimo para serem usadas nesse processo de transporte.

**Digestão dos Ésteres de Colesterol e dos Fosfolipídios.** Grande parte do colesterol na dieta está sob a forma de ésteres de colesterol, combinações de colesterol livre e uma molécula de ácido graxo. Os fosfolipídios também contêm ácidos graxos nas suas moléculas. Tanto os ésteres de colesterol como os fosfolipídios são hidrolisados por duas outras lipases na secreção pancreática, que liberam ácidos graxos — a enzima *hidrolase de éster de colesterol*, que hidrolisa o éster de colesterol e a *fosfolipase $A_2$*, que hidrolisa fosfolipídios.

As micelas dos sais biliares têm o mesmo papel no "carreamento" dos produtos da digestão de ésteres de colesterol e de fosfolipídios, que têm no "carreamento" de monoglicerídeos e ácidos graxos livres. Na verdade, essencialmente, nenhum colesterol é absorvido sem as micelas.

## Princípios Básicos da Absorção Gastrointestinal

Sugerimos que o leitor revise os princípios básicos do transporte de substâncias através das membranas celulares, discutidos, em detalhes, no Capítulo 4. Os parágrafos a seguir apresentam aplicações especializadas desses processos de transporte na absorção gastrointestinal.

### Bases Anatômicas da Absorção

A quantidade total de líquido que deve ser absorvida a cada dia pelos intestinos é igual ao volume ingerido (cerca de 1,5 litro) mais o volume secretado nas diversas secreções gastrointestinais (cerca de 7 litros). Isso representa total de 8 a 9 litros. Todo esse montante, menos cerca de 1,5 litro, é absorvido no intestino delgado. O que sobra, 1,5 litro, passa através da válvula ileocecal para o cólon todos os dias.

O estômago é área de pouca absorção, no trato gastrointestinal, já que não tem as vilosidades típicas da membrana absortiva, e, também, porque as junções estreitas entre as células epiteliais têm baixa permeabilidade. Apenas algumas poucas substâncias, muito lipossolúveis, tais como o álcool e alguns fármacos, como a aspirina, são absorvidas em pequenas quantidades.

**As Pregas de Kerckring, Vilosidades e Microvilosidades Aumentam a Área de Absorção da Mucosa por Quase 1.000 Vezes.** A Figura 65-5 mostra a superfície absortiva da mucosa do intestino delgado, com várias pregas denominadas *válvulas coniventes* (ou *pregas de Kerckring*), que aumentam a área da superfície da mucosa absortiva por cerca de três vezes. Essas pregas se estendem circularmente ao redor de grande parte do intestino, e são especialmente bem desenvolvidas no duodeno e no jejuno, onde, em geral, se projetam por até 8 milímetros no lúmen.

Também localizadas na superfície epitelial por toda a extensão do intestino delgado até a válvula ileocecal, existem milhões de pequenas *vilosidades*, com cerca de 1 milímetro de altura, como mostrado nas superfícies das válvulas coniventes, na Figura 65-5, e em detalhe na Figura 65-6. As vilosidades ficam tão próximas umas das outras, no intestino delgado superior, que chegam a fazer contato entre si, mas sua distribuição é menos profusa no intestino delgado distal. A presença de vilosidades, na superfície mucosa, aumenta a área absortiva total por mais 10 vezes.

Por fim, cada célula epitelial intestinal, nas vilosidades, é caracterizada por *borda em escova*, consistindo em até 1.000 *microvilosidades* com 1 micrômetro de comprimento e 0,1 micrômetro de diâmetro, projetando-se para o lúmen intestinal; essas microvilosidades são mostradas na fotomicrografia eletrônica da Figura 65-7. Isso aumenta a área superficial exposta aos materiais intestinais por pelo menos mais de 20 vezes.

Assim, a combinação das pregas de Kerckring, vilosidades e microvilosidades aumentam a área absortiva total da mucosa por, talvez, 1.000 vezes, perfazendo imensa área total de 250 metros quadrados ou mais para o intestino delgado — aproximadamente, a área de uma quadra de tênis.

A Figura 65-6*A* mostra, em corte longitudinal, a organização geral da vilosidade, enfatizando (1) a disposição vantajosa do sistema vascular para absorver líquido e material dissolvido para o sangue porta e (2) a disposição dos vasos linfáticos, *"lactíferos centrais"* para absorção para a linfa. A Figura 65-6*B* mostra corte transversal da vilosidade, e a Figura 65-7 mostra muitas *vesículas pinocitóticas* pequenas que se formaram por invaginações da membrana dos enterócitos e contêm soluções absorvidas. Pequenas quantidades de substâncias são absorvidas por esse processo de *pinocitose*.

Estendendo-se desde o citoplasma da célula epitelial até as microvilosidades da borda em escova, existem filamen-

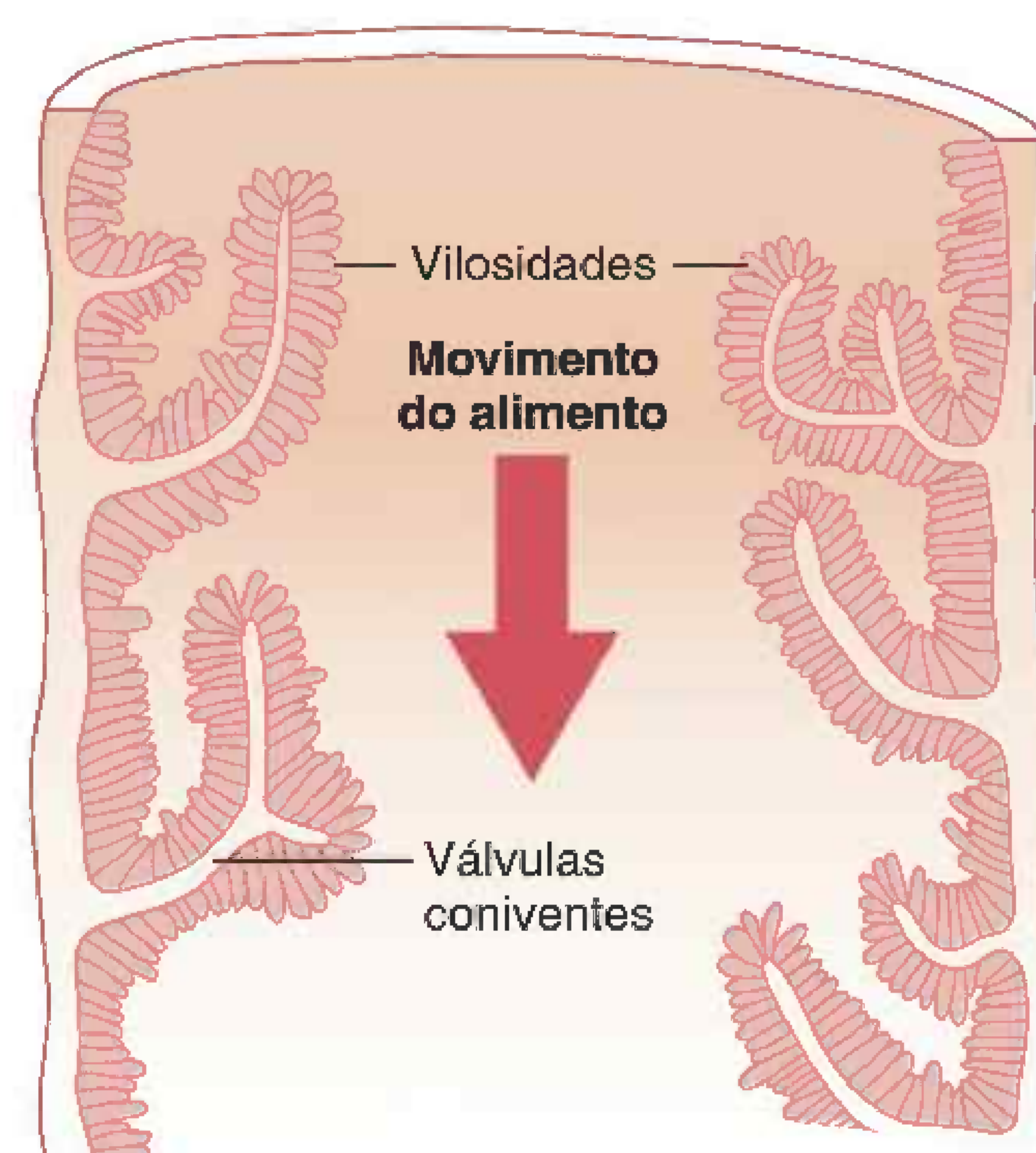



**Figura 65-5** Corte longitudinal do intestino delgado mostrando as válvulas coniventes recobertas por vilosidades.

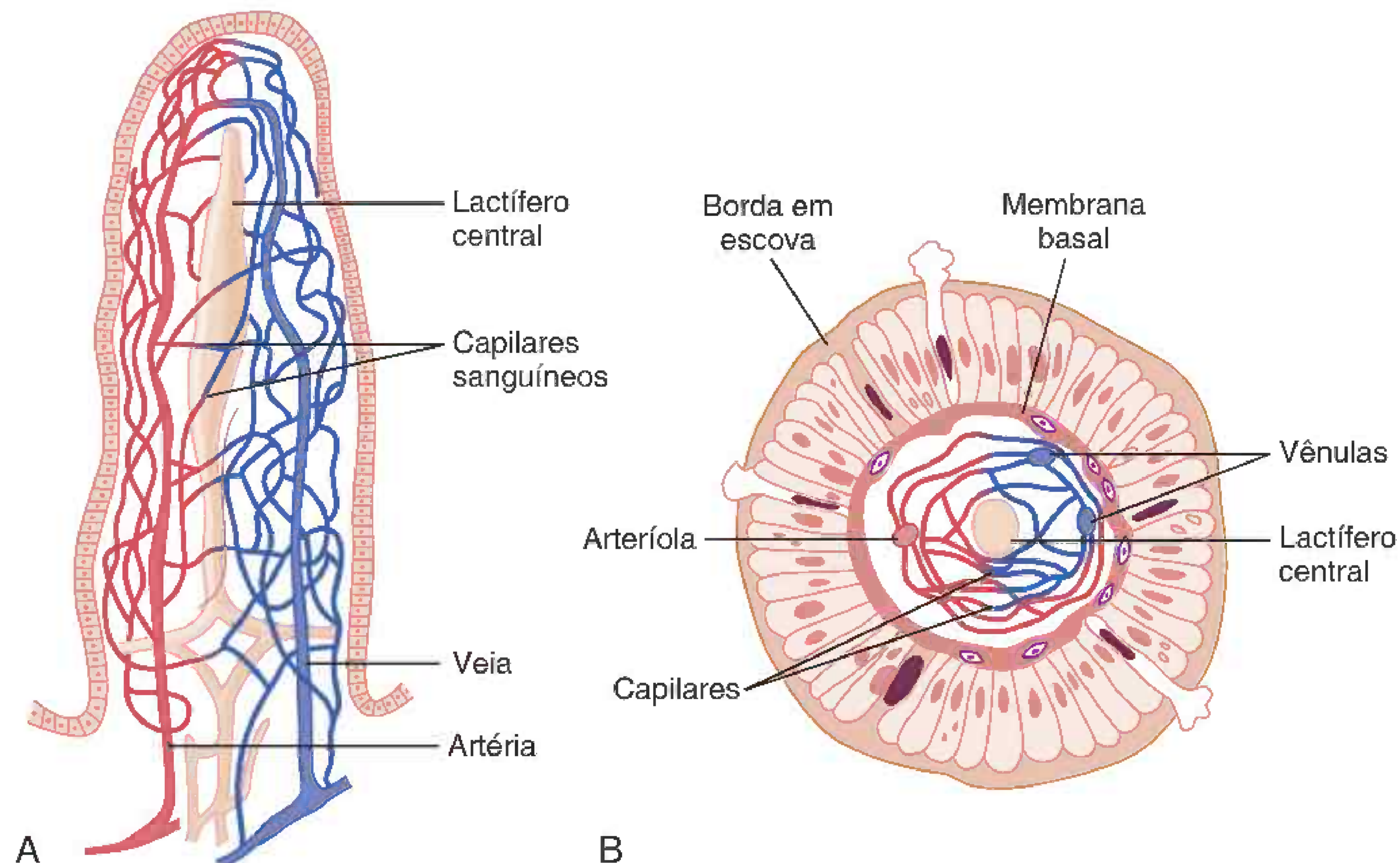



**Figura 65-6** Organização funcional da vilosidade. *A*, Corte longitudinal. *B*, Corte transversal mostrando a membrana basal sob as células epiteliais e a borda em escova no outro polo dessas células.

tos de actina que se contraem ritmicamente, causando movimentos contínuos das microvilosidades e renovando o contato delas com o líquido no lúmen intestinal.

## Absorção no Intestino Delgado

A absorção diária, no intestino delgado, consiste em várias centenas de gramas de carboidratos, 100 gramas ou mais de gordura, 50 a 100 gramas de aminoácidos, 50 a 100 gramas de íons e 7 a 8 litros de água. A *capacidade* absortiva do intestino delgado normal é bem maior do que isso: até muitos quilogramas de carboidratos por dia, 500 gramas de gordura por dia, 500 a 700 gramas de proteínas por dia e 20 litros ou mais de água por dia. O intestino *grosso* pode absorver, ainda mais, água e íons, porém poucos nutrientes.

### Absorção de Água por Osmose

**Absorção Isosmótica.** A água é transportada, através da membrana intestinal, inteiramente por *difusão*. A difusão obedece às leis usuais da osmose. Portanto, quando o quimo está suficientemente diluído, a água é absorvida, através da mucosa intestinal, pelo sangue das vilosidades, quase inteiramente, por osmose.

Por outro lado, a água pode também ser transportada na direção oposta — do plasma para o quimo. Isso ocorre, especialmente, quando soluções hiperosmóticas são lançadas do estômago para o duodeno. Em questão de minutos, água suficiente será transferida por osmose, para tornar o quimo isosmótico ao plasma.

### Absorção de Íons

**O Sódio É Ativamente Transportado Através da Membrana Intestinal.** Vinte a 30 gramas de sódio são secretados nas secreções intestinais a cada dia. Além

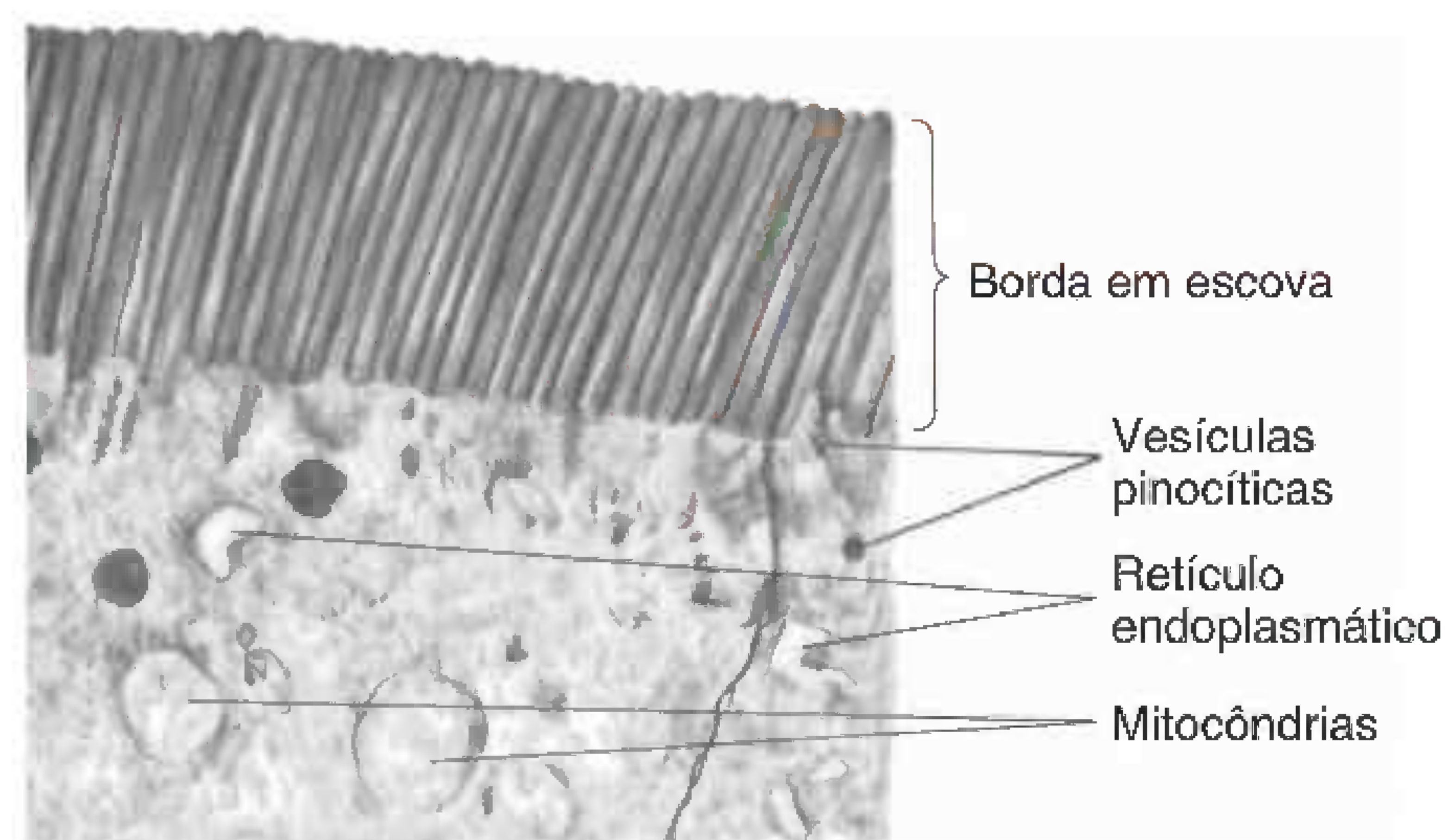



**Figura 65-7** Borda em escova de uma célula epitelial gastrointestinal mostrando vesículas pinocíticas absorvidas, mitocôndrias e o retículo endoplasmático imediatamente adjacente à borda em escova. (Cortesia do Dr. William Lockwood.)

disso, a pessoa ingere, em média, 5 a 8 gramas de sódio por dia. Portanto, para prevenir a perda efetiva de sódio nas fezes, os intestinos precisam absorver 25 a 35 gramas de sódio por dia, o que é igual a cerca de um sétimo de todo o sódio presente no corpo.

Sempre que quantidades significativas de secreções intestinais forem perdidas para o meio exterior, como no caso de diarreia intensa, as reservas de sódio do corpo podem por vezes ser depletadas em níveis letais em questão de horas. Normalmente, entretanto, menos de 0,5% do sódio intestinal é perdido nas fezes, a cada dia, já que o sódio é absorvido rapidamente, através da mucosa intestinal. O sódio tem ainda um papel importante na absorção de açúcares e aminoácidos, como veremos nas discussões subsequentes.

O mecanismo básico de absorção de sódio do intestino é mostrado na Figura 65-8. Os princípios desse mecanismo, discutido no Capítulo 4, são também, basicamente, os mesmos da absorção de sódio pela vesícula biliar e pelos túbulos renais, como discutido no Capítulo 27.

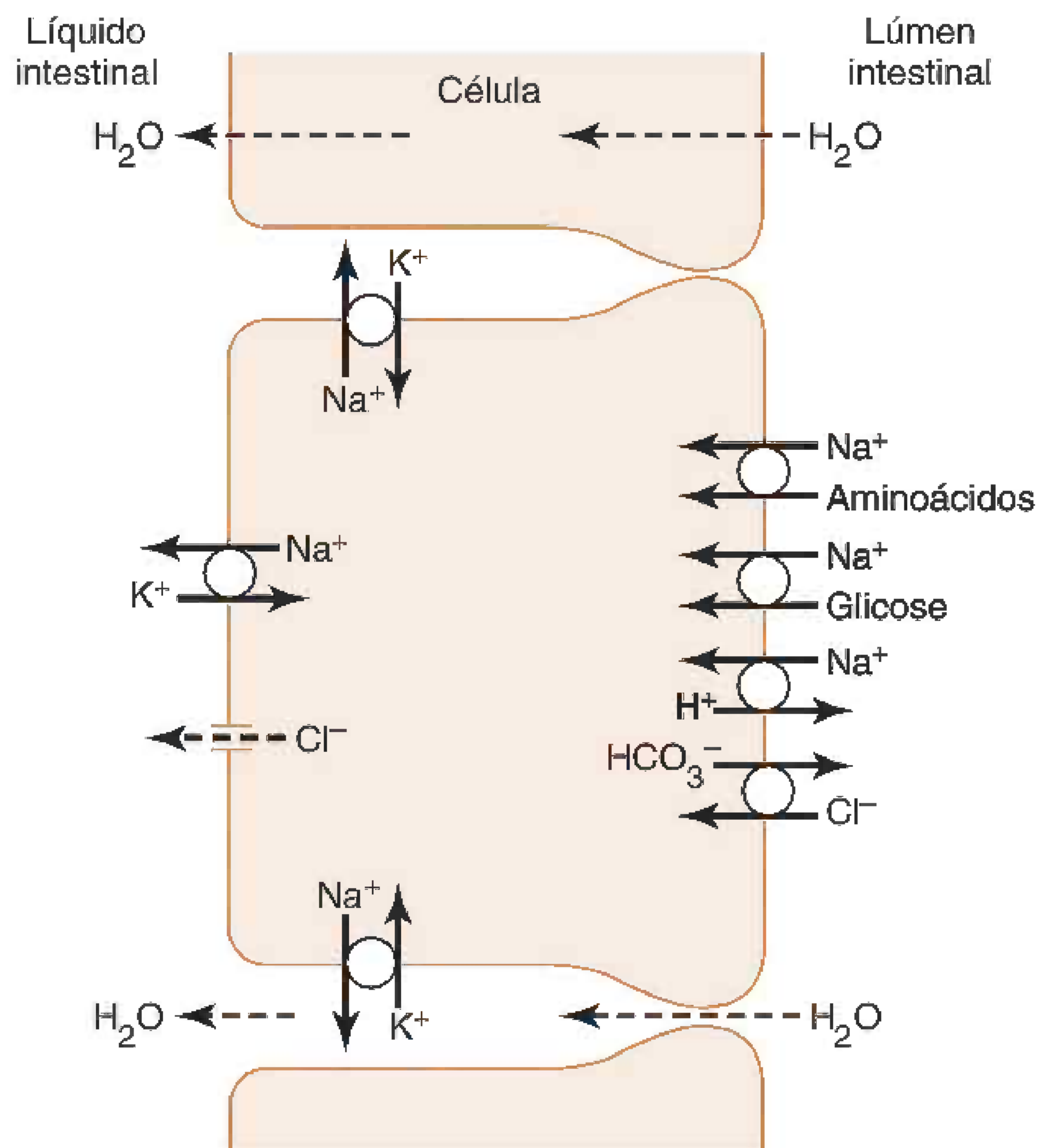



**Figura 65-8** Absorção de sódio, cloreto, glicose e aminoácido pelo epitélio intestinal. Observe também a absorção osmótica de água (*i. e.*, a água "segue" o sódio através da membrana epitelial).

A força motriz da absorção de sódio é dada pelo transporte ativo do íon das células epiteliais, através das membranas basolaterais, para os espaços paracelulares. Esse transporte ativo requer energia, obtida da hidrólise do ATP pela enzima trifosfatase de adenosina na membrana celular (Cap. 4). Parte do sódio é absorvida em conjunto com íons cloreto; na verdade, os íons cloreto com carga negativa se movem pela diferença de potencial transepitelial, "gerada" pelo transporte dos íons sódio.

O transporte ativo de sódio através das membranas basolaterais da célula reduz a concentração de sódio dentro da célula a valor baixo (≈50 mEq/L), indicado na Figura 65-8. Como a concentração de sódio no quimo é de cerca de 142 mEq/L (*i. e.*, quase igual à do plasma), o sódio se move a favor desse gradiente de potencial eletroquímico, do quimo para o citoplasma da célula epitelial, através da borda em escova. O sódio também é cotransportado, através da membrana da borda em escova, por várias proteínas transportadoras específicas, incluindo (1) cotransportador de sódio-glicose, (2) cotransportadores de sódio-aminoácido e (3) trocador de sódio-hidrogênio. Esses transportadores funcionam, similarmente, aos túbulos renais, descritos no Capítulo 27, e fornecem, ainda mais, íons sódio para serem transportados pelas células epiteliais para os espaços paracelulares. Ao mesmo tempo, eles também fornecem absorção ativa secundária de glicose e aminoácidos, energizada pela bomba ativa de $Na^+$-$K^+$-ATPase na membrana basolateral.

**Osmose da Água.** O próximo passo no processo de transporte é o fluxo osmótico de água, pelas vias transcelular e paracelular. Isso ocorre porque foi criado gradiente osmótico pela concentração elevada de íons no espaço paracelular. Grande parte dessa osmose ocorre através das junções entre os bordos apicais das células epiteliais (via paracelular), mas muito ocorre, também, através das próprias células (via transcelular). A movimentação osmótica da água gera fluxo de líquido para e através dos espaços paracelulares e, por fim, para o sangue circulante na vilosidade.

**A Aldosterona Intensifica Muito a Absorção de Sódio.** Quando a pessoa se desidrata, grandes quantidades de aldosterona são secretadas pelos córtices das glândulas adrenais. Dentro de 1 a 3 horas, essa aldosterona provoca a ativação dos mecanismos de transporte e de enzimas associadas à absorção de sódio pelo epitélio intestinal. A maior absorção de sódio, por sua vez, aumenta absorção dos íons cloreto, água e de outras substâncias.

Esse efeito da aldosterona é especialmente importante no cólon, já que na vigência dele não ocorre, praticamente, perda de cloreto de sódio nas fezes e também pouca perda hídrica. Assim, a função da aldosterona, no trato intestinal, é a mesma que ela exerce nos túbulos renais, que também serve para a conservação de cloreto de sódio e água no corpo, nos casos de desidratação.

**Absorção de Íons Cloreto no Intestino Delgado.** Na parte superior do intestino delgado, a absorção de íons cloreto é rápida e se dá, principalmente, por difusão (*i. e.*, a absorção dos íons sódio, através do epitélio, gera eletronegatividade no quimo e eletropositividade nos espaços paracelulares entre as células epiteliais). Então, os íons cloreto se movem por esse gradiente elétrico, para "seguir" os íons sódio. O cloreto também é absorvido pela membrana da borda em escova de partes do íleo e do intestino grosso, por trocador de cloreto-bicarbonato da membrana da borda em escova; o cloreto sai da célula pela membrana basolateral através dos canais de cloreto.

**Absorção de Íons Bicarbonato no Duodeno e no Jejuno.** Com frequência, grande quantidade de íons bicarbonato precisa ser reabsorvida do intestino delgado superior, já que grande quantidade de íons bicarbonato foi secretada para o duodeno, tanto na secreção pancreática como na biliar. O íon bicarbonato é absorvido de modo indireto: quando íons sódio são absorvidos, quantidade moderada de íons hidrogênio é secretada no lúmen intestinal, em troca por parte do sódio. Esses íons hidrogênio, por sua vez, se combinam com os íons bicarbonato formando ácido carbônico ($H_2CO_3$) que então se dissocia, formando água e dióxido de carbono. A água permanece como parte do quimo nos intestinos, mas o dióxido de carbono é prontamente absorvido para o sangue e, subsequentemente, expirado pelos pulmões. Essa é a chamada "absorção ativa de íons bicarbonato". É o mesmo mecanismo que ocorre nos túbulos renais.

### Secreção de Íons Bicarbonato no Íleo e no Intestino Grosso — Absorção Simultânea de Íons Cloreto

As células epiteliais nas vilosidades do íleo, bem como em toda a superfície do intestino grosso, têm capacidade de secretar íons bicarbonato, em troca por íons cloreto, que são reabsorvidos (Fig. 65-8). Isso é importante porque provê íons bicarbonato alcalinos que neutralizam os produtos ácidos, formados pelas bactérias no intestino grosso.

**Secreção Extrema de Íons Cloreto, Íons Sódio e Água pelo Epitélio do Intestino Grosso em Alguns Tipos de Diarreia.** Na profundidade dos espaços entre as pregas epiteliais intestinais existem células epiteliais imaturas que se dividem continuamente para formar novas células epiteliais. Essas células migram para as regiões superficiais dos intestinos. Enquanto ainda na profundidade das dobras, as células epiteliais secretam cloreto de sódio e água para o lúmen intestinal. Essa secreção, por sua vez, é reabsorvida pelas células epiteliais maduras, mais superficiais.

As toxinas do cólera e de alguns outros tipos de bactérias, causadoras de diarreia, podem estimular a secreção nas dobras epiteliais de tal maneira que essa secreção, muitas vezes, excede, de longe, a capacidade absortiva, causando a perda de 5 a 10 litros de água e cloreto de sódio, como *diarreia*, por dia. Dentro de 1 a 5 dias, muitos pacientes, gravemente afetados, morrem devido à perda hídrica.

A secreção diarreica extrema é desencadeada por subunidade de toxina do cólera, nas células epiteliais. Isso estimula a formação excessiva de monofosfato cíclico de adenosina, que abre grande número de canais para cloreto, com secreção intensa do ânion para as criptas intestinais. Acredita-se que isso ative uma bomba de sódio que lança íons sódio para as criptas, acompanhando os íons cloreto. A secreção de sódio é, também, estimulada. A secreção de cloreto de sódio provoca osmose da água. O excesso de líquido, eliminado nas fezes, elimina grande parte das bactérias, sendo interessante no combate da doença. Contudo, pela desidratação que causa, pode ser, em si, fatal. Na maioria dos casos, a vida de uma vítima do cólera pode ser salva pela administração de imensas quantidades de solução de cloreto de sódio que compensem a perda.

**Absorção Ativa de Cálcio, Ferro, Potássio, Magnésio e Fosfato.** Os *íons cálcio* são absorvidos ativamente para o sangue em grande parte no duodeno e a absorção é bem controlada, de maneira a suprir exatamente a necessidade diária de cálcio do corpo. Fator importante do controle da absorção de cálcio é o *hormônio paratireóideo*, secretado pelas glândulas paratireoides; e outro fator importante é a *vitamina D*. O hormônio paratireóideo ativa a vitamina D, e esta intensifica, bastante, a absorção de cálcio. Esses efeitos são discutidos no Capítulo 79.

*Íons ferro* são também ativamente absorvidos pelo intestino delgado. Os princípios da absorção de ferro e da regulação dessa absorção, em relação às necessidades do organismo, principalmente para a formação de hemoglobina, são discutidos no Capítulo 32.

*Íons potássio, magnésio, fosfato* e, talvez, *outros íons* também podem ser absorvidos ativamente através da mucosa intestinal. Em termos gerais, os íons monovalentes são absorvidos com facilidade e em grande quantidade. Por outro lado, os íons bivalentes normalmente só são absorvidos em pequena quantidade; por exemplo, a absorção máxima de íons cálcio é de apenas 1/50 da absorção normal de íons sódio. Felizmente, o organismo só necessita, diariamente, em condições normais, de pequenas quantidades de íons bivalentes.

## Absorção de Nutrientes

### Os Carboidratos São Absorvidos em Sua Maior Parte como Monossacarídeos

Essencialmente todos os carboidratos nos alimentos são absorvidos sob a forma de monossacarídeos; apenas pequena fração é absorvida como dissacarídeos e quase nada como carboidratos maiores. O mais abundante dos monossacarídeos absorvidos é a *glicose*, normalmente responsável por mais de 80% das calorias absorvidas sob a forma de carboidratos. A razão é que a glicose é o produto final da digestão do carboidrato mais abundante na dieta, o amido. Os outros 20% dos monossacarídeos absorvidos são compostos quase inteiramente por *galactose* e por *frutose*; a galactose é derivada do leite e a frutose é um dos monossacarídeos do açúcar de cana.

Praticamente, todos os monossacarídeos são absorvidos por processo de transporte ativo. Discutiremos primeiro, a absorção de glicose.

**A Glicose É Transportada por Mecanismo de Cotransporte com o Sódio.** Na ausência do transporte de sódio, através da membrana intestinal, quase nenhuma glicose é absorvida. A razão é que a absorção de glicose ocorre por processo de cotransporte com o sódio (Fig. 65-8).

Existem dois estágios no transporte de sódio, através da membrana intestinal. O primeiro é o transporte ativo de íons sódio, através das membranas basolaterais das células epiteliais intestinais, para o sangue, que reduz a concentração de sódio nas células epiteliais. Em segundo lugar, essa diferença de concentração promove o fluxo de sódio do lúmen intestinal, através da borda em escova das células epiteliais, para o interior da célula, por processo de *transporte ativo secundário*. Isto é, o íon sódio se combina com *proteína transportadora*, mas essa proteína transportadora não transportará o sódio para o interior da célula, sem que outras substâncias, como por exemplo a glicose, também se liguem ao transportador. Com a ligação do sódio e da glicose, o transportador transporta ambos, simultaneamente, para o interior da célula. Assim, a baixa concentração intracelular de sódio literalmente "arrasta" o sódio para o interior da célula, levando com ele, ao mesmo tempo, a glicose. Uma vez na célula epitelial, outras proteínas transportadoras facilitam a difusão da glicose através da membrana basolateral para o espaço extracelular e, daí, para o sangue.

Em suma, é o transporte ativo de sódio através das membranas basolaterais das células do epitélio intestinal,

pela bomba de $Na^+$-$K^+$, que proporciona a força motriz para mover a glicose também através das membranas.

**Absorção de Outros Monossacarídeos.** A galactose é transportada por mecanismo exatamente igual ao da glicose. Por outro lado, o transporte de frutose não ocorre pelo mecanismo de cotransporte com sódio. A frutose é transportada por difusão facilitada, não acoplada ao sódio, através do epitélio intestinal.

Grande parte da frutose, ao entrar na célula, é fosforilada e, então, convertida a glicose, e, como glicose, é transportada para o sangue. A intensidade do transporte da frutose é de cerca da metade da intensidade do transporte da glicose ou da galactose.

### Absorção de Proteínas como Dipeptídeos, Tripeptídeos ou Aminoácidos

Como explicado antes neste capítulo, as proteínas, depois da digestão, são absorvidas através das membranas luminais das células do epitélio intestinal, sob a forma de dipeptídeos, tripeptídeos e alguns aminoácidos livres. A energia para esse transporte é suprida por mecanismo de cotransporte com o sódio, à semelhança do cotransporte de sódio com a glicose. A maioria das moléculas de peptídeos ou aminoácidos se liga nas membranas da microvilosidade da célula com proteína transportadora específica que requer ligação de sódio para que o transporte ocorra. A energia do gradiente de sódio é, em parte, transferida para o gradiente de concentração do aminoácido ou peptídeo, que se estabelece pelo transportador. Isso é chamado de *cotransporte* (ou *transporte ativo secundário*) *de aminoácidos e peptídeos* (Fig. 65-8). Alguns aminoácidos não usam o mecanismo de cotransporte com o sódio, mas são transportados por proteínas transportadoras da membrana especiais, do mesmo modo que a frutose é transportada por difusão facilitada.

Pelo menos cinco tipos de proteínas transportadoras para o transporte de aminoácidos e peptídeos foram encontradas nas membranas luminais das células do epitélio intestinal. Essa multiplicidade de proteínas transportadoras é necessária por causa da diversidade das propriedades químicas dos aminoácidos e peptídeos.

### Absorção de Gorduras

Antes, neste capítulo, comentamos que quando as gorduras são digeridas, formando monoglicerídeos e ácidos graxos livres, esses produtos finais da digestão são imediatamente incorporados na parte lipídica contra as *micelas de sais biliares*. As dimensões dessas micelas são de apenas 3 a 6 nanômetros em diâmetro e, devido à sua alta carga, na face externa, elas são solúveis no quimo. Dessa forma, os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres são carreados para a borda em escova das células intestinais. As micelas penetram os espaços entre os vilos em constante movimento. Os monoglicerídeos e os ácidos graxos se difundem das micelas para as membranas das células epiteliais, o que é possível porque os lipídios são, também, solúveis na membrana da célula epitelial. As micelas dos sais biliares continuam no quimo, onde são reutilizadas para a incorporação dos produtos da digestão de gorduras.

As micelas, portanto, realizam função "carreadora" importante para a absorção de gordura. Na presença de abundância de micelas de sais biliares, aproximadamente 97% da gordura é absorvida; em sua ausência, a absorção é de apenas 40% a 50%.

Depois de entrar na célula epitelial, os ácidos graxos e os monoglicerídeos são captados pelo retículo endoplasmático liso da célula; aí, são usados para formar novos triglicerídeos que serão, sob a forma de *quilomícrons*, transferidos para os lactíferos das vilosidades. Pelo ducto linfático torácico, os quilomícrons são transferidos para o sangue circulante.

**Absorção de Ácidos Graxos Direta pelo Sangue Porta.** Pequenas quantidades de ácidos graxos de cadeias curta e média, como os da gordura do leite, são absorvidas, diretamente, pelo sangue porta, em vez de serem convertidas em triglicerídeos e transferidas para a linfa. A causa dessa diferença entre a absorção de ácidos graxos de cadeias curta e longa é que os de cadeia curta são mais hidrossolúveis e, em grande parte, não são convertidos a triglicerídeos pelo retículo endoplasmático. Estas características levam à difusão desses ácidos graxos de cadeia curta das células do epitélio intestinal, diretamente, para o sangue no capilar das vilosidades intestinais.

## Absorção no Intestino Grosso: Formação de Fezes

Cerca de 1.500 mililitros de quimo passam, normalmente, pela válvula ileocecal para o intestino grosso a cada dia. Grande parte da água e dos eletrólitos, nesse quimo, é absorvida no cólon, sobrando menos de 100 mililitros de líquido para serem excretados nas fezes. Além disso, praticamente todos os íons são absorvidos e apenas de 1 a 5 mEq de íons sódio e de cloreto são eliminados nas fezes.

Grande parte da absorção no intestino grosso se dá na metade proximal do cólon, o que confere a essa porção o nome de *cólon absortivo*, enquanto o cólon distal funciona principalmente no armazenamento das fezes até o momento propício para a sua excreção e, assim, é denominado *cólon de armazenamento*.

**Absorção e Secreção de Eletrólitos e Água.** A mucosa do intestino grosso, como a do intestino delgado, tem alta capacidade de absorver, ativamente, sódio, e a diferença de potencial elétrico gerada, pela absorção do sódio, promove absorção de cloreto. Os complexos juncionais, entre as células epiteliais do epitélio do intestino grosso, são muito menos permeáveis que os do intestino delgado. Isto evita a retrodifusão significativa de íons, através dessas junções, permitindo, assim, que a mucosa do intestino grosso absorva íons sódio — isto é, contra gradiente de concentração bem maior — diferentemente do que ocorre no intestino delgado. Isto é especialmente verdadeiro na

presença da aldosterona porque o hormônio intensifica, bastante, a capacidade de transporte de sódio.

Além disso, como ocorre na porção distal do intestino delgado, a mucosa do intestino grosso secreta *íons bicarbonato* enquanto absorve, simultaneamente, número igual de íons cloreto, em processo de transporte por troca já descrito antes. O bicarbonato ajuda a neutralizar os produtos finais ácidos da ação bacteriana no intestino grosso.

A absorção de íons sódio e cloreto cria um gradiente osmótico, através da mucosa do intestino grosso, o que, por sua vez, leva à absorção de água.

**Capacidade de Absorção Máxima do Intestino Grosso.** O intestino grosso consegue absorver o máximo de 5 a 8 litros de líquido e eletrólitos por dia. Quando a quantidade total que entra no intestino grosso através da válvula ileocecal ou pela secreção pelo próprio intestino grosso ultrapassa essa quantidade, o excesso aparece nas fezes como diarreia. Como observado anteriormente, neste capítulo, toxinas do cólera ou de outras infecções bacterianas, muitas vezes, fazem com que as criptas no íleo terminal e no intestino grosso secretem 10 litros ou mais de líquido por dia, levando à diarreia grave e por vezes fatal.

Ação Bacteriana no Cólon. *Numerosas bactérias, especialmente bacilos colônicos, estão normalmente presentes no cólon absortivo.* Esses bacilos são capazes de digerir pequenas quantidades de celulose, proporcionando, assim, algumas calorias de nutrição extra para o corpo. Nos animais herbívoros, essa fonte de energia é significativa, embora seja de importância negligível nos seres humanos.

Outras substâncias, formadas como resultado da atividade bacteriana, são: a vitamina K, vitamina $B_{12}$, tiamina, riboflavina e diversos gases que contribuem para a *flatulência*, especialmente dióxido de carbono, gás hidrogênio e metano. A vitamina K, formada pela atividade bacteriana, é especialmente importante porque a quantidade dessa vitamina nos alimentos ingeridos diariamente, em geral, é insuficiente para manter a coagulação sanguínea adequada.

**Composição das Fezes.** As fezes são compostas, normalmente, por três quartos de *água* e um quarto de *matéria sólida* que, por sua vez, é composta por 30% de *bactérias mortas*, 10% a 20% de *gordura*, 10% a 20% de *matéria inorgânica*, 2% a 3% de *proteínas* e 30% de *restos indigeridos* dos alimentos e constituintes secos dos sucos digestivos, tais como pigmento da bile e células epiteliais degradadas. A cor marrom das fezes é causada pelas *estercobilina* e *urobilina*, derivadas da bilirrubina. O odor é causado, principalmente, por produtos da ação bacteriana; esses produtos variam de uma pessoa para outra, dependendo da flora bacteriana colônica de cada pessoa e do tipo de alimento ingerido. Os verdadeiros produtos odoríferos incluem *indol, escatol, mercaptanas* e *sulfeto de hidrogênio*.

## Referências


Barrett KE: New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function, *Adv Physiol Educ* 32:25, 2008.

Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects, *Annu Rev Physiol* 62:535, 2000.

Black DD: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G519, 2007.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.

Bröer S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology, *Physiology (Bethesda)* 23:95, 2008.

Bronner F: Recent developments in intestinal calcium absorption, *Nutr Rev* 67:109, 2009.

Daniel H: Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport, *Annu Rev Physiol* 66:361, 2004.

Field M: Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea, *J Clin Invest* 111:931, 2003.

Hui DY, Labonté ED, Howles PN: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. III. Intestinal transporters and cholesterol absorption, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G839, 2008.

Iqbal J, Hussain MM: Intestinal lipid absorption, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E1183, 2009.

Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ: Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease, *Gastroenterology* 126:322, 2004.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease, *Physiol Rev* 82:245, 2002.

Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M: GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E985, 2009.

Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G645, 2007.

Pacha J: Development of intestinal transport function in mammals, *Physiol Rev* 80:1633, 2000.

Rothman S, Liebow C, Isenman L: Conservation of digestive enzymes, *Physiol Rev* 82:1, 2002.

Schulzke JD, Ploeger S, Amasheh M, et al: Epithelial tight junctions in intestinal inflammation, *Ann N Y Acad Sci* 1165:294, 2009.

Stevens CE, Hume ID: Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients, *Physiol Rev* 78:393, 1998.

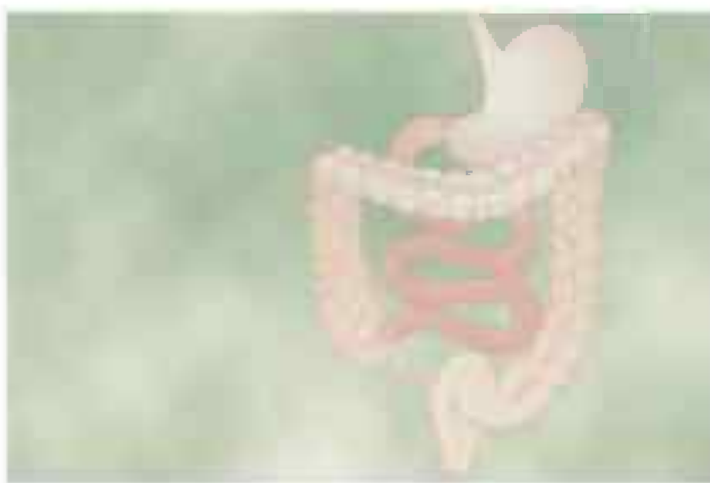
West AR, Oates PS: Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies, *World J Gastroenterol* 14:4101, 2008.

Williams KJ: Molecular processes that handle—and mishandle—dietary lipids, *J Clin Invest* 118:3247, 2008.

Zachos NC, Kovbasnjuk O, Donowitz M: Regulation of intestinal electroneutral sodium absorption and the brush border $Na^+/H^+$ exchanger by intracellular calcium, *Ann N Y Acad Sci* 1165:240, 2009.

CAPÍTULO 66

# Fisiologia dos Distúrbios Gastrointestinais



A terapia eficaz para a maioria dos distúrbios gastrointestinais depende do conhecimento básico da fisiologia gastrointestinal. A finalidade deste capítulo, portanto, é discutir alguns tipos representativos de disfunção gastrointestinal que tenham bases fisiológicas ou consequências especiais.

## Distúrbios da Deglutição e do Esôfago

**Paralisia do Mecanismo de Deglutição.** A lesão do quinto, nono ou décimo nervo craniano pode causar paralisia de partes significativas do mecanismo da deglutição. Igualmente, algumas doenças como a *poliomielite* ou a *encefalite* podem impedir a deglutição normal, por lesão do centro da deglutição, no tronco cerebral. Finalmente, a paralisia dos músculos da deglutição, como ocorre na *distrofia muscular* ou na insuficiência de transmissão neuromuscular na *miastenia grave* ou no *botulismo*, também pode impedir a deglutição normal.

Quando o mecanismo da deglutição está parcial ou totalmente paralisado, as anormalidades que podem ocorrer incluem (1) abolição completa do ato da deglutição, (2) falha da glote em se fechar, de modo que o alimento entra nos pulmões em vez de passar ao esôfago e (3) falha do palato mole e da úvula em fecharem as narinas posteriores, de modo que o alimento reflui para o nariz durante a deglutição.

Uma das circunstâncias mais graves de paralisia do mecanismo da deglutição ocorre quando os pacientes estão sob anestesia profunda. Muitas vezes, na mesa de cirurgia, vomitam grande quantidade de material do estômago na faringe; depois, em lugar de deglutir o material novamente, simplesmente aspiram-no para a traqueia porque o anestésico bloqueou o mecanismo reflexo da deglutição. Em decorrência, tais pacientes, ocasionalmente, se asfixiam até a morte com seu próprio vômito.

**Acalasia e Megaesôfago.** A *acalasia* é a patologia na qual o esfíncter esofágico inferior não se relaxa durante a deglutição. Em decorrência, o alimento deglutido não passa do esôfago para o estômago. Estudos patológicos têm mostrado lesão da rede neural do plexo mioentérico nos dois terços inferiores do esôfago. Como resultado, a musculatura do esôfago inferior permanece espasticamente contraída, e o plexo mioentérico perde sua capacidade de transmitir sinal que cause "relaxamento receptivo" do esfíncter gastroesofágico, quando o alimento se aproxima desse esfíncter durante a deglutição.

Quando a acalasia se torna grave, o esôfago não consegue esvaziar o alimento deglutido no estômago por muitas horas, apesar de o tempo normal para essa digestão ser de alguns segundos. Durante meses e anos, o esôfago se dilata muito, até que chegue a reter 1 litro de alimento, que se putrefaz por microrganismos, durante os longos períodos de estase esofágica. A infecção também pode causar ulceração da mucosa do esôfago, algumas vezes levando à dor subesternal intensa ou até à ruptura e morte. Pode-se obter considerável benefício pelo estiramento da extremidade inferior do esôfago por meio de balão inflado na extremidade de sonda esofágica deglutida. Antiespasmódicos (fármacos que relaxam a musculatura lisa) também podem ser úteis.

## Distúrbios do Estômago

**Gastrite — Inflamação da Mucosa Gástrica.** Gastrite crônica, leve a moderada, é extremamente comum na população como um todo, em especial nos anos da meia-idade à terceira idade.

A inflamação da gastrite pode ser apenas superficial e, portanto, não muito perigosa, ou pode penetrar profundamente na mucosa gástrica e, em casos de longa duração, causar atrofia quase completa da mucosa gástrica. Em alguns casos, a gastrite pode ser aguda e intensa, com escoriação ulcerativa da mucosa gástrica, pelas próprias secreções do estômago.

Pesquisas sugerem que grande parte dos casos de gastrite é causada por infecção bacteriana crônica da mucosa gástrica. Isso costuma ser tratado com sucesso por esquema intensivo de terapia antibacteriana.

Ademais, certas substâncias irritativas ingeridas podem ser, de modo especial, prejudiciais para a barreira protetora da mucosa gástrica — isto é, para as glândulas mucosas e para as junções epiteliais de baixa permeabilidade entre as células de revestimento gástrico — muitas vezes, levando à gastrite aguda ou crônica grave. Duas das substâncias mais comuns são o *álcool* e a *aspirina*.

**Barreira Gástrica e Sua Penetração na Gastrite.** A absorção de alimento do estômago, diretamente para o sangue, normalmente é pequena. Esse baixo nível de absorção se

deve, principalmente, a duas características específicas da mucosa gástrica: (1) ela é revestida por células mucosas muito resistentes que secretam muco viscoso e aderente, e (2) as junções entre as células epiteliais adjacentes são de baixa permeabilidade. Elas constituem a chamada "barreira gástrica".

A barreira gástrica normalmente reduz a difusão, de modo que até os íons hidrogênio, em concentração no suco gástrico, em média, 100.000 vezes maior que no plasma, quase nunca alcançam a membrana epitelial em quantidade que ameace a sua integridade. Na gastrite, a permeabilidade da barreira aumenta muito. Os íons hidrogênio, então, se difundem até o epitélio gástrico, provocando lesão e levando a círculo vicioso de destruição progressiva e atrofia da mucosa gástrica. Isso também torna a mucosa suscetível à digestão pelas enzimas digestivas pépticas, com desenvolvimento de *úlcera gástrica*.

**A Gastrite Crônica Pode Levar à Atrofia Gástrica e à Perda de Secreções Gástricas.** Em muitas pessoas que têm gastrite crônica, a mucosa gradualmente se atrofia com redução até a supressão completa da secreção digestiva das glândulas gástricas. Existem evidências de que algumas pessoas desenvolvam autoimunidade contra a mucosa gástrica, o que leva também à atrofia gástrica. A perda das secreções gástricas, na atrofia, leva à *acloridria* e, ocasionalmente, à *anemia perniciosa*.

**Acloridria (e Hipocloridria).** *Acloridria* significa, simplesmente, que o estômago deixa de secretar ácido clorídrico; é diagnosticada, quando o pH mínimo das secreções gástricas é de 6,5, sob estimulação máxima. *Hipocloridria* significa diminuição da secreção ácida. Quando o ácido não é secretado, a pepsina, em geral, não é secretada; mesmo quando o é, a falta de ácido impede sua atividade porque a pepsina exige meio ácido.

**A Atrofia Gástrica Pode Causar Anemia Perniciosa.** A anemia perniciosa está associada à atrofia gástrica e à acloridria. As secreções gástricas normais contêm glicoproteína, chamada *fator intrínseco*, secretada pelas mesmas células parietais secretoras do ácido clorídrico. O fator intrínseco é necessário para a absorção adequada de vitamina $B_{12}$ no íleo. O fator intrínseco se combina com a vitamina $B_{12}$, no estômago, e a protege da degradação química, ao passar pelo intestino delgado. Quando o complexo fator intrínseco–vitamina $B_{12}$ chega ao íleo terminal, o fator intrínseco se liga a receptores, na superfície epitelial do íleo, o que promove a absorção da vitamina $B_{12}$.

Na ausência de fator intrínseco, somente cerca de 1/50 da vitamina $B_{12}$ é absorvido. Sem o fator intrínseco, a quantidade adequada de vitamina $B_{12}$, nos alimentos, não fica disponível para fazer com que eritrócitos jovens e recém-formados amadureçam na medula óssea. O resultado é a *anemia perniciosa*, discutida, em mais detalhes, no Capítulo 32.

## Úlcera Péptica

Uma úlcera péptica é área escoriada na mucosa gástrica ou intestinal, causada, principalmente, pela ação digestiva do suco gástrico ou das secreções no intestino delgado superior. A Figura 66-1 mostra os pontos no trato gastrointestinal, em que as úlceras pépticas ocorrem com mais frequência; a área de lesões mais frequentes é em torno do piloro. As úlceras pépticas também ocorrem, com frequência, ao longo da pequena curvatura, na extremidade antral do estômago ou, mais raramente, na extremidade inferior do esôfago, para onde o suco gástrico, frequentemente, reflui. Um tipo de úlcera péptica, chamada de *úlcera marginal*, também ocorre, com muita frequência, nas incisões cirúrgicas como, por exemplo, na gastrojejunostomia entre o estômago e o jejuno.

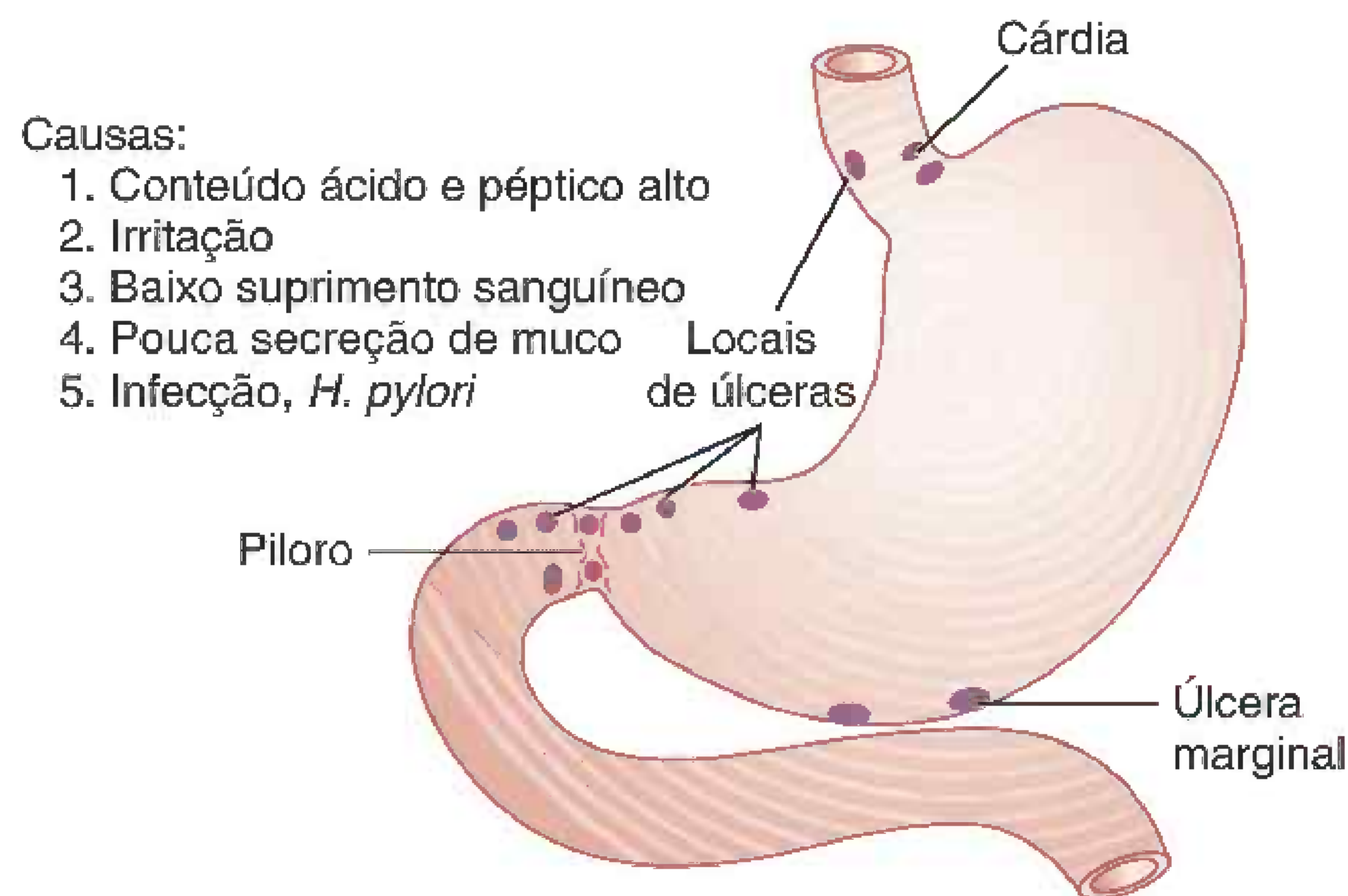



**Figura 66-1** Úlcera péptica. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

**Causa Básica da Ulceração Péptica.** A causa comum da úlcera péptica é a *perda do balanço* entre a intensidade da secreção de suco gástrico e o grau de proteção dado (1) pela barreira da mucosa gastroduodenal e (2) pela neutralização do ácido gástrico pelos sucos duodenais. Deve ser lembrado que todas as áreas normalmente expostas ao suco gástrico são bem supridas por glândulas mucosas, como as glândulas mucosas compostas no esôfago inferior, o revestimento por células mucosas da mucosa gástrica, as células cervicais mucosas das glândulas gástricas, as glândulas pilóricas profundas que secretam principalmente muco, e finalmente as glândulas de Brunner, da parte superior do duodeno, que secretam muco muito alcalino.

Além da proteção da mucosa pelo muco, o duodeno é protegido pela *alcalinidade das secreções do intestino delgado*. Especialmente importante é a *secreção pancreática*, que contém grandes quantidades de bicarbonato de sódio que neutralizam o ácido clorídrico do suco gástrico e inativa a pepsina, impedindo a digestão da mucosa. Ademais, grande quantidade de íons bicarbonato é encontrada: (1) nas secreções das grandes glândulas de Brunner, na parede duodenal, e (2) na bile, que vem do fígado.

Por fim, dois mecanismos de controle por *feedback*, normalmente, asseguram que essa neutralização do suco gástrico seja completa:

1. Quando excesso de ácido entra no duodeno, isso, reflexamente, inibe a secreção gástrica e o peristaltismo no estômago, seja por reflexos nervosos ou por *feedback* hormonal, diminuindo assim o esvaziamento gástrico.
2. A presença de ácido, no intestino delgado, libera *secretina* pela mucosa intestinal para o sangue, e essa estimula o pâncreas a secretar suco pancreático com concentração alta de bicarbonato de sódio; o bicarbonato de sódio neutraliza o ácido.

Assim, a úlcera péptica pode ser causada por dois modos: (1) excesso de secreção de ácido e de pepsina, pela mucosa

gástrica, ou (2) diminuição da capacidade de proteção da barreira mucosa duodenal contra a digestão pela secreção ácido–pepsina do estômago.

### Causas Específicas de Úlcera Péptica no Ser Humano

**A Infecção Bacteriana por *Helicobacter pylori* Rompe a Barreira Mucosa Gastroduodenal e Estimula a Secreção de Ácido Gástrico.** Muitos pacientes com úlcera péptica demonstram ter infecção crônica da mucosa nas partes terminais do estômago e iniciais do duodeno; a infecção mais frequente é causada pela bactéria *Helicobacter pylori*. Uma vez instalada a infecção, ela pode durar a vida toda, a menos que seja erradicada por terapia antibacteriana. A bactéria é capaz de penetrar a barreira mucosa por sua capacidade física de passar pela barreira e pela liberação de amônio, que liquefaz a barreira e estimula a secreção de ácido hidroclorídrico. Em decorrência, os sucos digestivos ácidos das secreções gástricas podem, então, atingir o epitélio subjacente e, literalmente, digerir a parede gastrointestinal, levando à ulceração péptica.

**Outras Causas de Ulceração.** Em muitas pessoas com úlceras pépticas na parte inicial do duodeno, a secreção gástrica ácida é maior do que a normal, algumas vezes por até duas vezes o normal. Embora parte desse aumento da secreção possa ser estimulada por infecção bacteriana, estudos em animais e em seres humanos mostraram que o excesso da secreção de sucos gástricos, por qualquer razão (p. ex., mesmo em distúrbios psíquicos) pode, por si, causar ulceração péptica.

Outros fatores que predispõem à úlcera são: (1) *tabagismo*, presumivelmente devido ao aumento da estimulação nervosa das glândulas secretoras do estômago; (2) *álcool*, porque tende a romper barreira mucosa; e (3) *aspirina* e outros anti-inflamatórios não esteroides que também afetam a integridade da barreira.

**Tratamento de Úlceras Pépticas.** Desde a descoberta da base infecciosa para boa parte das ulcerações pépticas, a terapia mudou imensamente. Os relatos iniciais são de que quase todos os pacientes, com úlcera péptica, podem ser tratados, eficazmente, por duas medidas: (1) uso de *antibióticos*, junto com outros agentes para matar as bactérias infecciosas e (2) administração de supressor de ácido, especialmente a *ranitidina*, anti-histamínico que bloqueia o efeito estimulador da histamina sobre os receptores $H_2$ das glândulas gástricas e, desse modo, reduzindo a secreção gástrica de ácido por 70% a 80%.

No passado, antes dessas abordagens para a terapia das úlceras pépticas serem desenvolvidas, era necessário remover até quatro quintos do estômago, reduzindo, assim, os sucos acidopépticos do estômago para curar a maioria dos pacientes. Outra terapia era seccionar os ramos dos nervos vagos para o estômago, que fazem a estimulação parassimpática do plexo mioentérico. A desnervação bloqueava parte da secreção de ácido e de pepsina e, frequentemente, curava a úlcera dentro de 1 semana após a operação. Todavia, grande parte da secreção basal do estômago era recuperada, depois de alguns meses, e, em muitos pacientes, a úlcera também reincidia.

As abordagens terapêuticas mais recentes produzem excelentes resultados. Em alguns casos, porém, a condição do paciente é tão grave, incluindo sangramento maciço da úlcera, que procedimentos cirúrgicos heroicos têm de ser usados.

## Distúrbios do Intestino Delgado

### Digestão Anormal do Alimento no Intestino Delgado — Insuficiência Pancreática

Uma causa de digestão anormal é a insuficiência do pâncreas de secretar suco pancreático para o intestino delgado. A falta de secreção pancreática ocorre, frequentemente, (1) na *pancreatite* (discutida adiante), (2) quando o *ducto pancreático é bloqueado* por cálculo na papila de Vater ou (3) depois de *remoção da cabeça do pâncreas*, devido a doença maligna.

A perda de suco pancreático significa perda de tripsina, quimotripsina, carboxipolipeptidase, amilase pancreática, lipase pancreática e ainda de algumas outras enzimas digestivas. Sem essas enzimas, até 60% da gordura que entra no intestino delgado não é absorvida, bem como de um terço à metade das proteínas e carboidratos. Como resultado, grande parte dos alimentos ingeridos não pode ser usada para a nutrição e são excretadas fezes gordurosas e abundantes.

**Pancreatite — Inflamação do Pâncreas.** A pancreatite pode ocorrer sob a forma de *pancreatite aguda* ou *pancreatite crônica*.

A causa mais comum de pancreatite é *excesso de bebidas alcoólicas;* a segunda causa mais comum é o *bloqueio da papila de Vater* por cálculo; as duas causas são responsáveis por mais de 90% de todos os casos. Quando cálculo biliar bloqueia a papila de Vater, são bloqueados o ducto secretor principal do pâncreas e o colédoco. As enzimas pancreáticas são, então, represadas nos ductos e ácinos do pâncreas. Eventualmente, o acúmulo de tripsinogênio e a sua ativação a tripsina *superam a capacidade do inibidor da tripsina* nas secreções, e pequena quantidade de tripsinogênio é ativada para formar tripsina. A tripsina ativa, ainda mais, tripsinogênio, bem como quimotripsinogênio e carboxipolipeptidase, nos ductos e ácinos pancreáticos. Essas enzimas digerem, rapidamente, grandes porções do próprio pâncreas, algumas vezes eliminando completa e permanentemente a capacidade do pâncreas de secretar enzimas digestivas.

### Disabsorção pela Mucosa do Intestino Delgado — Espru

Ocasionalmente, os nutrientes não são absorvidos, adequadamente, no intestino delgado, embora o alimento tenha sido bem digerido. Várias doenças podem causar diminuição da absorção pela mucosa; elas costumam ser classificadas sob o termo geral *"espru"*. A disabsorção também pode ocorrer quando grande parte do intestino delgado é removida.

**Espru Não Tropical.** Um tipo de espru, chamado de *espru idiopático* ou *doença celíaca* (em crianças), ou *enteropatia pelo glúten*, decorre de efeitos tóxicos do *glúten*, presente em certos tipos de grãos, especialmente no trigo e no centeio. Somente algumas pessoas são suscetíveis a esse efeito, mas naqueles que o são, o glúten tem efeito destrutivo direto sobre os enterócitos intestinais. Nas formas mais leves da doença, somente as microvilosidades dos enterócitos são destruídas, com diminuição da superfície de absorção por até duas vezes. Nas formas mais graves, as próprias vilosidades ficam reduzidas ou desaparecem totalmente, reduzindo, ainda mais, a área de absorção do intestino. A remoção do trigo e do centeio da dieta, frequentemente, resulta na cura em semanas, em especial nas crianças com essa doença.

**Espru Tropical.** Um tipo diferente de espru, chamado de *espru tropical*, ocorre, frequentemente, nos trópicos e pode ser tratado com agentes antibacterianos. Embora nenhuma

bactéria específica esteja implicada como causa, acredita-se que essa variedade de espru seja produzida por inflamação da mucosa intestinal por agentes infecciosos não identificados.

**Disabsorção no Espru.** Nos primeiros estágios do espru, a absorção intestinal de gorduras é mais comprometida que a absorção de outros nutrientes. A gordura que aparece nas fezes é, quase inteiramente, de sais de ácidos graxos, em vez de gordura não digerida, demonstrando que o problema é de absorção, e não de digestão. A patologia é, frequentemente, chamada de *esteatorreia*, que significa simplesmente excesso de gorduras nas fezes.

Nos casos muito graves de espru, além da disabsorção de gorduras, também ocorre comprometimento da absorção de proteínas, carboidratos, cálcio, vitamina K, ácido fólico e vitamina $B_{12}$. Como resultado, a pessoa apresenta: (1) deficiência nutricional grave, muitas vezes, desenvolvendo caquexia; (2) osteomalacia (desmineralização dos ossos, devido à falta de cálcio); (3) coagulação sanguínea inadequada, causada pela falta de vitamina K; e (4) anemia macrocítica, do tipo anemia perniciosa, devido à diminuição da absorção de vitamina $B_{12}$ e de ácido fólico.

## Distúrbios do Intestino Grosso

### Constipação

Constipação significa *movimento lento das fezes pelo intestino grosso*; frequentemente, está associada à grande quantidade de fezes ressecadas e endurecidas, no cólon descendente, que se acumulam devido à absorção excessiva de líquido. Qualquer patologia dos intestinos que obstrua o movimento do conteúdo intestinal, como tumores, aderências que causem constrição ou úlceras, pode causar constipação. Causa funcional frequente da constipação são os hábitos intestinais irregulares que se desenvolveram durante uma vida toda de inibição dos reflexos normais da defecação.

Lactentes, raramente, são constipados, porém parte de seu treinamento, nos primeiros anos de vida, exige que eles aprendam a controlar a defecação; esse controle é efetuado por inibição dos reflexos naturais da defecação. A experiência clínica mostra que se não houver defecação, quando os reflexos são excitados ou caso haja o uso excessivo de laxativos, no lugar da função natural do intestino, os reflexos ficam progressivamente menos fortes com o passar de meses ou anos, e o cólon se torna *atônico*. Por essa razão, se a pessoa estabelecer hábitos intestinais regulares cedo na vida, geralmente defecando pela manhã, depois do café da manhã, quando os reflexos gastrocólico e duodenocólico causam movimentos de massa no intestino grosso, o desenvolvimento de constipação, mais tarde na vida, será muito menos provável.

A constipação pode, também, resultar de espasmo de pequeno segmento do cólon sigmoide. Deve ser lembrado que a motilidade, normalmente, é fraca no intestino grosso, de modo que, mesmo espasmo discreto, costuma ser capaz de causar constipação séria. Se a constipação perdura por vários dias e fezes se acumulam acima do cólon sigmoide espástico, secreções colônicas excessivas, frequentemente, levam a um dia ou mais de diarreia. Depois disso, o ciclo começa, novamente, com alternância entre constipação e diarreia.

**Megacólon (Doença de Hirschsprung).** Ocasionalmente, a constipação é tão intensa que os movimentos do intestino ocorrem só uma vez, em vários dias, ou apenas uma vez por semana. Isso faz com que grande quantidade de matéria fecal se acumule no cólon, distendendo-o a diâmetros de 7 a 10 centímetros. A patologia é chamada de *megacólon* ou *doença de Hirschsprung*.

Causa frequente de megacólon é a falta ou deficiência *de células ganglionares, no plexo mioentérico, em um segmento do cólon sigmoide*. Como consequência, nem reflexos de defecação, nem motilidade peristáltica forte ocorrem nessa área do intestino grosso. O próprio sigmoide fica pequeno e quase espástico, enquanto as fezes se acumulam, proximalmente, a essa região, causando megacólon nos segmentos ascendente, transverso e descendente.

### Diarreia

A diarreia resulta do movimento rápido de material fecal pelo intestino grosso. Várias causas de diarreia com importantes sequelas fisiológicas são as seguintes.

**Enterite — Inflamação do Trato Intestinal.** Enterite significa inflamação, em geral, causada por vírus ou por bactérias, do trato intestinal. Na *diarreia infecciosa* comum, a infecção é mais extensa, no intestino grosso e na parte distal do íleo. Em todos os lugares em que a infecção esteja presente, ocorre irritação da mucosa, cuja secreção aumenta muito. Ademais, a motilidade da parede intestinal, em geral, fica muito aumentada. Como resultado, existe, no lúmen, grande quantidade de líquido, para a remoção do agente infeccioso e, ao mesmo tempo, fortes movimentos propulsores impelem esse líquido na direção do ânus. Esse mecanismo é importante para livrar o trato intestinal de infecção debilitante.

De especial interesse é a diarreia causada pelo *cólera* (e menos frequentemente por outras bactérias, como os bacilos patogênicos do cólon). Como explicado no Capítulo 65, a toxina do cólera estimula, diretamente, a secreção excessiva de eletrólitos e líquido pelas criptas de Lieberkühn no íleo distal e no cólon. A quantidade pode ser de 10 a 12 litros por dia, e o cólon, em geral, reabsorve o máximo de 6 a 8 litros por dia. Portanto, a perda de líquido e de eletrólitos, por muitos dias, pode ser fatal.

A base fisiológica mais importante da terapia no cólera é repor com rapidez o líquido e os eletrólitos, à medida que são perdidos, principalmente por via intravenosa. Com reposição apropriada de líquido e com o uso de antibióticos, quase nenhum paciente morre do cólera; sem terapia, a mortalidade é de até 50%.

**Diarreia Psicogênica.** Todos estão familiarizados com a diarreia que acompanha períodos de tensão nervosa, como durante provas ou quando um soldado está para entrar na batalha. Esse tipo de diarreia, chamada diarreia emocional *psicogênica*, é causado por estimulação excessiva do sistema nervoso parassimpático, que excita intensamente (1) a motilidade e (2) o excesso de secreção de muco no cólon distal. Esses dois efeitos somados podem causar diarreia acentuada.

**Colite Ulcerativa.** A colite ulcerativa é doença em que áreas extensas das paredes do intestino grosso ficam inflamadas e ulceradas. A motilidade do cólon ulcerado costuma ser tão grande que ocorrem *movimentos em massa* em grande parte do dia, enquanto no cólon normal os movimentos duram de 10 a 30 minutos por dia. As secreções do cólon aumentam muito. Como resultado, o paciente tem movimentos repetidos intestinais, com diarreia.

A causa da colite ulcerativa é desconhecida. Alguns clínicos acreditam que resulte de efeito destrutivo alérgico ou imune, mas também poderia resultar de infecção bacteriana crônica, ainda não compreendida. Qualquer que seja a causa, existe forte tendência hereditária para a suscetibilidade à colite ulcerativa. Se a condição progride muito, as úlceras raramente cicatrizam; a ileostomia para permitir que o conteúdo do intestino delgado drene para o exterior, em lugar de atravessar o cólon, pode ser necessária. Mesmo assim, as úlceras algumas vezes não cicatrizam, e a única solução pode ser a remoção cirúrgica de todo o cólon.

**Paralisia da Defecação nos Traumatismos da Medula Espinhal**

No Capítulo 63, mostrou-se que a defecação, normalmente, é iniciada pelo acúmulo de fezes no reto, o que causa o *reflexo de defecação*, mediado pela medula espinhal, que passa do reto para o *conus medullaris* da medula espinhal e, então, de volta para o cólon descendente, sigmoide, reto e ânus.

Quando a medula espinhal é lesada em algum ponto entre o *conus medullaris* e o cérebro, a parte voluntária do ato da defecação é bloqueada, enquanto o reflexo medular básico para a defecação permanece intacto. Todavia, a perda do componente voluntário da defecação — isto é, a perda da capacidade de aumentar a pressão abdominal e de relaxar o esfíncter anal voluntário — frequentemente torna a defecação processo difícil na pessoa com esse tipo de lesão alta da medula espinhal. Porém, como o reflexo medular da defecação ainda pode ocorrer, pequeno enema para excitar a ação desse reflexo medular, em geral, aplicado pela manhã logo após a refeição, costuma causar defecação adequada. Desse modo, as pessoas com traumatismo da medula espinhal, que não destrua o *conus medullaris*, usualmente, podem controlar seus movimentos intestinais diários.

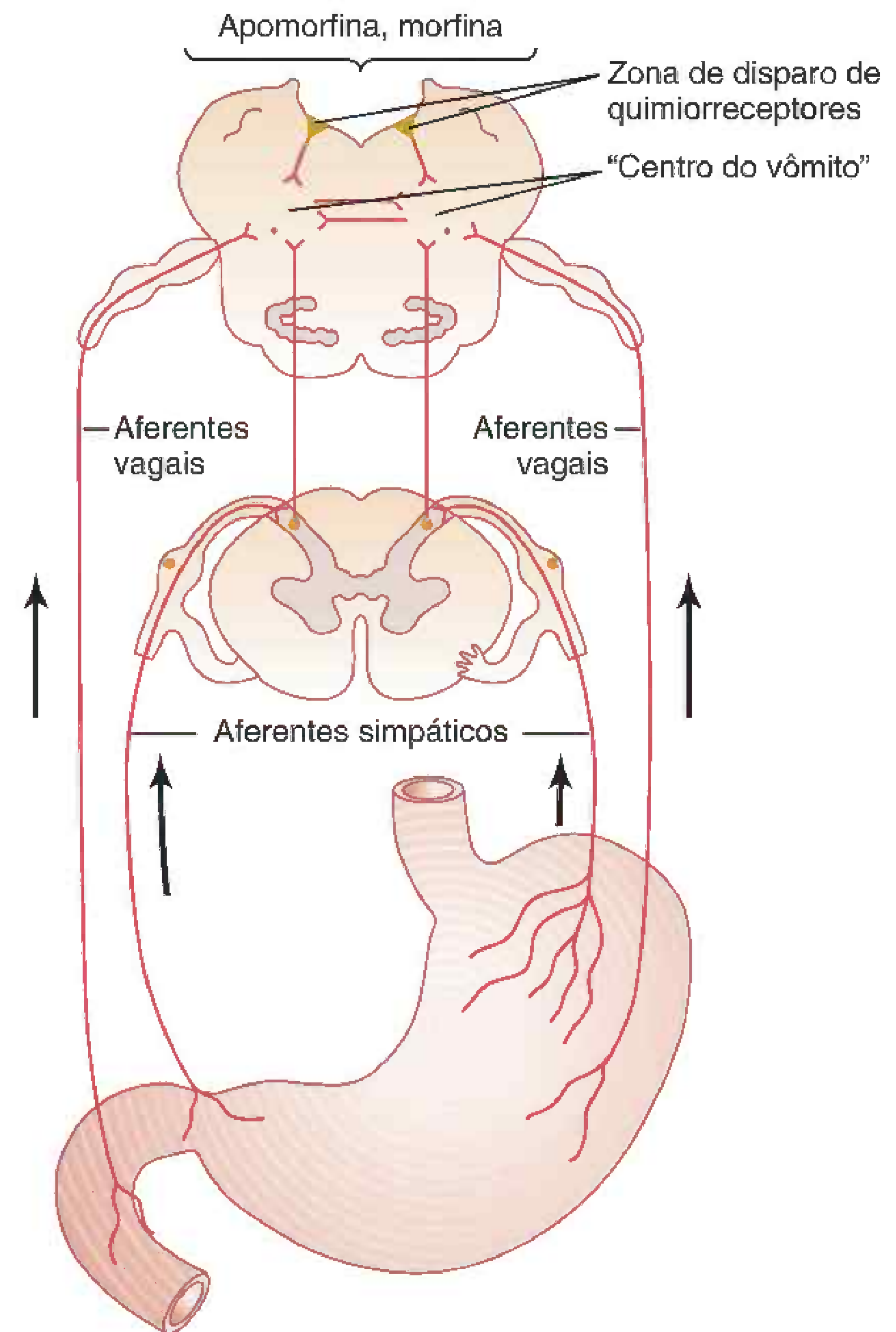



**Figura 66-2** Conexões neutras do "centro do vômito". O chamado centro do vômito inclui múltiplos núcleos sensoriais, motores e de controle, principalmente na formação reticular bulbar e pontina, e estende-se à medula espinhal.

## Distúrbios Gerais do Trato Gastrointestinal

### Vômitos

O vômito é o meio pelo qual o trato gastrointestinal superior se livra do seu conteúdo, quando qualquer parte do trato superior é excessivamente irritada, hiperdistendida ou hiperexcitada. A distensão excessiva ou a irritação do duodeno é estímulo especialmente forte para o vômito.

Os sinais sensoriais que iniciam o vômito se originam, principalmente, da faringe, do esôfago, do estômago e das partes superiores do intestino delgado. Os impulsos nervosos são transmitidos, como se vê na Figura 66-2, por fibras nervosas aferentes vagais e simpáticas para múltiplos núcleos distribuídos no tronco cerebral, na área chamada de "centro do vômito". Desse centro, os *impulsos motores* que causam vômitos são transmitidos pelos quinto, sétimo, nono, décimo e décimo segundo nervos cranianos, para o trato gastrointestinal superior, pelos nervos vagais e simpáticos para regiões mais distais do trato, e pelos nervos espinhais para o diafragma e músculos abdominais.

**Antiperistaltismo, o Prelúdio do Vômito.** Nos primeiros estágios da irritação gastrointestinal excessiva ou da hiperdistensão, o *antiperistaltismo* começa a ocorrer minutos antes de aparecerem os vômitos. Antiperistaltismo significa peristaltismo *para cima*, no trato digestório, e não para baixo. Ele pode se iniciar no íleo, e a onda antiperistáltica viaja em direção oral, velocidade de 2 a 3 cm/s; esse processo pode empurrar grande parte do conteúdo do intestino delgado inferior de volta ao duodeno e ao estômago, em 3 a 5 minutos. Depois, à medida que essas partes superiores do trato gastrointestinal, especialmente o duodeno, são hiperdistendidas, a distensão é o fator excitatório que inicia o ato do vômito.

No início do vômito, ocorrem fortes contrações no duodeno e no estômago e relaxamento parcial do esfíncter esofagogástrico, o que permite o movimento do vômito do estômago para o esôfago. Então, o ato específico de vomitar, envolvendo os músculos abdominais, ocorre e expele o vômito para o exterior, conforme explicado no parágrafo a seguir.

**Ato do Vômito.** Uma vez que o centro do vômito tenha sido suficientemente estimulado e instituído o ato do vômito, os primeiros efeitos são: (1) respiração profunda, (2) elevação do osso hioide e da laringe para a abertura do esfíncter esofágico superior, (3) fechamento da glote para impedir o fluxo de vômito para os pulmões e (4) elevação do palato mole para fechar as narinas posteriores. Em seguida, ocorrem forte contração do diafragma e contração simultânea dos músculos da parede abdominal. Isso comprime o estômago entre o diafragma e os músculos abdominais, elevando a pressão intragástrica a alto nível. Finalmente, o esfíncter

esofágico inferior se relaxa completamente, permitindo a expulsão do conteúdo gástrico para o esôfago.

Portanto, o ato de vomitar decorre de ação de compressão dos músculos do abdome, associada à contração simultânea da parede gástrica e abertura dos esfíncteres esofágicos, com expulsão do conteúdo gástrico.

**"Zona de Disparo dos Quimiorreceptores" no Bulbo para Início dos Vômitos por Fármacos ou por Cinetose.** Além dos vômitos iniciados por estímulos irritativos do próprio trato gastrointestinal, os vômitos também podem ser causados por sinais nervosos que se originam em áreas do cérebro. Isso é de modo particular verdade, para pequena área localizada bilateralmente, no assoalho do quarto ventrículo, chamada de *zona de disparo de quimiorreceptores para o vômito.* A estimulação elétrica dessa área pode iniciar os vômitos; porém, mais importante, a administração de certos fármacos, incluindo a apomorfina, a morfina e alguns derivados de digitálicos, pode estimular, diretamente, essa zona de disparo de quimiorreceptores e iniciar o vômito. A destruição dessa área bloqueia esse tipo de vômitos, mas não bloqueia os decorrentes de estímulos irritativos, no próprio trato gastrointestinal.

Também, sabe-se que mudanças rápidas na direção ou no ritmo dos movimentos corporais podem fazer com que certas pessoas vomitem. O mecanismo é o seguinte: o movimento estimula receptores, no labirinto vestibular do ouvido interno, e daí os impulsos são transmitidos, principalmente, por via dos *núcleos vestibulares* do tronco cerebral *para o cerebelo* e desse, para a *zona de disparo dos quimiorreceptores* e, por fim, para o *centro do vômito*, causando o vômito.

### Náusea

Todos já experimentaram a sensação de náusea e sabem que ela costuma ser pródromo do vômito. A náusea é o reconhecimento consciente da excitação subconsciente na área do bulbo estreitamente associada ao centro do vômito ou que faz parte dele, e pode ser causada por (1) impulsos que venham do trato gastrointestinal, causados por irritação, (2) impulsos que se originem no mesencéfalo, associados à cinetose ou (3) impulsos do córtex cerebral, para iniciar os vômitos. Os vômitos, ocasionalmente, ocorrem sem a sensação de náusea, indicando que apenas certas partes do centro do vômito se associam à sensação de náusea.

### Obstrução Gastrointestinal

O trato gastrointestinal pode ser obstruído em quase todos os pontos de sua extensão, como é mostrado na Figura 66-3. Algumas causas comuns de obstrução são (1) *câncer*, (2) *constrição fibrótica decorrente de ulceração ou por aderências peritoneais*, (3) *espasmo de segmento do intestino* e (4) *paralisia de segmento do intestino*.

As consequências anormais da obstrução dependem do ponto, no trato gastrointestinal, que é obstruído. Se a obstrução ocorrer no piloro, o que resulta da constrição fibrótica depois de ulceração péptica, ocorrerão vômitos persistentes do conteúdo gástrico. Isso reduz a nutrição corporal; também, causa perda de íons hidrogênio do estômago e pode resultar em *alcalose metabólica dos líquidos corporais*.

Se a obstrução for além do estômago, o refluxo antiperistáltico do intestino delgado faz com que os sucos intestinais voltem para o estômago, e eles são vomitados, junto com as secreções gástricas. Nesse caso, a pessoa perde grande quantidade de água e eletrólitos e se desidrata, mas as perdas de ácido do estômago e de base do intestino delgado podem ser equivalentes, de modo que ocorra pouca mudança no balanço acidobásico.




**Figura 66-3** Obstrução em diferentes partes do trato gastrointestinal.

Se a obstrução ocorrer na extremidade distal do intestino grosso, as fezes poderão se acumular no cólon por 1 semana ou mais. O paciente desenvolve sensação intensa de constipação, mas, a princípio, os vômitos não são intensos. Se o intestino grosso ficar completamente cheio, de modo que não mais ocorra transferência de quimo do intestino delgado para o intestino grosso, ocorrerão vômitos intensos. Obstrução prolongada do intestino grosso, finalmente, causa ruptura do próprio intestino ou, no caso de vômitos intensos, desidratação e choque circulatório podem ocorrer.

### Gases no Trato Gastrointestinal; "Flatos"

Os gases, chamados de *flatos*, podem entrar no trato gastrointestinal por três fontes: (1) ar deglutido, (2) gases formados no intestino pela ação bacteriana ou (3) gases que se difundem do sangue para o trato gastrointestinal. A maior parte do ar do estômago é composta por misturas de nitrogênio e oxigênio derivados do ar deglutido. Esses gases são expelidos por eructações. Somente pequenas quantidades de gases ocorrem, normalmente, no intestino delgado, e grande parte desse gás é ar que passa do estômago para o intestino.

No intestino grosso, a maior parte dos gases é derivada da ação bacteriana, incluindo especialmente *dióxido de carbono, metano* e *hidrogênio*. Quando metano e hidrogênio são misturados ao oxigênio, é formada, algumas vezes, mistura explosiva. O uso de eletrocautério durante a sigmoidoscopia pode causar pequena explosão.

Sabe-se que certos alimentos causam maior flatulência que outros — feijão, repolho, cebola, couve-flor, milho e certos alimentos irritativos, como vinagre. Alguns desses alimentos servem como meio adequado para bactérias formadoras de gases, especialmente tipos fermentáveis e não absorvidos de carboidratos. Por exemplo, o feijão contém carboidrato indigerível que entra no cólon e é substrato para as bactérias colônicas. Em outros casos, porém, o excesso de eliminação de gases decorre da irritação do intestino grosso, o que promove rápida eliminação peristáltica dos gases pelo ânus, antes que eles possam ser absorvidos.

A quantidade de gases que entram ou se formam no intestino grosso, a cada dia é, em média, de 7 a 10 litros, enquanto a quantidade média, eliminada pelo ânus, em geral é de cerca de 0,6 litro. O restante é normalmente absorvido pelo sangue através da mucosa intestinal e eliminado através dos pulmões.

## Referências

Andoh A, Yagi Y, Shioya M, et al: Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol* 14:5154, 2008.

Binder HJ: Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases, *Ann N Y Acad Sci* 1165:285, 2009.

Bjarnason I, Takeuchi K: Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy, *J Gastroenterol* 44(Suppl 19):23, 2009.

Blaser MJ, Atherton JC: *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease, *J Clin Invest* 113:321, 2004.

Casanova JL, Abel L: Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages, *J Exp Med* 206:1839, 2009.

Cover TL, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* in health and disease, *Gastroenterology* 136:1863, 2009.

Elson CO: Genes, microbes, and T cells—new therapeutic targets in Crohn's disease, *N Engl J Med* 346:614, 2002.

Fox JG, Wang TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer, *J Clin Invest* 117:60, 2007.

Hunt KA, van Heel DA: Recent advances in coeliac disease genetics, *Gut* 58:473, 2009.

Kahrilas PJ: Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease, *N Engl J Med* 359:1700, 2008.

Korzenik JR, Podolsky DK: Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease, *Nat Rev Drug Discov* 5:197, 2006.

Kozuch PL, Hanauer SB: Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy, *World J Gastroenterol* 14:354, 2008.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease, *Physiol Rev* 82:245, 2002.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside, *Gastroenterology* 135:41, 2008.

Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB: Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease, *News Physiol Sci* 16:272, 2001.

McMahon BP, Jobe BA, Pandolfino JE, Gregersen H: Do we really understand the role of the oesophagogastric junction in disease? *World J Gastroenterol* 15:144, 2009.

Podolsky DK: Inflammatory bowel disease, *N Engl J Med* 347:417, 2002.

Schulzke JD, Ploeger S, Amasheh M, et al: Epithelial tight junctions in intestinal inflammation, *Ann N Y Acad Sci* 1165:294, 2009.

Singh S, Graff LA, Bernstein CN: Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol* 104:1298, 2009.

Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection, *N Engl J Med* 347(15):1175, 2002.

Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, et al: Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art, *World J Gastroenterol* 15:2945, 2009.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs, *N Engl J Med* 340(24):1888, 1999.

Xavier RJ, Podolsky DK: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease, *Nature* 448:427, 2007.

(página deixada intencionalmente em branco)

UNIDADE XIII

# Metabolismo e Termorregulação


67. Metabolismo dos Carboidratos e Formação do Trifosfato de Adenosina

68. Metabolismo dos Lipídios

69. Metabolismo das Proteínas

70. O Fígado como Órgão

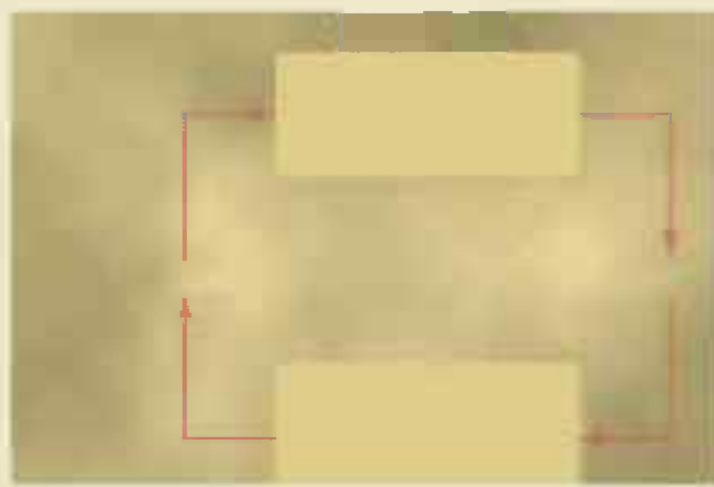
71. Balanços Dietéticos; Regulação da Alimentação; Obesidade e Inanição; Vitaminas e Minerais

72. Energética Celular e o Metabolismo Basal

73. Temperatura Corporal, Regulação da Temperatura e Febre

(página deixada intencionalmente em branco)

# Metabolismo dos Carboidratos e Formação do Trifosfato de Adenosina



Os capítulos seguintes tratam do metabolismo do organismo, o que significa os processos químicos que tornam possível a continuação da vida celular. Não é intenção deste livro apresentar os detalhes químicos de todas as diversas reações celulares, que pertencem ao universo da bioquímica. Em vez disso, a intenção destes capítulos é (1) rever os principais processos químicos celulares e (2) analisar suas implicações fisiológicas, especialmente, da maneira como se enquadram no conceito global da homeostasia corporal.

## Liberação de Energia dos Alimentos e o Conceito de "Energia Livre"

A maioria das reações químicas das células é voltada para a obtenção de energia, a partir dos alimentos disponíveis para os diversos sistemas fisiológicos da célula. Por exemplo, há necessidade de energia para atividade muscular, secreção glandular, manutenção dos potenciais de membrana pelas fibras nervosas e musculares, síntese de substâncias nas células, absorção de alimentos do trato gastrointestinal e muitas outras funções.

**Reações Acopladas.** Todos os alimentos energéticos — carboidratos, gorduras e proteínas — podem ser oxidados nas células e, durante esse processo, grande quantidade de energia é liberada. Esses mesmos alimentos, também podem ser queimados com oxigênio puro fora do organismo em fogo verdadeiro, liberando grande quantidade de energia; neste caso, contudo, a energia é liberada, subitamente, sob forma de calor. A energia que os processos fisiológicos celulares necessitam não consiste em calor e, sim, em energia para os movimentos mecânicos, no caso da função muscular, para concentrar solutos no caso da secreção glandular e para efetuar outras funções celulares. Para fornecer essa energia, as reações químicas devem estar "acopladas" aos sistemas responsáveis por estas funções fisiológicas. Esse acoplamento é obtido por meio de sistemas de enzimas celulares especiais e de transferência de energia, alguns dos quais serão explicados neste e nos capítulos subsequentes.

**"Energia Livre".** A quantidade de energia liberada pela oxidação completa de um alimento é chamada *energia livre de oxidação dos alimentos* e é, em geral, representada pelo símbolo $\Delta G$. A energia livre é usualmente expressa em termos de calorias por mol de substância. Por exemplo, a quantidade de energia livre liberada pela oxidação completa de 1 mol (180 gramas) de glicose é 686.000 calorias.

## O Trifosfato de Adenosina É a "Moeda de Energia" do Corpo

O trifosfato de adenosina (ATP) é o elo essencial entre as funções que utilizam energia e as funções que produzem energia no organismo (Fig. 67-1). Por esse motivo, o ATP foi chamado de moeda de energia do organismo, e pode ser obtida e consumida repetidamente.

A energia derivada da oxidação dos carboidratos, proteínas e das gorduras é usada para converter o difosfato de adenosina (ADP) em ATP que é, então, consumido pelas diversas reações do corpo, necessárias para (1) transporte ativo das moléculas através das membranas; (2) contração dos músculos e desempenho do trabalho mecânico; (3) diversas reações sintéticas que criam hormônios, membranas celulares e muitas outras moléculas essenciais do organismo; (4) condução de impulsos nervosos; (5) divisão celular e crescimento; e (6) muitas outras funções fisiológicas que são necessárias para manter e propagar a vida.

O ATP é composto químico lábil presente em todas as células. O ATP é uma combinação de adenina, ribose e três radicais fosfato, como mostrado na Figura 67-2. Os últi-

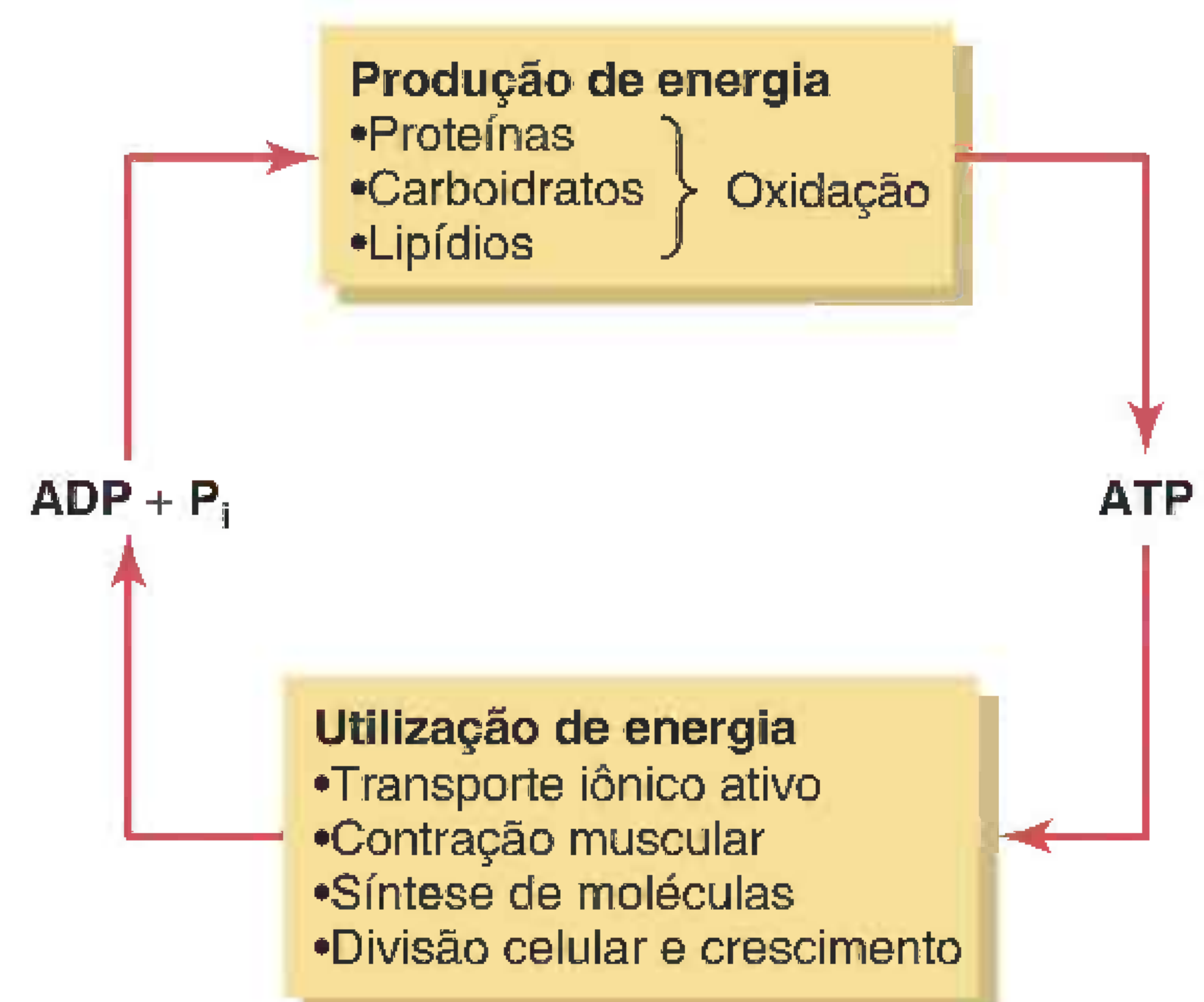
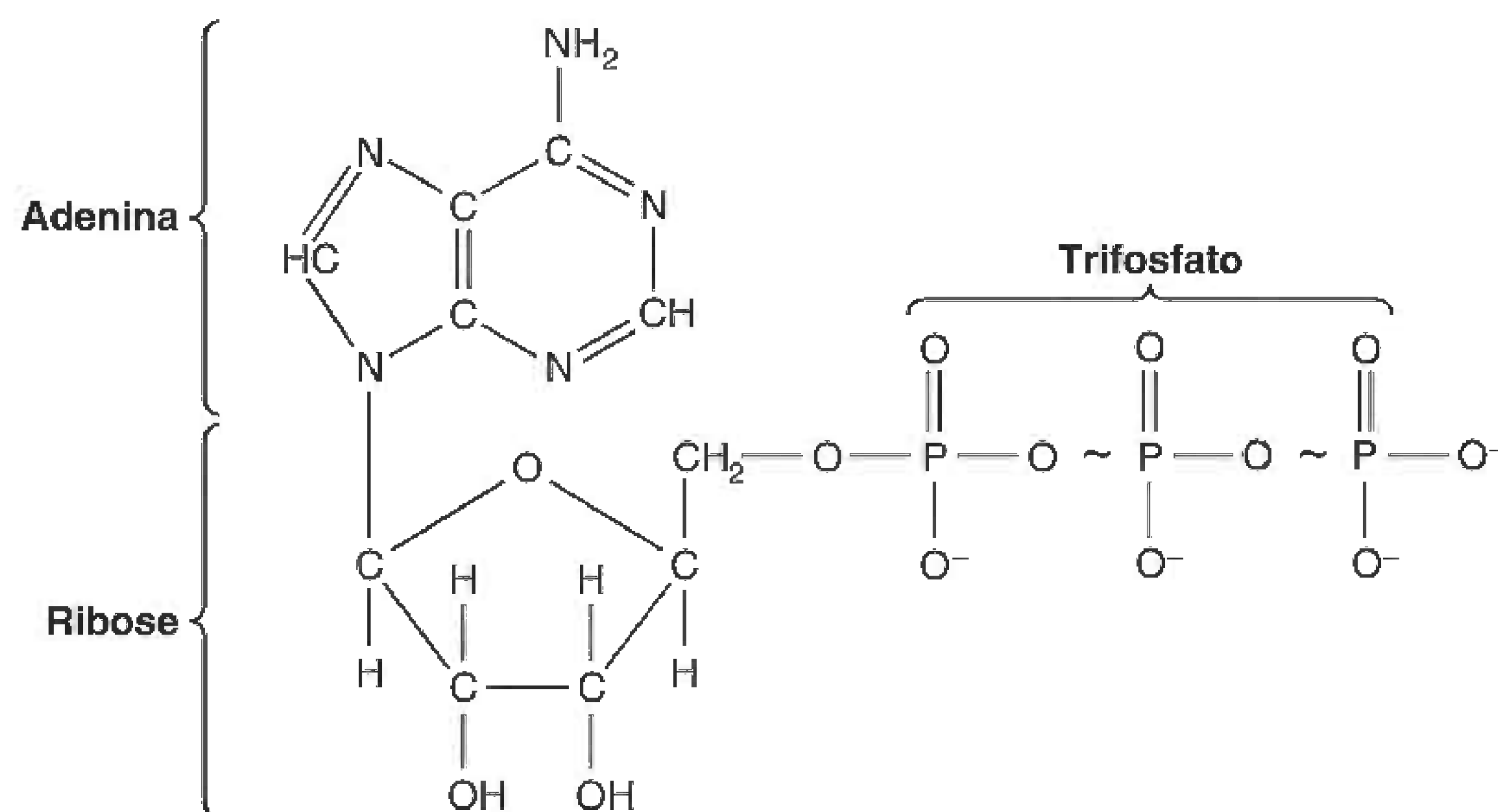


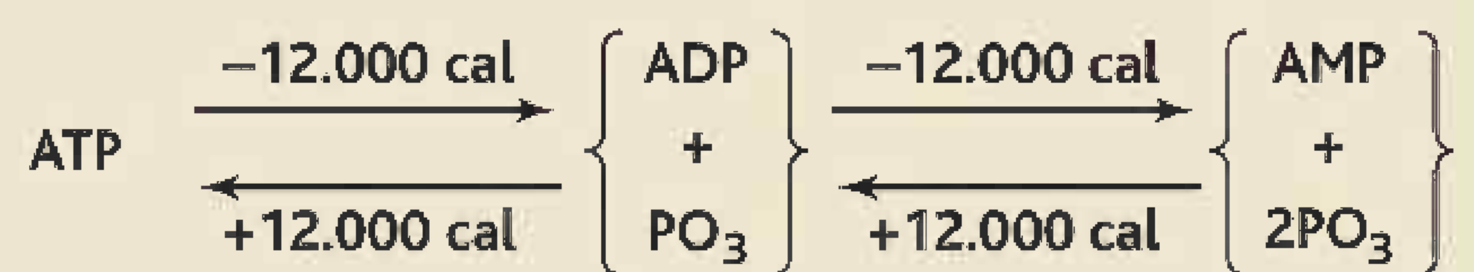

**Figura 67-1** O trifosfato de adenosina (ATP) é o elo principal entre os sistemas que produzem e utilizam energia no organismo. ADP, difosfato de adenosina; $P_i$, fosfato inorgânico.

**Figura 67-2** Estrutura química do trifosfato de adenosina (ATP).




mos dois radicais fosfato estão conectados com o restante da molécula por meio de ligações de alta energia, indicadas pelo símbolo ~.

A quantidade de energia livre em cada um desses elos de alta energia por mol de ATP é cerca de 7.300 calorias sob as condições-padrão e cerca de 12.000 calorias sob as condições usuais de temperatura e concentrações dos reagentes no corpo. Consequentemente, no organismo, a remoção de cada um dos dois últimos radicais fosfato libera em torno de 12.000 calorias de energia. Após a perda de um radical fosfato do ATP, o composto se torna ADP e, após perder o segundo radical fosfato, se torna *monofosfato de adenosina* (AMP). As interconversões entre ATP, ADP e AMP são as seguintes:




O ATP está presente em toda parte no citoplasma e no nucleoplasma de todas as células e, essencialmente, todos os mecanismos fisiológicos que requerem energia para o seu funcionamento a obtêm diretamente do ATP (ou de um outro composto de alta energia similar — trifosfato de guanosina [GTP]). Por sua vez, o alimento nas células é gradativamente oxidado e a energia liberada é usada para formar novo ATP, mantendo assim, sempre reserva dessa substância. Todas estas transferências de energia ocorrem por meio de reações acopladas.

A principal finalidade deste capítulo é explicar como a energia dos carboidratos pode ser utilizada para formar ATP nas células. Normalmente, 90% ou mais de todos os carboidratos, utilizados pelo organismo, são empregados com esse objetivo.

## Papel Central da Glicose no Metabolismo dos Carboidratos

Como explicado no Capítulo 65, os produtos finais da digestão dos carboidratos, no aparelho digestório, são quase que só glicose, frutose e galactose — com a glicose representando, em média, cerca de 80%. Após absorção a partir do trato intestinal, grande parte da frutose e quase toda galactose são rapidamente convertidas em glicose no fígado. Consequentemente, existe pouca frutose ou galactose no sangue circulante. *A glicose, assim, passa a ser a via final comum para o transporte de quase todos os carboidratos para as células.*

Nas células hepáticas, enzimas apropriadas estão disponíveis para promover as interconversões entre os monossacarídeos — glicose, frutose e galactose, como vemos na Figura 67-3. Além do mais, a dinâmica das reações é tal que quando o fígado libera os monossacarídeos de volta para o sangue, o produto final é quase inteiramente glicose. A razão para tanto é que as células hepáticas contêm grandes quantidades de *glicose fosfatase*. Logo, a glicose-6-fosfato pode ser degradada em glicose e fosfato, e a glicose pode então ser transportada de volta para o sangue, através das membranas das células hepáticas.

Devemos novamente, enfatizar que de modo geral, acima de 95% de todos os monossacarídeos circulantes no sangue, são o produto de conversão final, a glicose.

## Transporte da Glicose através da Membrana Celular

Antes que a glicose possa ser utilizada pelas células dos tecidos do corpo, ela deve ser transportada, através da membrana, para o citoplasma celular. No entanto, a glicose *não pode se difundir facilmente pelos poros* da membrana celular porque o peso molecular máximo das partículas, com difusão imediata, se situa em torno de 100 e a glicose apresenta peso molecular de 180. Ainda assim, a glicose chega ao interior das células com certo grau de facilidade, devido ao mecanismo de *difusão facilitada*. Os princípios desse mecanismo de transporte são discutidos no Capítulo 4. Basicamente, são os seguintes. Permeando a matriz lipídica da membrana celular existe grande quantidade de moléculas de proteínas *carreadoras*, que podem se ligar à glicose. A glicose, nessa forma ligada, pode ser transportada, pelo carreador, de um lado para o outro da membrana, quando é então liberada. Consequentemente, se a concentração de glicose for maior de um lado da membrana do que do outro lado, mais glicose vai ser transportada a partir da área de alta concentração para a área de baixa concentração do que na direção oposta.

O transporte de glicose através das membranas da maioria das células é bem diferente do que ocorre através da membrana gastrointestinal ou através do epitélio dos túbulos renais. Nestes dois casos, a glicose é transportada pelo mecanismo de *cotransporte ativo de sódio e glicose*, em que o transporte ativo do sódio fornece energia para absorver a

glicose *contra diferença de concentração*. Esse mecanismo de cotransporte de sódio-glicose só funciona em algumas células epiteliais especiais que são, especificamente, adaptadas para a absorção ativa de glicose. Em outras membranas celulares, a glicose só é transportada da concentração mais elevada para concentração inferior, por meio de *difusão facilitada*, tornada possível pelas propriedades especiais de ligação da membrana da *proteína carreadora de glicose*. Os detalhes da *difusão facilitada* para o transporte da membrana celular são apresentados no Capítulo 4.

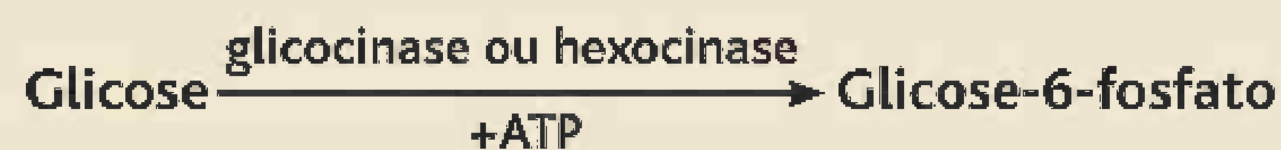
### Facilitação do Transporte da Glicose pela Insulina

A intensidade do transporte da glicose, assim como o transporte de outros monossacarídeos, aumenta muito devido à insulina. Quando o pâncreas secreta grandes quantidades de insulina, o transporte de glicose na maioria das células, aumenta por 10 ou mais vezes, relativamente ao valor medido na ausência de secreção da insulina. Por outro lado, a quantidade de glicose que pode se difundir para o interior da maioria das células do organismo na ausência de insulina, com exceção das células hepáticas e cerebrais, é muito pequena para fornecer a quantidade de glicose normalmente necessária para o metabolismo energético.

De fato, a utilização de carboidratos pela maioria das células é controlada pela secreção de insulina pelo pâncreas. As funções da insulina e seu controle do metabolismo dos carboidratos são discutidos com detalhes, no Capítulo 78.

### Fosforilação da Glicose

Logo após sua entrada nas células, a glicose se liga a um radical fosfato segundo a reação seguinte:




Essa fosforilação é promovida principalmente, pela enzima *glicocinase* no fígado e pela *hexocinase*, na maioria das outras células. A fosforilação da glicose é quase inteiramente irreversível, exceto nas células hepáticas, nas células do epitélio tubular renal e do epitélio intestinal; nessas células existe outra enzima, a *glicose fosfatase* que quando é ativada é capaz de reverter a reação. Na maioria dos tecidos do corpo, a fosforilação tem como finalidade *manter* a glicose no interior das células. Isso ocorre devido à ligação quase instantânea da glicose com fosfato, que impede sua difusão de volta para fora, exceto nas células especiais, principalmente, nas células hepáticas que contêm a fosfatase.

## O Glicogênio É Armazenado no Fígado e nos Músculos

Depois de sua captação para o interior da célula, a glicose pode ser usada, imediatamente, para liberar energia ou pode ser armazenada sob a forma de *glicogênio*, que é um grande polímero da glicose.

Todas as células do corpo são capazes de armazenar, pelo menos, algum glicogênio, mas algumas células são capazes de armazená-lo em grande quantidade, especialmente as *células hepáticas*, que podem acumular até 5% a 8% de seu peso sob a forma de glicogênio, e as *células musculares*, que podem armazenar entre 1% e 3% de glicogênio. As moléculas de glicogênio podem ser polimerizadas a qualquer peso molecular

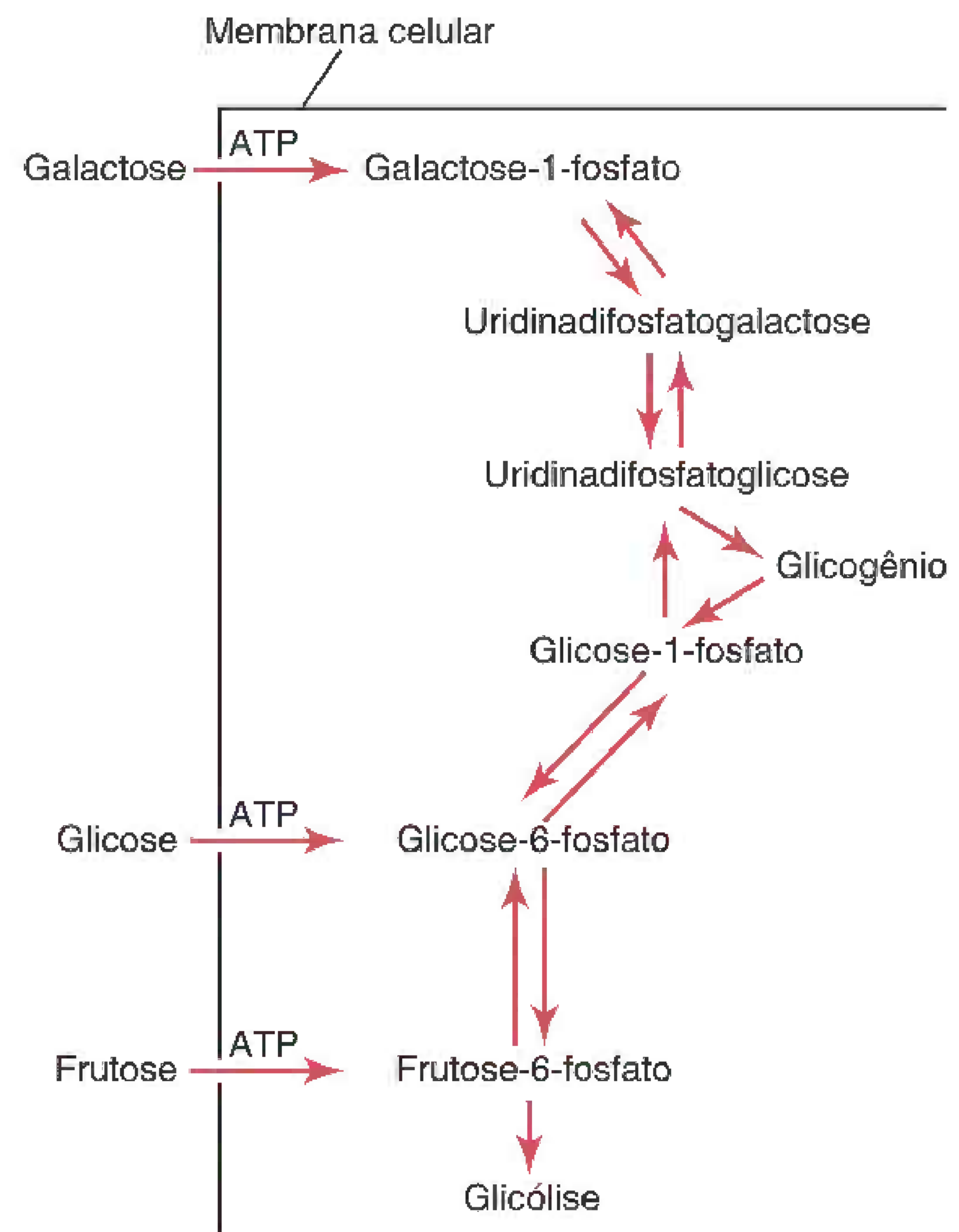



**Figura 67-3** Interconversões dos três principais monossacarídeos — glicose, frutose e galactose — nas células hepáticas.

e o peso molecular médio é de 5 milhões ou mais; a maior parte do glicogênio se precipita sob a forma de grânulos.

Essa conversão dos monossacarídeos em composto precipitado de elevado peso molecular (glicogênio) possibilita armazenar grandes quantidades de carboidratos, sem alterar significativamente a pressão osmótica dos líquidos intracelulares. Concentrações elevadas de monossacarídeos solúveis de baixo peso molecular, alterariam as relações osmóticas entre os líquidos intra e extracelulares.

### Glicogênese — Formação de Glicogênio

As reações químicas para a glicogênese são mostradas na Figura 67-4. Nessa figura, podemos ver que a *glicose-6-fosfato* pode se tornar *glicose-1-fosfato*; esta, por sua vez, é convertida em *uridinadifosfatoglicose* que, finalmente, é convertida em glicogênio. São necessárias diversas enzimas específicas para promover essas conversões e qualquer monossacarídeo capaz de ser convertido em glicose, pode entrar nestas reações. Alguns compostos menores, inclusive o *ácido lático*, *glicerol*, *ácido pirúvico* e alguns *aminoácidos desaminados*, também podem ser convertidos em glicose ou em compostos muito próximos e, em seguida, em glicogênio.

### Glicogenólise — Quebra do Glicogênio Armazenado

*Glicogenólise* significa a ruptura do glicogênio celular armazenado para formar, novamente, glicose nas células. A glicose pode então ser utilizada de modo a fornecer energia. A glicogenólise não ocorre pela reversão das mesmas reações químicas que formam o glicogênio; ao contrário, cada molécula de glicose sucessiva, em cada ramo do polímero de glicogênio, se divide por meio de *fosforilação* catalisada pela enzima *fosforilase*.

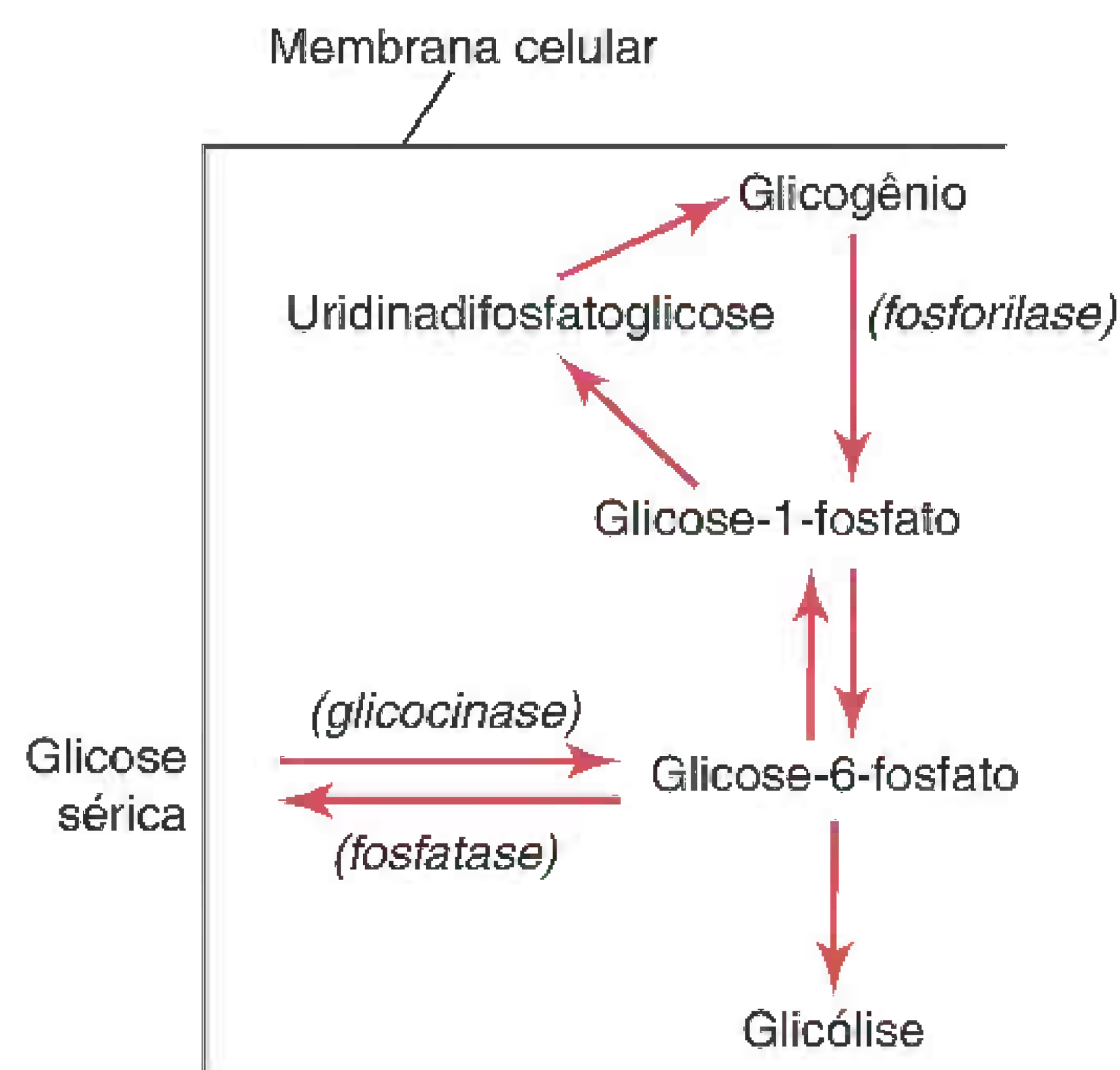



**Figura 67-4** Reações químicas de glicogênese e glicogenólise mostrando também interconversões entre a glicose sérica e o glicogênio hepático. (A fosfatase necessária para a liberação da glicose da célula está presente nas células hepáticas, mas não se encontra na maioria das outras células.)

Em condições de repouso, a fosforilase está na forma inativa, de modo que o glicogênio permanece armazenado. Quando ocorre necessidade de formar novamente glicose a partir do glicogênio, a fosforilase deve, primeiro, ser ativada. Isso pode ocorrer de diversas formas, incluindo os dois modos descritos a seguir.

**Ativação da Fosforilase pela Epinefrina ou pelo Glucagon.** Dois hormônios, a *epinefrina* e o *glucagon*, são capazes de ativar a fosforilase e, assim, causar glicogenólise rápida. O efeito inicial de cada um desses hormônios é o de promover a formação do *AMP cíclico* nas células que, então, dão início à cascata de reações químicas que ativa a fosforilase. Isso é discutido, em detalhes, no Capítulo 78.

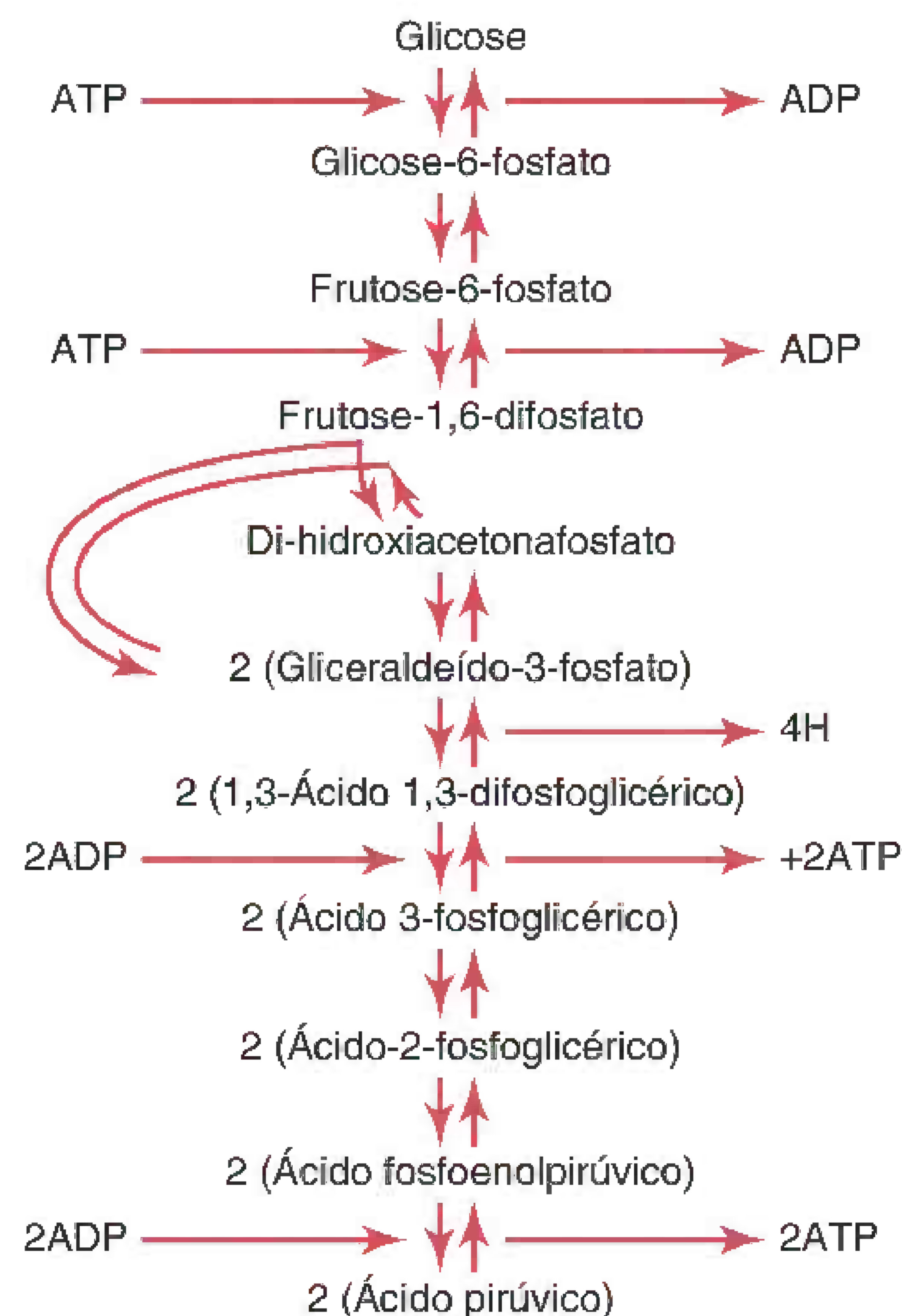
A *epinefrina* é liberada pela medula da glândula adrenal, quando o sistema nervoso simpático é estimulado. Consequentemente, uma das funções do sistema nervoso simpático é a de aumentar a disponibilidade da glicose para o metabolismo energético rápido. Essa função da epinefrina ocorre, de forma acentuada, nas células hepáticas musculares, contribuindo junto com outros efeitos do estímulo simpático, para o preparo do corpo para ação, como é muito discutido no Capítulo 60.

O *glucagon* é o hormônio secretado pelas *células alfa* do pâncreas, quando a concentração sérica da glicose está excessivamente baixa. Ele estimula a formação do AMP cíclico, principalmente pelas células hepáticas que, por sua vez, promove a conversão do glicogênio hepático em glicose e sua liberação para o sangue, elevando desse modo a concentração sanguínea de glicose. A função do glucagon na regulação da glicose sanguínea é discutida mais detalhadamente no Capítulo 78.

## Liberação de Energia da Molécula de Glicose pela Via Glicolítica

Como a oxidação completa de uma molécula-grama de glicose libera 686.000 calorias de energia e apenas 12.000 calorias de energia são necessárias para formar uma molécula-grama de ATP, haveria desperdício de energia se a glicose fosse decomposta de uma só vez, em água e dióxido de carbono, enquanto formasse uma só molécula de ATP. Felizmente, todas as células do corpo contêm enzimas especiais que efetuam o metabolismo da molécula de glicose, em várias etapas sucessivas, de modo que a energia é liberada em pequenas quantidades, para formar uma só molécula-grama de ATP a cada vez, formando o total de 38 moles de ATP, para cada mol de glicose metabolizado pelas células.

As próximas seções descrevem os princípios básicos dos processos por meio dos quais a molécula de glicose é progressivamente dissecada e sua energia liberada para formar o ATP.



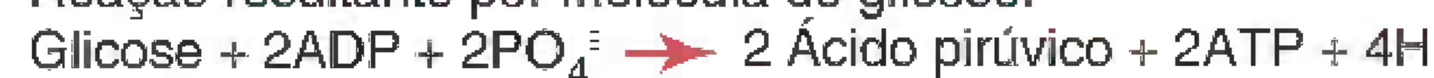




**Figura 67-5** Sequência de reações químicas responsáveis pela glicólise.

### Glicólise — Clivagem da Glicose para Formar Ácido Pirúvico

O modo mais importante de liberar energia da molécula de glicose é iniciado pela *glicólise*. Os produtos finais da glicólise são então oxidados para fornecer energia. Glicólise significa a divisão da molécula de glicose de modo a formar *duas moléculas de ácido pirúvico*.

A glicólise ocorre mediante 10 reações químicas sucessivas, mostradas na Figura 67-5. Cada etapa é catalisada, pelo menos, por enzima proteica específica. Observe que a glicose é primeiro convertida em frutose-1,6-difosfato e depois, é fracionada em duas moléculas com três átomos de carbonos, o gliceraldeído-3-fosfato, e cada uma delas é então convertida por mais cinco etapas adicionais em ácido pirúvico.

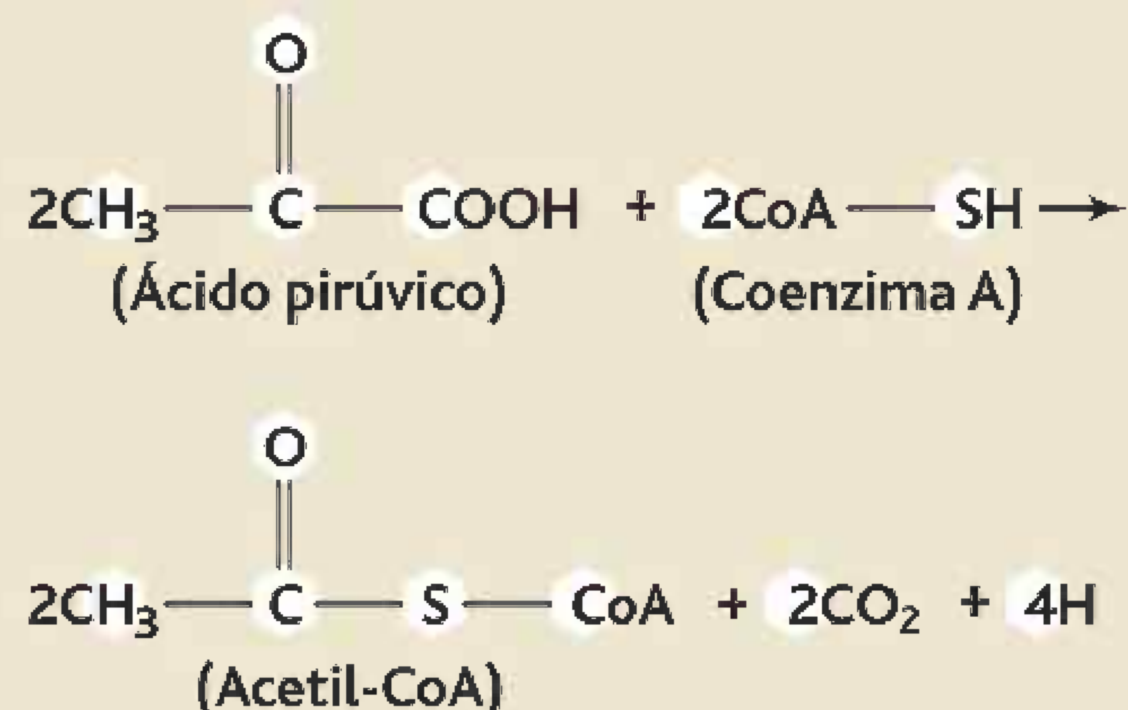
**Formação de ATP Durante a Glicólise.** Apesar das diversas reações químicas nas séries glicolíticas, apenas pequena uma porção da energia livre na molécula de glicose é liberada na

maioria das etapas. Entretanto, entre os estágios do ácido 1,3-difosfoglicérico e o ácido 3-fosfoglicérico e de novo, nos estágios do ácido fosfoenolpirúvico e do ácido pirúvico, a quantidade de energia liberada é superior a 12.000 por mol, a quantidade necessária para formar o ATP, e as reações são acopladas de tal maneira que é formado ATP. Assim, o total de 4 moles de ATP é formado para cada mol de frutose-1,6-difosfato, que se divide em ácido pirúvico.

Mesmo assim, 2 moles de ATP são necessários para fosforilar a glicose original, de modo a formar a frutose-1,6-difosfato, antes de ser possível iniciar a glicólise. Portanto, *o ganho líquido em moléculas de ATP em todo o processo glicolítico é apenas 2 moles para cada mol de glicose utilizada.* Isso corresponde a 24.000 calorias de energia transferida para o ATP, mas durante a glicólise, o total de 56.000 calorias de energia foi perdido da glicose original, dando a *eficiência* global para a formação de ATP, de apenas de 43%. Os restantes 57% de energia se perdem sob a forma de calor.

### Conversão do Ácido Pirúvico em Acetil Coenzima A

O próximo estágio na degradação da glicose é a conversão, em duas etapas, das duas moléculas de ácido pirúvico, na Figura 67-5, em duas moléculas de *acetil coenzima A* (acetil-CoA), segundo a seguinte reação :




A partir dessa reação, pode-se ver que duas moléculas de dióxido de carbono e quatro átomos de hidrogênio são liberados dessa reação, enquanto as porções restantes das duas moléculas de ácido pirúvico se associam à coenzima A, um derivado da vitamina ácido pantotênico, para formar duas moléculas de acetil-CoA. Nessa conversão, não se forma ATP, mas até seis moléculas de ATP são formadas, quando os quatro átomos de hidrogênio liberados são posteriormente oxidados, como vamos discutir adiante.

### Ciclo do Ácido Cítrico (Ciclo de Krebs)

O próximo estágio na degradação da molécula de glicose é chamado *ciclo do ácido cítrico* (também chamado *ciclo dos ácidos tricarboxílicos* ou *ciclo de Krebs*, em homenagem a Hans Krebs, responsável pela descoberta do ciclo do ácido cítrico). Essa é a sequência de reações químicas em que a porção acetil da acetil-CoA é degradada a dióxido de carbono e átomos de hidrogênio. Todas essas reações ocorrem na *matriz das mitocôndrias*. Os átomos de hidrogênio liberados se somam ao número desses átomos que vão, subsequentemente, ser oxidados (como vamos discutir adiante), liberando imensa quantidade de energia para formar o ATP.

A Figura 67-6 mostra os diferentes estágios das reações químicas no ciclo do ácido cítrico. As substâncias à esquerda são acrescentadas durante as reações químicas e os produtos das reações químicas encontram-se à direita. Observe, no topo da coluna, que o ciclo começa com o *ácido oxaloacético*, e abaixo da cadeia das reações o *ácido oxaloacético* é formado de novo. Assim, o ciclo pode continuar indefinidamente.

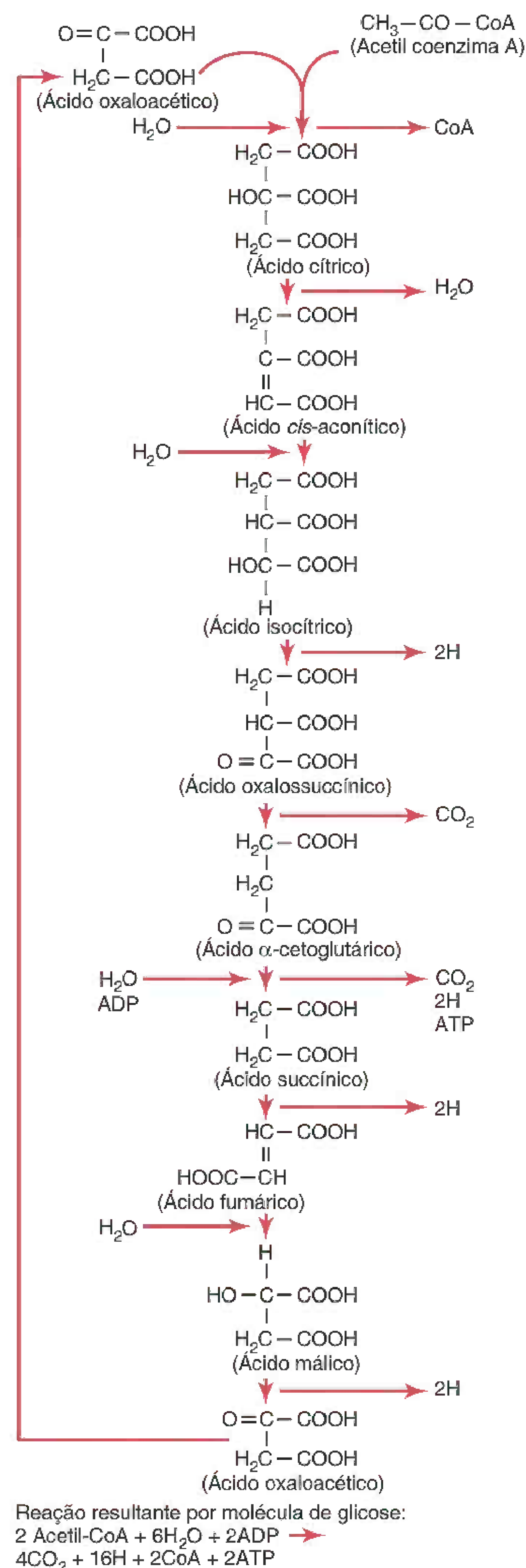


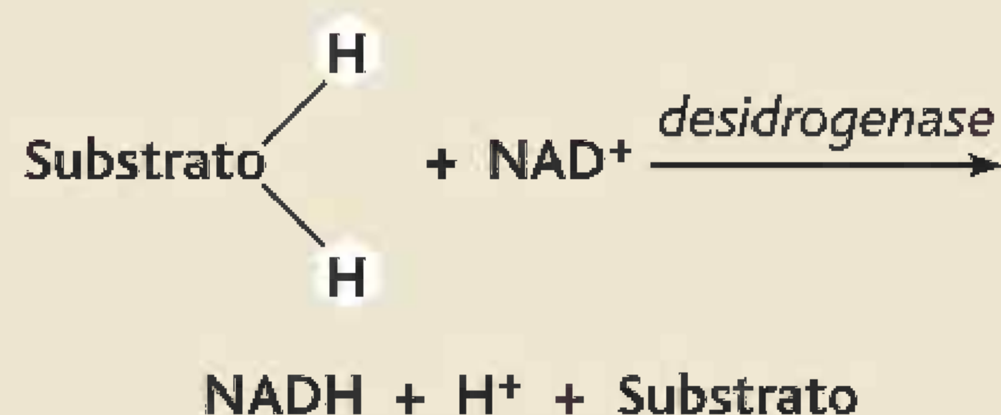

**Figura 67-6** Reações químicas do ciclo do ácido cítrico mostrando a liberação de dióxido de carbono e grande número de átomos de hidrogênio durante o ciclo.

No estágio inicial do ciclo do ácido cítrico, a *acetil-CoA* se associa ao *ácido oxaloacético* para formar o *ácido cítrico*. Parte da acetil-CoA é liberada e pode ser reutilizada, indefinidamente, para formar quantidades ainda maiores de acetil-CoA, a partir do ácido pirúvico; no entanto, a porção acetil passa a ser parte integral da molécula do ácido cítrico. Durante os estágios sucessivos do ciclo do ácido cítrico, são acrescentadas diversas moléculas de água, como vemos à esquerda na figura, e *dióxido de carbono* e *átomos de hidrogênio* são liberados em outros estágios no ciclo, como vemos à direita na figura.

Os resultados efetivos de todo o ciclo do ácido cítrico são encontrados na explicação, no final da Figura 67-6, demonstrando que, para cada molécula de glicose originalmente metabolizada, duas moléculas de acetil-CoA entram no ciclo do ácido cítrico, junto com seis moléculas de água. Essas são então degradadas em quatro moléculas de dióxido de carbono, 16 átomos de hidrogênio e duas moléculas de coenzima A. Duas moléculas de ATP são formadas, como veremos a seguir.

**Formação de ATP no Ciclo do Ácido Cítrico.** O ciclo do ácido cítrico, por si só, não causa a liberação de grande quantidade de energia; em apenas uma das reações químicas — durante a transformação do ácido α-cetoglutárico em ácido succínico — forma-se uma molécula de ATP. Assim, para cada molécula de glicose metabolizada, duas moléculas de acetil-CoA passam pelo ciclo do ácido cítrico, cada uma formando uma molécula de ATP, ou total de duas moléculas de ATP formadas.

**Função das Desidrogenases e da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo na Indução da Liberação de Átomos de Hidrogênio no Ciclo do Ácido Cítrico.** Como já vimos em diversos pontos deste capítulo, os átomos de hidrogênio são liberados no decorrer de diferentes reações químicas do ciclo do ácido cítrico — quatro átomos de hidrogênio durante a glicólise, quatro durante a formação da acetil-CoA a partir do ácido pirúvico e 16 no ciclo do ácido cítrico; *isto perfaz total de 24 átomos de hidrogênio, liberados para cada molécula de glicose original*. No entanto, esses átomos de hidrogênio não são deixados livres no líquido intracelular. Em vez disso, são liberados de dois em dois e, em todos os casos, a liberação é catalisada pela enzima proteica específica chamada *desidrogenase*. Vinte dos 24 átomos de hidrogênio se combinam imediatamente com a nicotinamida adenina dinucleotídeo ($NAD^+$), derivado da vitamina niacina, segundo a seguinte reação:




NADH + $H^+$ + Substrato

Essa reação não vai ocorrer sem a intermediação da desidrogenase específica ou sem a capacidade da $NAD^+$, para atuar como carreador de hidrogênio. Tanto o íon hidrogênio livre, como o hidrogênio ligado à $NAD^+$, entram em diversas reações químicas oxidativas que formam quantidades enormes de ATP, como discutido adiante.

Os quatro átomos de hidrogênio restantes, liberados durante a quebra da molécula de glicose — os quatro liberados durante o ciclo do ácido cítrico, entre os estágios de ácido succínico e fumárico —, combinam-se com a desidrogenase específica, mas não são subsequentemente liberados para a $NAD^+$. Eles, em vez disso, passam diretamente da desidrogenase para o processo oxidativo.

**Função das Descarboxilases como Causa da Liberação de Dióxido de Carbono.** Mencionando de novo as reações químicas do ciclo do ácido cítrico, assim como as reações para formação da acetil-CoA, a partir do ácido pirúvico, observa-se que existem três estágios em que o dióxido de carbono é liberado. Para causar a liberação do dióxido de carbono, outras enzimas específicas, chamadas de *descarboxilases*, separam o dióxido de carbono de seu substrato. O dióxido de carbono é então dissolvido nos líquidos orgânicos e transportado para os pulmões, onde é eliminado do organismo pela expiração (Cap. 40).

### Formação de Grandes Quantidades de ATP por meio da Oxidação do Hidrogênio — o Processo de Fosforilação Oxidativa

Apesar de todas as complexidades da (1) glicólise, (2) do ciclo do ácido cítrico, (3) da desidrogenação e (4) da descarboxilação, quantidades muito pequenas de ATP são formadas durante todos esses processos — apenas duas moléculas de ATP no esquema da glicólise e outras duas moléculas no ciclo do ácido cítrico para cada molécula de glicose metabolizada. Entretanto, quase 90% do ATP total, criado pelo metabolismo da glicose, são formados durante a oxidação subsequente dos átomos de hidrogênio que foram liberados nos estágios iniciais da degradação da glicose. De fato, a principal função de todos esses estágios iniciais é a de disponibilizar o hidrogênio da molécula da glicose, sob formas capazes de serem oxidadas.

A oxidação do hidrogênio é realizada, como ilustrado na Figura 67-7, por uma série de reações catalisadas por reações enzimáticas *nas mitocôndrias*. Essas reações (1) separam cada átomo de hidrogênio em íon hidrogênio e um elétron e (2) usam, eventualmente, os elétrons para combinar o oxigênio dissolvido dos líquidos com moléculas de água para formar íons hidroxila. Então, o hidrogênio e os íons hidroxila se associam entre si para formar água. Durante essa sequência de reações oxidativas, quantidades enormes de energia são liberadas para formar ATP. Essa maneira de formação do ATP é chamada *fosforilação oxidativa*. Ocorre inteiramente nas mitocôndrias por meio de processo muito especializado chamado *mecanismo quimiosmótico*.

### Mecanismo Quimiosmótico da Mitocôndria para Formação do ATP

**Ionização do Hidrogênio, a Cadeia de Transporte de Elétrons e a Formação da Água.** A primeira etapa da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias é a ionização dos átomos de hidrogênio que foram removidos dos substratos alimentares. Como descrito acima, esses átomos de hidrogênio são removidos aos pares: um se torna imediatamente um íon hidrogênio, $H^+$; o outro se acopla com a $NAD^+$ para formar a NADH. Na parte superior da Figura 67-7, vemos o destino subsequente da NADH e do $H^+$. O efeito inicial é liberar o outro átomo de NADH para formar outro íon hidrogênio,

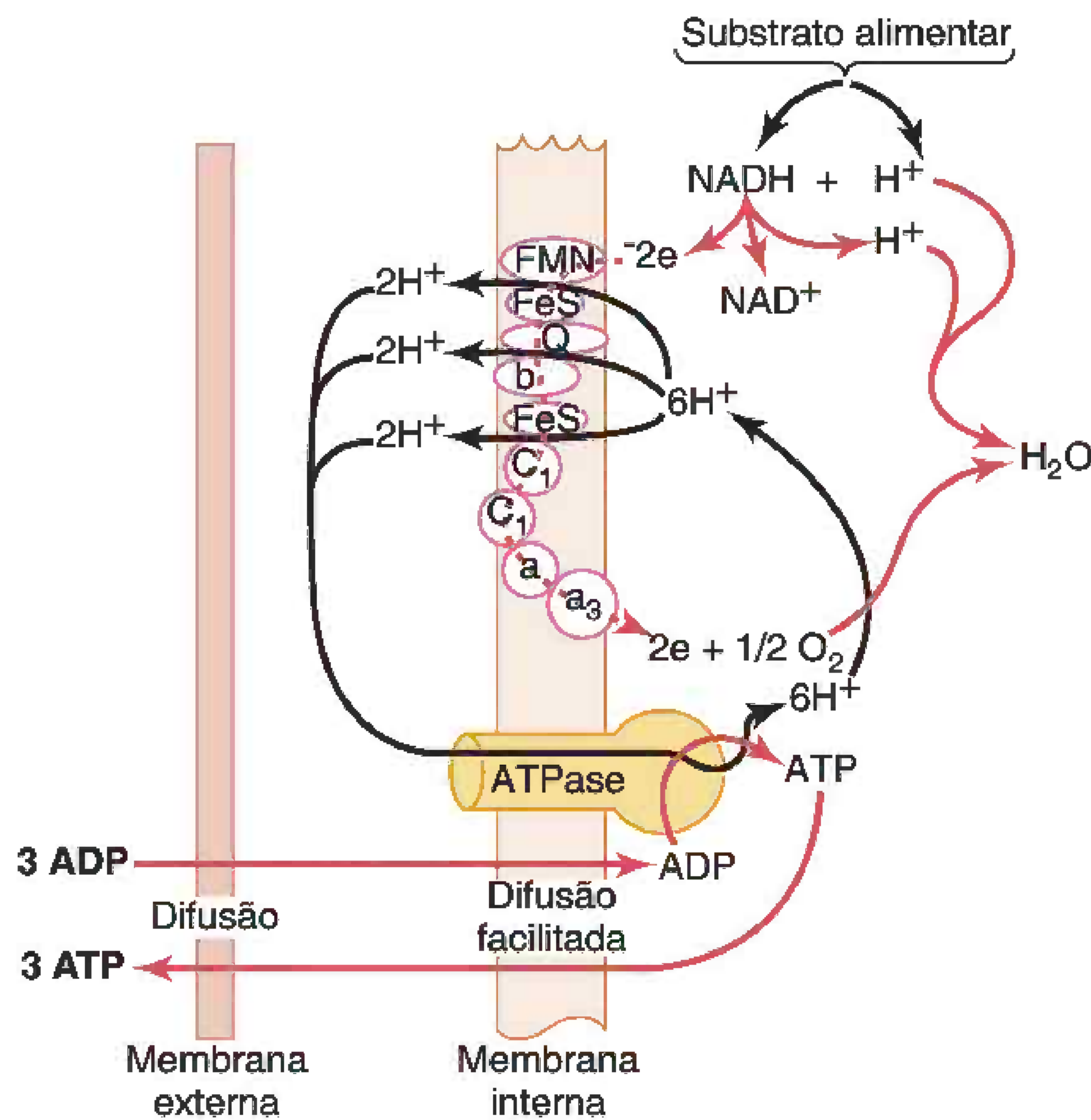



**Figura 67-7** Mecanismo quimiosmótico mitocondrial da fosforilação oxidativa para formar grandes quantidades de ATP. Essa figura mostra a relação entre as etapas oxidativa e de fosforilação nas membranas externa e interna da mitocôndria.

$H^+$; esse processo também reconstitui a $NAD^+$ que vai ser reutilizada indefinidamente.

Os elétrons retirados dos átomos de hidrogênio para causar a ionização do hidrogênio entram, imediatamente, em *cadeia de aceptores de elétrons para o transporte de elétrons* que é parte integral da camada interna da membrana (a membrana pregueada) das mitocôndrias. Os aceptores de elétrons podem ser reduzidos ou oxidados, de modo reversível, por meio da aceitação ou rejeição de elétrons. Os membros importantes dessa cadeia de transporte de elétrons incluem a *flavoproteína,* diversas *proteínas de sulfeto de ferro, ubiquinona* e *citocromos B, C1, C, A* e *A3.* Cada elétron é transferido de um desses aceptores para o próximo, até que, finalmente, atinge o citocromo A3, que é chamado de *citocromo oxidase* por ser capaz de ceder dois elétrons, reduzindo assim o oxigênio elementar para formar o oxigênio iônico, que então se acopla aos íons de hidrogênio para formar água.

Dessa maneira, a Figura 67-7 mostra o transporte dos elétrons pela cadeia de elétrons e, então, seu emprego definitivo pela citocromo oxidase para levar à formação de moléculas de água. Durante o transporte desses elétrons, pela cadeia de transporte de elétrons, a energia liberada é utilizada na síntese do ATP, como veremos a seguir.

**Bombeamento de Íons Hidrogênio para a Câmara Externa da Mitocôndria, Levados pela Cadeia Transportadora de Elétrons.** À medida que os elétrons passam pela cadeia de transporte de elétrons, são liberadas grandes quantidades de energia. Essa energia é usada para bombear os íons hidrogênio da matriz interna da mitocôndria (à direita na Fig. 67-7) para a câmara externa, entre as membranas interna e externa da mitocôndria (à esquerda). Isso cria elevada concentração de íons hidrogênio, com carga positiva nessa câmara; e cria também, forte potencial elétrico negativo na matriz interna.

**Formação de ATP.** A próxima etapa na fosforilação oxidativa é converter o ADP em ATP. Isto ocorre em conjunto com a grande molécula proteica que protrai por toda a membrana mitocondrial interna e se projeta na forma de nó na matriz interna da mitocôndria. Essa molécula é uma ATPase, cuja natureza física é mostrada na Figura 67-7. É chamada *ATP sintetase.*

A elevada concentração de íons hidrogênio com carga elétrica positiva na câmara externa e a grande diferença de potencial, através de membrana interna, fazem com que os íons hidrogênio fluam para a matriz mitocondrial interna, *através da própria substância da molécula da ATPase.* Assim, a energia derivada desse fluxo de íons hidrogênio, é usada pela ATPase para converter o ADP em ATP acoplando o ADP a radical fosfato iônico livre (Pi), acrescentando, assim, outra ligação fosfato de alta energia à molécula.

A etapa final no processo é a transferência do ATP do interior da mitocôndria de volta para o citoplasma celular. Isto ocorre por meio de difusão externa facilitada através da membrana interna e, então, por meio de difusão simples, pela membrana mitocondrial externa. Por sua vez, o ADP é continuamente transferido em outra direção, para prosseguir sua conversão em ATP. *Para cada dois elétrons que passam por toda a cadeia de transporte de elétrons (representando a ionização de dois átomos de hidrogênio) são sintetizadas até três moléculas de ATP.*

### Resumo da Formação de ATP Durante a Quebra da Glicose

É possível agora determinar o número total de moléculas de ATP que, sob condições ideais, podem ser formadas pela energia de uma molécula de glicose.

1. Durante a glicólise, quatro moléculas de ATP são formadas e duas são gastas para causar a fosforilação inicial da glicose, de modo que o processo possa continuar. Isto nos fornece ganho líquido de *duas moléculas de ATP.*
2. Durante cada revolução do ciclo do ácido cítrico, uma molécula de ATP é formada. No entanto, como cada molécula de glicose se divide em duas moléculas de ácido pirúvico, existem duas revoluções do ciclo para cada molécula de glicose metabolizada, havendo produção líquida de *mais duas moléculas de ATP.*
3. Durante todo o esquema representativo da quebra da molécula de glicose, o total de 24 átomos de hidrogênio é liberado durante a glicólise e durante o ciclo do ácido cítrico. Vinte destes átomos são oxidados, em conjunto com o mecanismo quimiosmótico oxidativo mostrado na Figura 67-7, com liberação de três moléculas de ATP para cada dois átomos de hidrogênio oxidados, perfazendo assim um total de *30 moléculas de ATP.*
4. Os quatro átomos de hidrogênio restantes são liberados por sua desidrogenase, no esquema oxidativo quimiosmótico, na mitocôndria além do primeiro estágio da Figura 67-7. Duas moléculas de ATP são geralmente liberadas para cada dois átomos de hidrogênio, havendo assim, o total de *mais quatro moléculas de ATP.*

Agora, somando todas as moléculas de ATP formadas, encontramos o máximo de *38 moléculas de ATP* formadas para cada molécula de glicose degradada em dióxido de carbono e água. Desta maneira, 456.000 calorias de ener-

gia podem ser armazenadas sob a forma de ATP, enquanto 686.000 calorias são liberadas durante a oxidação completa de cada molécula-grama de glicose. Isto representa *eficiência* global máxima de transferência de energia de 66%. Os 34% restantes de energia são calor e, consequentemente, não podem ser utilizados pelas células para a realização de funções específicas.

**Controle da Liberação de Energia a partir do Glicogênio Armazenado Quando o Organismo Necessita de Energia Adicional: Efeito das Concentrações Celulares do ATP e ADP sobre o Controle da Glicólise**

A liberação contínua de energia da glicose, quando não existe necessidade de energia pelas células, seria um processo de desperdício extremo. Em vez disso, a glicólise e a subsequente oxidação dos átomos de hidrogênio são continuadamente controladas segundo as necessidades celulares de ATP. Esse controle é realizado por meio de diversos mecanismos de controle por *feedback*, dentro do esquema químico. Entre os mais importantes encontram-se os efeitos das concentrações celulares tanto de ADP como de ATP no controle das velocidades das reações químicas, na sequência do metabolismo da energia.

Modo importante pelo qual o ATP ajuda a controlar o metabolismo energético é inibindo a enzima *fosfofrutocinase*. Como essa enzima promove a formação de frutose-1,6-difosfato, uma das etapas iniciais na série de reações glicolíticas, o resultado efetivo de excesso de ATP celular é o de tornar muito lenta ou, até mesmo, interromper a glicólise que, por sua vez, interrompe a maior parte do metabolismo dos carboidratos. Pelo contrário, o ADP (e também o AMP) provoca alteração oposta nessa enzima, aumentando muito sua atividade. Sempre que o ATP é usado pelos tecidos, como fonte de energia de fração importante de quase todas as reações químicas intracelulares, isto reduz a inibição pelo ATP da enzima fosfofrutocinase e, ao mesmo tempo, aumenta sua atividade, como resultado do excesso de ADP formado. Assim, o processo glicolítico é iniciado e as reservas celulares totais de ATP se refazem.

Outro elo de controle é o *íon citrato* formado no ciclo do ácido cítrico. Excesso desse íon também *inibe fortemente a fosfofrutocinase*, impedindo assim, que o processo glicolítico ultrapasse a capacidade do ciclo do ácido cítrico usar o ácido pirúvico, formado durante a glicólise.

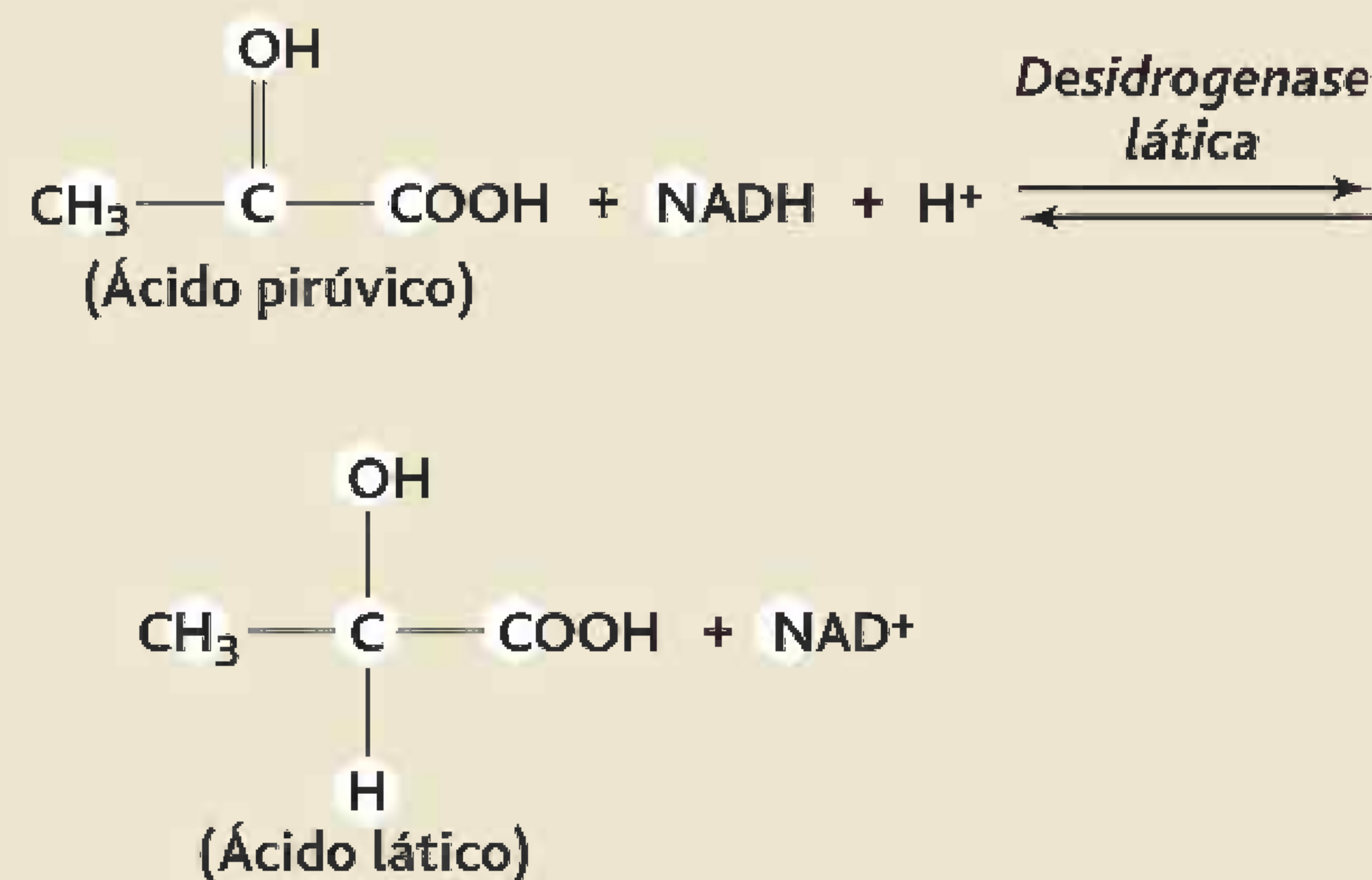
Um terceiro modo pelo qual o sistema do ATP-ADP-AMP controla o metabolismo dos carboidratos, assim como controla a liberação de energia dos lipídios e proteínas, é o seguinte: voltando às diversas reações químicas para liberação de energia, verificamos que se todo o ADP na célula, tiver sido transformado em ATP, simplesmente não é possível formar ATP adicional. Consequentemente, toda a sequência envolvida na utilização dos alimentos — glicose, lipídios e proteínas — para a formação de ATP é suspensa. Então, quando o ATP é utilizado pela célula para fornecer energia para as diferentes funções da fisiologia celular, o ADP recém-formado e o AMP acionam novamente os processos fisiológicos, e o ADP e o AMP são quase imediatamente devolvidos para o estado de ATP. Desta maneira, essencialmente, é mantida, automaticamente, reserva completa de ATP, exceto durante atividade celular excessiva, como exercício muito exaustivo.

**Liberação Anaeróbica de Energia — "Glicólise Anaeróbica"**

Ocasionalmente, o oxigênio fica indisponível ou insuficiente, de modo que a fosforilação oxidativa não pode ocorrer. Ainda assim, mesmo sob essas condições pequena quantidade de energia ainda pode ser liberada para as células pelo estágio da glicólise, da degradação de carboidratos, porque as reações químicas para a ruptura da glicose em ácido pirúvico não requerem oxigênio.

Esse processo consome grande quantidade de glicose porque apenas 24.000 calorias são empregadas para formar ATP, em cada molécula de glicose metabolizada, o que representa apenas pouco mais do que 3% da energia total da molécula de glicose. Entretanto, essa liberação de energia glicolítica para as células, que é chamada *energia anaeróbica*, pode ser medida salvadora durante alguns poucos minutos, em que o oxigênio se torna indisponível.

A Formação de Ácido Lático Durante a Glicólise Anaeróbica Permite a Liberação de Energia Anaeróbica Extra. A *lei de ação das massas* afirma que à medida que os produtos finais da reação química se acumulam, em meio reativo, a intensidade da reação diminui, aproximando-se de zero. Os dois produtos finais das reações glicolíticas (Fig. 67-5) são (1) ácido pirúvico e (2) átomos de hidrogênio acoplados à $NAD^+$ para formar NADH e $H^+$. O acúmulo de um deles ou de ambos seria capaz de suspender o processo glicolítico e impedir a formação adicional de ATP. Quando suas quantidades se tornam excessivas, esses dois produtos finais reagem entre si para formar o ácido lático, segundo a seguinte equação:




Assim, sob condições anaeróbicas, a maior parte do ácido pirúvico é convertida em ácido lático que se difunde, rapidamente, das células para os líquidos extracelulares e até mesmo, para os líquidos intracelulares de outras células com menor atividade. Consequentemente, o ácido lático representa um tipo de "sumidouro", em que os produtos finais da glicólise podem desaparecer, permitindo assim, que a glicólise prossiga além do que seria possível de outra maneira. De fato, a glicólise poderia prosseguir apenas por alguns segundos, sem essa conversão. Em vez disso, é possível continuar por diversos minutos, fornecendo quantidades extras consideráveis de ATP para o corpo, mesmo na ausência de oxigênio respiratório.

A Reconversão do Ácido Lático em Ácido Pirúvico Quando o Oxigênio se Torna Novamente Disponível. Quando a pessoa começa a respirar oxigênio de novo, depois de período de metabolismo anaeróbico, o ácido lático é rapidamente reconvertido em ácido pirúvico e NADH e $H^+$. Grandes porções destes são, imediatamente, oxidadas para formar grandes quantidades de ATP. Esta quantidade excessiva de ATP,

então, devolve até três quartos do excesso restante de ácido pirúvico, para serem convertidos de volta em glicose.

Assim, a grande quantidade de ácido lático que se forma, durante a glicólise anaeróbica, não se perde no organismo porque, quando o oxigênio estiver novamente disponível, o ácido lático poderá ser reconvertido em glicose ou utilizado diretamente como fonte de energia. A maior parte dessa reconversão ocorre principalmente no fígado, mas pequena quantidade também pode ocorrer em outros tecidos.

**Emprego do Ácido Lático pelo Coração como Fonte de Energia.** O músculo cardíaco é especialmente capaz de converter o ácido lático em ácido pirúvico e então empregar o ácido pirúvico como fonte de energia. Isto ocorre, principalmente durante a realização de exercícios pesados, quando grandes quantidades de ácido lático são liberadas para o sangue pelos músculos esqueléticos e consumidas como forma extra de energia pelo coração.

## Liberação de Energia da Glicose pela Via da Pentose Fosfato

Em quase todos os músculos do organismo, essencialmente todos os carboidratos utilizados como fonte de energia são degradados em ácido pirúvico, por meio da glicogenólise e então oxidados. No entanto, esse esquema glicolítico não é o único meio pelo qual a glicose pode ser degradada e utilizada para fornecer energia. O segundo mecanismo importante para a quebra e oxidação da glicose é chamado *via da pentose fosfato* (ou *via do fosfogliconato*), que é responsável por até 30% da quebra da glicose *no fígado e até mesmo mais do que isso, nas células adiposas.*

Essa via é especialmente importante porque pode fornecer energia independente de todas as enzimas do ciclo do ácido cítrico e, consequentemente, é via alternativa para o metabolismo energético, quando algumas anormalidades enzimáticas ocorrem nas células. Ela apresenta capacidade especial para fornecer energia para diversos processos de síntese celular.

**Liberação de Dióxido de Carbono e Hidrogênio pela Via da Pentose Fosfato.** A Figura 67-8 mostra a maioria das reações químicas básicas da via da pentose fosfato. Ela demonstra que a glicose, durante diversos estágios da conversão, pode liberar uma molécula de dióxido de carbono e quatro átomos de hidrogênio, com a resultante formação de açúcar com cinco carbonos, D-ribulose. Essa substância pode mudar, progressivamente, em diversos outros açúcares com cinco, quatro, sete e três carbonos. Finalmente, diversas combinações desses açúcares são capazes de ressintetizar a glicose. Entretanto, *apenas cinco moléculas de glicose são ressintetizadas para cada seis moléculas de glicose que entram inicialmente nas reações.* Ou seja, a via da pentose fosfato é um processo cíclico em que a molécula de glicose é metabolizada para cada revolução do ciclo. Assim, com a repetição contínua do ciclo, toda a glicose pode, eventualmente, ser convertida em dióxido de carbono e hidrogênio, e o hidrogênio pode entrar na via da fosforilação oxidativa para formar ATP; na maioria das vezes, no entanto, é utilizada para a síntese de lipídios ou de outras substâncias, como veremos a seguir.

**Emprego do Hidrogênio para Sintetizar Lipídios; a Função da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato.** O hidrogênio liberado durante o ciclo da pentose fosfato, não se acopla com a NAD+ como na via glicolítica, mas se acopla com a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP+), que é quase idêntico à NAD+, exceto por radical fosfato extra, P. Essa diferença é extremamente significativa porque só o hidrogênio ligado à NADP+, na forma de NADPH, pode ser utilizado para a síntese lipídica, a partir dos carboidratos (como discutido no Cap. 68) e para a síntese de algumas outras substâncias.

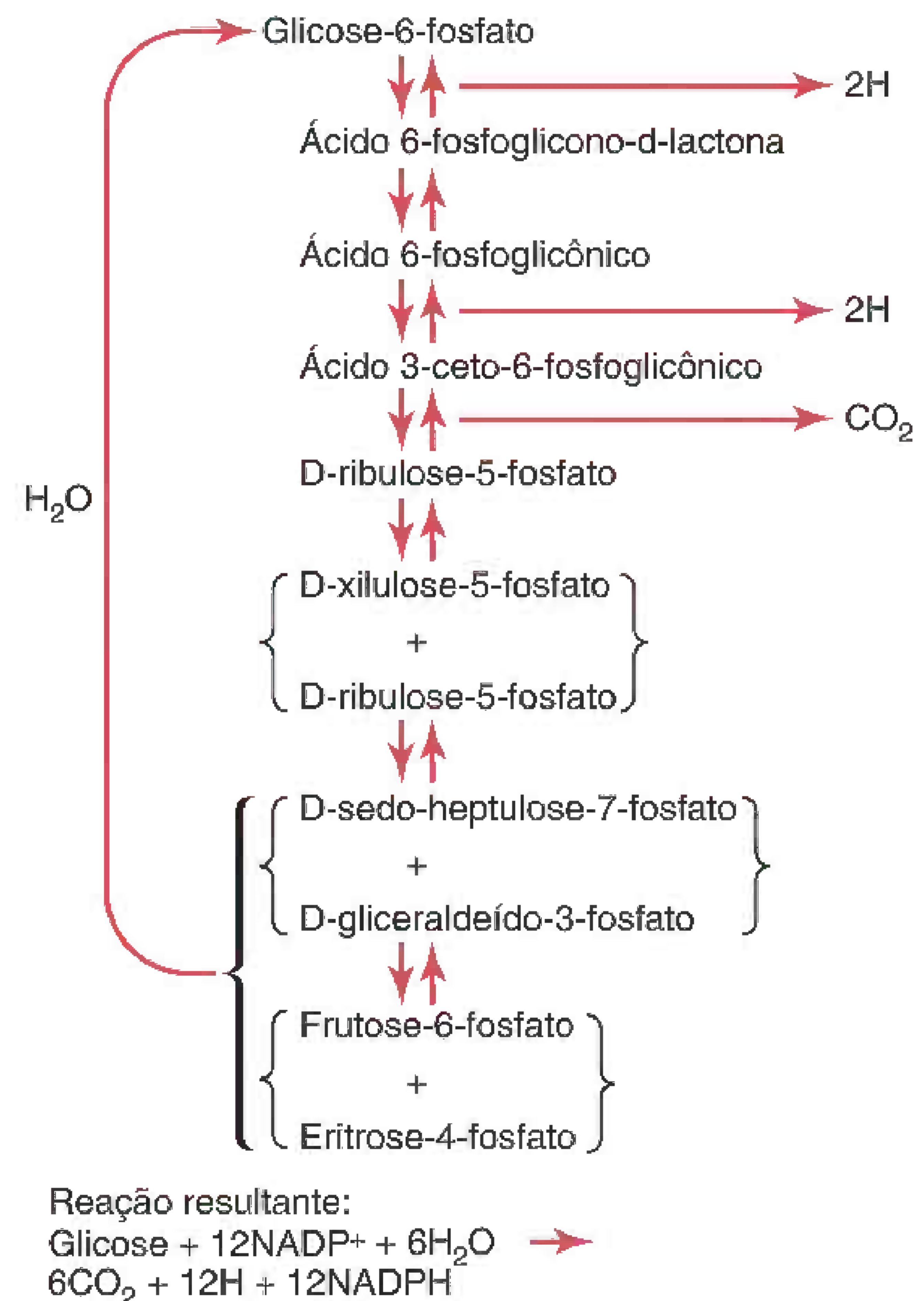



**Figura 67-8** Via da pentose fosfato para o metabolismo da glicose.

Quando a via glicolítica, para utilização de glicose, é lentificada devido à inatividade celular, a via da pentose fosfato continua em funcionamento (principalmente no fígado) para fazer a degradação de qualquer excesso de glicose que continue a ser transportado para dentro das células e a NADPH fica abundante, de modo a ajudar na conversão da acetil-CoA, também derivada da glicose, em ácidos graxos de cadeia longa. Essa é uma outra maneira pela qual a energia na molécula da glicose é usada, além da formação de ATP — nesta circunstância, *para a formação e armazenamento de lipídios no corpo.*

### Conversão da Glicose em Glicogênio ou Lipídios

Quando a glicose não é imediatamente requerida como fonte de energia, a glicose extra que penetra continuamente nas células é armazenada sob a forma de glicogênio ou convertida em lipídios. A glicose é, preferencialmente, armazenada como glicogênio, até que as células tenham armazenado quantidades suficientes para fornecer energia para as necessidades do organismo, por período de apenas 12 a 24 horas.

Quando as células que armazenam o glicogênio (primariamente, células hepáticas e musculares) chegam perto da saturação com glicogênio, a glicose adicional é convertida

em lipídios, no fígado e nas células adiposas e armazenada sob a forma de gordura nas células adiposas. Outras etapas da química dessa conversão são discutidas no Capítulo 68.

## Formação de Carboidratos a partir de Proteínas e Lipídios — "Gliconeogênese"

Quando as reservas de carboidratos do organismo caem abaixo da normal, quantidades moderadas de glicose podem ser formadas a partir de *aminoácidos* e da porção *glicerol* dos lipídios. Esse processo é chamado de *gliconeogênese.*

A gliconeogênese é especialmente importante na prevenção de redução excessiva da concentração de glicose no sangue durante o jejum. A glicose é o substrato primário de energia, em tecidos como o cérebro e as hemácias, e quantidades adequadas de glicose devem estar presentes no sangue por diversas horas, entre as refeições. O fígado desempenha papel fundamental na manutenção dos níveis de glicose sanguínea durante o jejum, ao converter seu glicogênio armazenado em glicose (glicogenólise) e ao sintetizar a glicose, principalmente a partir do lactato e de aminoácidos (gliconeogênese). Aproximadamente 25% da produção de glicose hepática derivam da gliconeogênese, ajudando a manter o fornecimento estável de glicose para o cérebro. Durante jejum prolongado, os rins também sintetizam quantidades consideráveis de glicose, a partir de aminoácidos e de outros precursores.

Cerca de 60% dos aminoácidos nas proteínas do corpo, podem ser facilmente convertidos em carboidratos; os restantes 40% apresentam configurações químicas que dificultam ou impossibilitam essa conversão. Cada aminoácido é convertido em glicose por meio de processo químico ligeiramente diferente. Por exemplo, a alanina pode ser convertida diretamente em ácido pirúvico, simplesmente pela desaminação; o ácido pirúvico é então convertido em glicose ou glicogênio armazenado. Diversos dos aminoácidos mais complicados podem ser convertidos em açúcares diferentes, contendo três, quatro, cinco ou sete átomos de carbono; eles podem, então, entrar na via do fosfogluconato e, eventualmente, formar glicose. Assim, por meio da desaminação com diversas interconversões simples, muitos dos aminoácidos podem tornar-se glicose. Interconversões similares podem transformar o glicerol, em glicose ou em glicogênio.

**Regulação da Gliconeogênese.** A diminuição do nível celular dos carboidratos e da glicose sanguínea são os estímulos básicos que aumentam a intensidade da gliconeogênese. A diminuição dos carboidratos pode reverter, diretamente, muitas das reações glicolíticas e de fosfogluconato, permitindo assim, a conversão de aminoácidos desaminados e glicerol em carboidratos. Além disso, o hormônio *cortisol* é especialmente importante nessa regulação, como veremos a seguir.

**Efeito da Corticotropina e dos Glicocorticoides sobre a Gliconeogênese.** Quando quantidades normais de carboidratos não estão disponíveis para as células, a adeno-hipófise, por motivos que ainda não foram completamente esclarecidos, começa a secretar quantidades aumentadas do hormônio *corticotropina.* Isso leva o córtex adrenal a produzir grandes quantidades de *hormônios glicocorticoides,* especialmente o *cortisol.* Por sua vez, o cortisol mobiliza proteínas, essencialmente, de todas as células do organismo, disponibilizando-as sob a forma de aminoácidos nos líquidos corporais. Elevada proporção desses aminoácidos é imediatamente desaminada no fígado e fornece substratos ideais para a conversão em glicose. Assim, um dos métodos mais importantes para promoção da gliconeogênese é a liberação de glicocorticoides do córtex adrenal.

## Glicose Sanguínea

A concentração sanguínea normal de glicose de pessoa em jejum nas últimas 3 ou 4 horas, é cerca de 90 mg/dL. Depois de refeição rica em carboidratos, esse nível raramente se eleva acima de 140 mg/dL, a menos que essa pessoa seja portadora de diabetes melito, condição que será discutida no Capítulo 78.

A regulação da concentração da glicose sanguínea está intimamente relacionada com os hormônios pancreáticos, insulina e glucagon; esse assunto é discutido, detalhadamente, no Capítulo 78, em relação às funções destes hormônios.

## Referências


Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003.

Ceulemans H, Bollen M: Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button, *Physiol Rev* 84:1, 2004.

Ferrer JC, Favre C, Gomis RR, et al: Control of glycogen deposition, *FEBS Lett* 546:127, 2003.

Gunter TE, Yule DI, Gunter KK, et al: Calcium and mitochondria, *FEBS Lett* 567:96, 2004.

Jackson JB: Proton translocation by transhydrogenase, *FEBS Lett* 545:18, 2003.

Jiang G, Zhang BB: Glucagon and regulation of glucose metabolism, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E671, 2003.

Krebs HA: The tricarboxylic acid cycle, *Harvey Lect* 44:165, 1948–1949.

Kunji ER: The role and structure of mitochondrial carriers, *FEBS Lett* 564:239, 2004.

Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, et al: Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E863, 2003.

Mills DA, Ferguson-Miller S: Understanding the mechanism of proton movement linked to oxygen reduction in cytochrome c oxidase: lessons from other proteins, *FEBS Lett* 545:47, 2003.

Murphy MP: How mitochondria produce reactive oxygen species, *Biochem J* 417:1, 2009.

Navarro A, Boveris A: The mitochondrial energy transduction system and the aging process, *Am J Physiol Cell Physiol* 292:C670, 2007.

Pilkis SJ, Granner DK: Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis, *Annu Rev Physiol* 54:885, 1992.

Riddell MC: The endocrine response and substrate utilization during exercise in children and adolescents, *J Appl Physiol* 105:725, 2008.

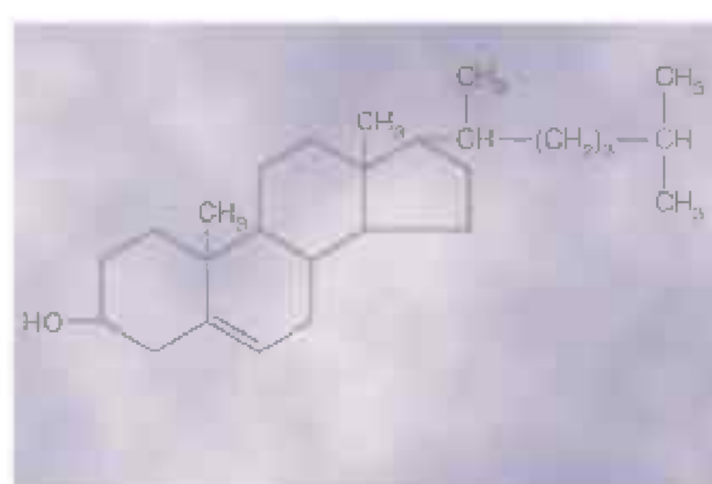
Roden M, Bernroider E: Hepatic glucose metabolism in humans—its role in health and disease, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17:365, 2003.

Starkov AA: The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling, *Ann N Y Acad Sci* 1147:37, 2008.

Wahren J, Ekberg K: Splanchnic regulation of glucose production, *Annu Rev Nutr* 27:329, 2007.

# CAPÍTULO 68

# Metabolismo dos Lipídios

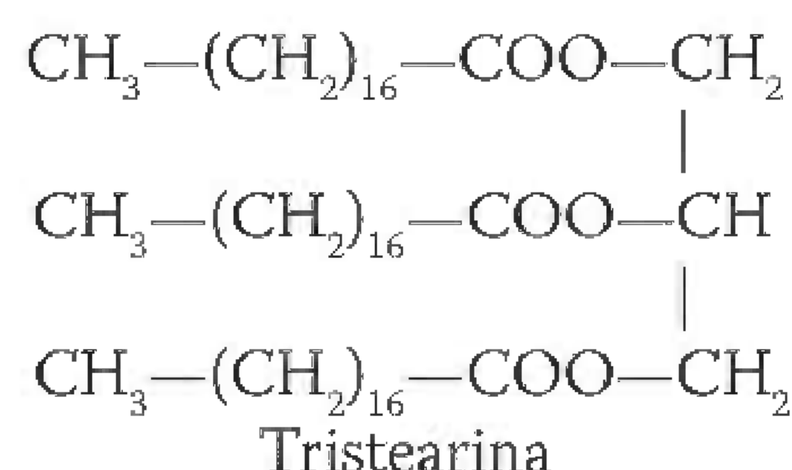



Diversos compostos químicos nos alimentos e no organismo são classificados como *lipídios*. Entre eles se encontram (1) *gordura neutra*, também conhecida como *triglicerídeos*; (2) *fosfolipídios*; (3) *colesterol*; e (4) alguns outros de menor importância. Quimicamente, a parte lipídica básica dos triglicerídeos e dos fosfolipídios é formada por *ácidos graxos*, que são, simplesmente, cadeias longas de hidrocarbonetos ácidos. Um ácido graxo típico, o ácido palmítico, é o seguinte: $CH_3(CH_2)_{14}COOH$.

Apesar de o colesterol não apresentar ácidos graxos na sua fórmula, seu núcleo esterol é sintetizado a partir de partes de moléculas de ácidos graxos, o que lhe dá, assim, muitas das propriedades físicas e químicas de outras substâncias lipídicas.

Os triglicerídeos são usados no organismo, principalmente para fornecer energia para os diferentes processos metabólicos, função que compartilham, quase igualmente, com os carboidratos. No entanto, alguns lipídios, especialmente o colesterol, os fosfolipídios e pequenas quantidades de triglicerídeos, são usados para formar as membranas de todas as células do organismo e para realizar outras funções celulares.

**Estrutura Química Básica dos Triglicerídeos (Gordura Neutra).** Como a maior parte deste capítulo é voltada para a utilização dos triglicerídeos como fonte de energia, devemos compreender a seguinte estrutura química típica da molécula de um triglicerídeo.



$$CH_3—(CH_2)_{16}—COO—CH_2$$
$$|$$
$$CH_3—(CH_2)_{16}—COO—CH$$
$$|$$
$$CH_3—(CH_2)_{16}—COO—CH_2$$

Tristearina

Observe que as três moléculas de cadeia longa dos ácidos graxos estão ligadas a uma molécula de glicerol. Os três ácidos graxos, mais comumente encontrados nos triglicerídeos do corpo humano são (1) *ácido esteárico* (mostrado na tristearina exemplificada acima), que apresenta cadeia com 18 carbonos e é completamente saturada com átomos de hidrogênio; (2) *ácido oleico*, que também apresenta cadeia com 18 carbonos, mas apresenta uma dupla ligação no meio da cadeia; e (3) *ácido palmítico*, que apresenta cadeia com 16 carbonos e é completamente saturada.

## Transporte de Lipídios nos Líquidos Corporais

### Transporte de Triglicerídeos e Outros Lipídios do Trato Gastrointestinal pela Linfa — Os Quilomícrons

Como explicado no Capítulo 65, quase todas as gorduras na dieta, com a principal exceção de poucos ácidos graxos de cadeia curta, são absorvidas a partir do intestino para a linfa intestinal. Durante a digestão, a maior parte dos triglicerídeos se divide em monoglicerídeos e ácidos graxos. Então, na passagem através das células epiteliais intestinais, os monoglicerídeos e os ácidos graxos são ressintetizados em novas moléculas de triglicerídeos que chegam à linfa como minúsculas gotículas, dispersas, chamadas *quilomícrons* (Fig. 68-1), cujo diâmetro fica entre 0,08 e 0,6 micrômetro. Pequena quantidade de *apoproteína B* é adsorvida às superfícies externas dos quilomícrons. Isso deixa o restante das moléculas de proteína projetando-se na solução hídrica adjacente, o que aumenta, consequentemente, a estabilidade da suspensão dos quilomícrons no líquido linfático e impede sua aderência às paredes dos vasos linfáticos.

A maioria do colesterol e dos fosfolipídios, absorvidos do trato gastrointestinal, penetra nos quilomícrons. Assim, apesar dos quilomícrons serem compostos principalmente por triglicerídeos, eles contêm cerca de 9% de fosfolipídios, 3% de colesterol e 1% de apoproteína B. Os quilomícrons são então transportados para o ducto torácico e, em seguida, para o sangue venoso circulante na junção das veias subclávia e jugular.

### Remoção dos Quilomícrons do Sangue

Cerca de 1 hora após a refeição rica em gorduras, a concentração de quilomícrons plasmática pode aumentar

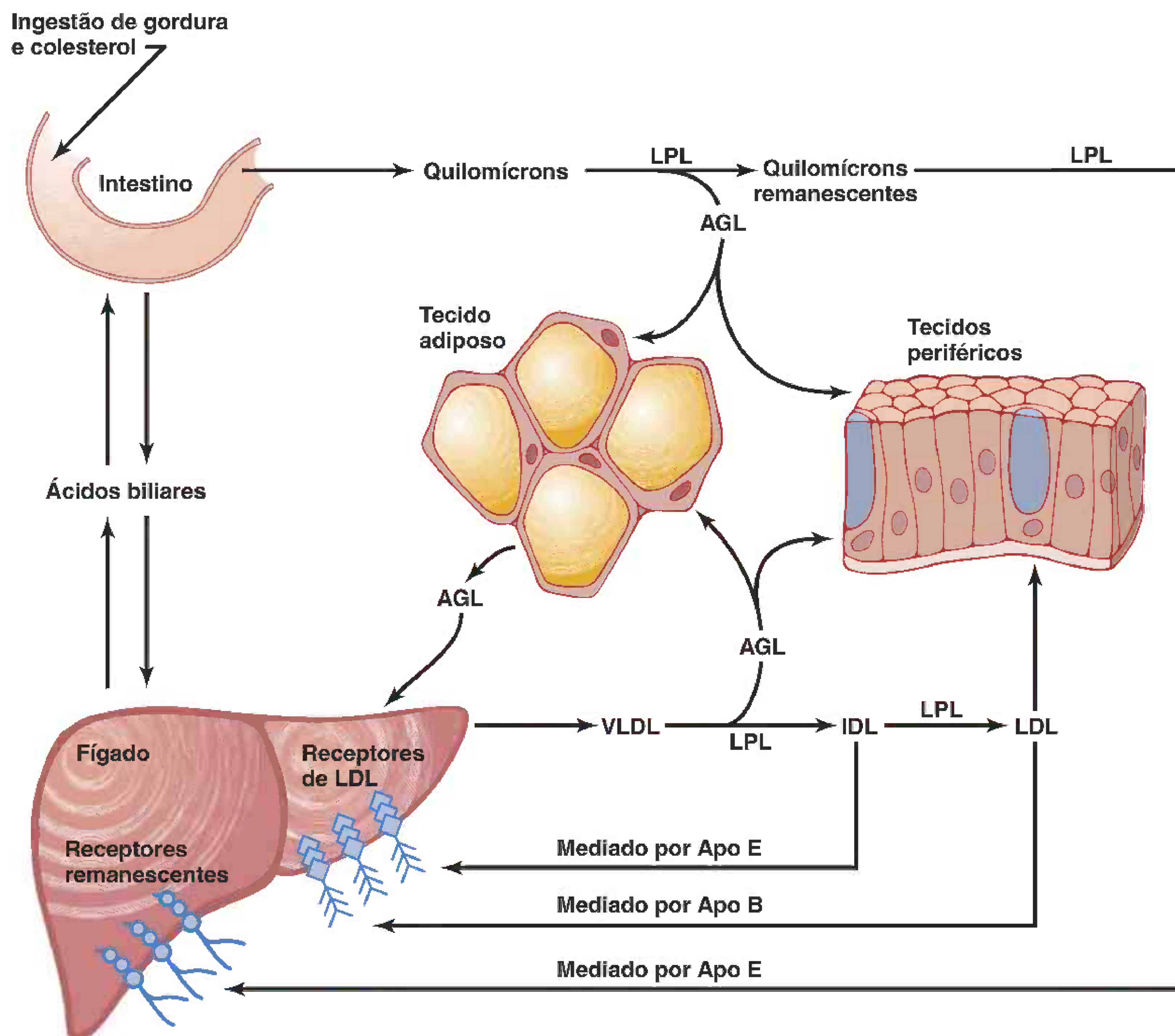



**Figura 68-1** Resumo das principais vias para o metabolismo de quilomícrons sintetizados no intestino e lipoproteínas de densidade muito baixa (*VLDL*) sintetizadas no fígado. Apo B, apolipoproteína B; Apo E, apolipoproteína E; AGL, ácidos graxos livres; HDL, lipoproteína de alta densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LPL, lípase lipoproteica.

por 1% a 2% do plasma total e, devido ao grande tamanho dos quilomícrons, o plasma assume aspecto turvo e, às vezes, amarelado. No entanto, os quilomícrons têm meia-vida de apenas 1 hora ou menos, de modo que, depois de poucas horas, o plasma volta a ficar claro. As gorduras são removidas dos quilomícrons, em sua maior parte, do seguinte modo.

**Os Triglicerídeos dos Quilomícrons São Hidrolisados pela Lipase Lipoproteica e a Gordura É Armazenada no Tecido Adiposo e nas Células Hepáticas.** Grande parte dos quilomícrons é removida da circulação sanguínea, à medida que passa pelos capilares de vários tecidos, especialmente do tecido adiposo, do músculo esquelético e do coração. Esses tecidos sintetizam a enzima *lipase lipoproteica*, que é transportada para a superfície das células endoteliais capilares, onde hidrolisa os triglicerídeos dos quilomícrons à medida que entram em contato com a parede endotelial, liberando assim, ácidos graxos e glicerol (Fig. 68-1).

Os ácidos graxos liberados dos quilomícrons, sendo altamente miscíveis nas membranas das células, se difundem para o tecido adiposo e para as células musculares. Uma vez dentro dessas células, esses ácidos graxos podem ser usados como combustível ou, novamente, sintetizados em triglicerídeos, com novo glicerol sendo suprido pelos processos metabólicos das células de armazenamento, como discutido, adiante, neste capítulo. A lipase também causa hidrólise dos fosfolipídios; isso também libera ácidos graxos para serem armazenados do mesmo modo nas células.

Após os triglicerídeos serem removidos dos quilomícrons, os *remanescentes dos quilomícrons* enriquecidos com colesterol são rapidamente depurados do plasma. Os remanescentes de quilomícrons se ligam a receptores nas células endoteliais dos sinusoides do fígado. A *apolipoproteína-E* na superfície dos remanescentes de quilomícrons e secretadas pelas células do fígado, também desempenham papel importante na iniciação da depuração dessas lipoproteínas plasmáticas.

### Os "Ácidos Graxos Livres" São Transportados no Sangue Combinados à Albumina

Quando a gordura armazenada no tecido adiposo precisa ser usada em outras regiões do corpo para fornecer energia, ela deve, em primeiro lugar, ser transportada do tecido adiposo para o outro tecido. Seu transporte ocorre, principalmente, na forma de *ácidos graxos livres*. Isso ocorre pela hidrólise dos triglicerídeos de volta à forma de ácidos graxos e glicerol.

Pelo menos, duas classes de estímulos desempenham papel importante na promoção dessa hidrólise. Primeira, quando a quantidade de glicose disponível para a célula adiposa é inadequada, um dos produtos do metabolismo da glicose, o *α-glicerofosfato*, também só está disponível em quantidades insuficientes. Como essa substância é necessária para manter a porção glicerol dos triglicerídeos, o resultado é a hidrólise dos triglicerídeos. Segunda, a *lipase celular hormônio-sensível* pode ser ativada por diversos hormônios das glândulas endócrinas e isso também promove hidrólise rápida dos triglicerídeos. Isto será discutido adiante, neste capítulo.

Ao sair dos adipócitos, os ácidos graxos passam por forte ionização no plasma, e a porção iônica se combina, imediatamente, com as moléculas de albumina das proteínas plasmáticas. Os ácidos graxos, ligados desse modo, são chamados de *ácidos graxos livres* ou *ácidos graxos não esterificados*, para distingui-los dos outros ácidos graxos no plasma que existem sob a forma de (1) ésteres de glicerol, (2) colesterol ou (3) outras substâncias.

A concentração de ácidos graxos livres no plasma, sob condições de repouso é de cerca de 15 mg/dL, totalizando apenas, 0,45 grama de ácidos graxos em todo o sistema circulatório. É curioso que mesmo essa pequena quantidade corresponda a quase todo o transporte de ácidos graxos de uma região do corpo para outra, pelos seguintes motivos:

1. Apesar da quantidade mínima de ácidos graxos livres no sangue, a intensidade de sua "renovação" é extremamente rápida: *metade dos ácidos graxos plasmáticos é substituída por novo ácido graxo a cada 2 a 3 minutos.* Podemos calcular que, nessa intensidade, quase toda a necessidade normal de energia do corpo pode ser fornecida pela oxidação dos ácidos graxos livres transportados, sem usar nenhum carboidrato ou proteína como fonte de energia.
2. Condições que aumentam a utilização de gordura para a energia celular, também aumentam a concentração de ácidos graxos livres no sangue; de fato, a concentração, às vezes, aumenta por cinco a oito vezes. Aumento desse porte ocorre, principalmente, nos casos de *inanição e no diabetes melito*; em ambas as condições, a pessoa obtém pouca ou quase nenhuma energia metabólica dos carboidratos.

Sob condições normais, apenas cerca de três moléculas de ácido graxo se associam a cada molécula de albumina, mas até 30 moléculas de ácido graxo podem se acoplar com uma só molécula de albumina, quando a necessidade de transporte de ácidos graxos é extrema. Isso mostra a variabilidade do transporte de lipídios, sob diferentes condições fisiológicas.

### Lipoproteínas — Sua Função Especial no Transporte do Colesterol e dos Fosfolipídios

No estado pós-absortivo, depois que todos os quilomícrons tiverem sido removidos do sangue, mais de 95% de todos os lipídios no plasma vão estar sob a forma de *lipoproteínas*. São partículas pequenas — muito menores do que os quilomícrons, mas, qualitativamente, similares na sua composição — contendo *triglicerídeos, colesterol, fosfolipídios* e *proteínas*. A concentração total das lipoproteínas no plasma é, em média, de 700 mg por 100 mL de plasma — ou seja, 700 mg/dL. Essa concentração pode se subdividir nos seguintes componentes lipoproteicos individuais:

| | mg/dL de plasma |
|---|---|
| Colesterol | 180 |
| Fosfolipídios | 160 |
| Triglicerídeos | 160 |
| Proteína | 200 |

**Tipos de Lipoproteínas.** Além dos quilomícrons, que são, eles próprios, lipoproteínas muito grandes, existem quatro tipos importantes de lipoproteínas, classificados segundo suas densidades, medidas pela ultracentrifugação: (1) *lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs)*, contendo altas concentrações de triglicerídeos e concentrações moderadas de colesterol e de fosfolipídios; (2) *lipoproteínas de densidade intermediária (IDLs)*, lipoproteínas de muito baixa densidade das quais uma parte de triglicerídeos foi removida, ficaram aumentadas as concentrações de colesterol e de fosfolipídios; (3) *lipoproteínas de baixa densidade (LDLs)*, derivadas das lipoproteínas de densidade intermediária, com a remoção de quase todos os triglicerídeos, deixando concentração especialmente elevada de colesterol e aumento moderado de fosfolipídios; e (4) *lipoproteínas de alta densidade (HDLs)*, contendo concentração elevada de proteínas (cerca de 50%), mas concentrações muito menores de colesterol e fosfolipídios.

**Formação e Função das Lipoproteínas.** Quase todas as lipoproteínas são formadas no fígado, que é também, onde ocorre a síntese da maior parte do colesterol plasmático dos fosfolipídios e dos triglicerídeos. Além disso, pequenas quantidades de HDLs são sintetizadas no epitélio intestinal, durante a absorção dos ácidos graxos no intestino.

A função primária das lipoproteínas é a de transportar seus componentes lipídicos no sangue. As VDLs transportam os triglicerídeos sintetizados no fígado, em sua maior parte para o tecido adiposo, enquanto as outras lipoproteínas são especialmente importantes nos diferentes estágios de transporte dos fosfolipídios e colesterol do fígado para os tecidos periféricos ou da periferia de volta para o fígado. Adiante, neste capítulo, discutiremos com mais detalhes os problemas especiais do transporte do colesterol, em relação à doença *aterosclerose*, associada ao desenvolvimento de lesões gordurosas no interior das paredes arteriais.

## Depósitos de Gordura

### Tecido Adiposo

Grandes quantidades de gordura são armazenadas nos dois principais tecidos do corpo, o *tecido adiposo* e o *fígado*. O tecido adiposo é chamado, usualmente, *depósito de gordura* ou, simplesmente, gordura tecidual.

A principal função do tecido adiposo consiste em armazenar os triglicerídeos até que sejam necessários para o suprimento de energia em outras partes do corpo. Outra função consiste em proporcionar isolamento térmico ao organismo, como discutido no Capítulo 73.

**Células do Tecido Adiposo (Adipócitos).** Os adipócitos do tecido adiposo são fibroblastos modificados que armazenam triglicerídeos, quase puros, em quantidades de até 80% a 95% de todo o volume das células. Os triglicerídeos nos adipócitos se encontram, em geral, sob a forma líquida. Quando os tecidos são expostos ao frio, por período prolongado, as cadeias de ácidos graxos dos triglicerídeos celulares, em período de semanas, ficam menores ou mais insaturadas, de modo a reduzir seu ponto de fusão, permitindo, então, que a gordura permaneça no estado líquido. Isso é particularmente importante porque só a gordura líquida pode ser hidrolisada e transportada para fora dos adipócitos.

As células adiposas podem sintetizar quantidades muito pequenas de ácidos graxos e triglicerídeos, a partir dos carboidratos; essa função suplementa a síntese de gordura no fígado, como será discutido adiante neste capítulo.

**Troca de Gordura Entre o Tecido Adiposo e o Sangue — as Lipases Teciduais.** Como discutido antes, grande quantidade de lipases está presente no tecido adiposo. Algumas dessas enzimas catalisam a deposição de triglicerídeos, dos quilomícrons e das lipoproteínas. Outras, quando ativadas por hormônios, causam a clivagem dos triglicerídeos, liberando ácidos graxos livres. Devido à rápida troca de ácidos graxos, os triglicerídeos, nas células adiposas, são renovados uma vez a cada 2 ou 3 semanas, o que significa que a gordura, hoje armazenada nos tecidos, não é a mesma que foi armazenada no mês passado, enfatizando assim, o estado dinâmico do armazenamento das gorduras.

### Lipídios Hepáticos

As principais funções do fígado no metabolismo dos lipídios são (1) degradar os ácidos graxos em pequenos compostos que podem ser usados como fonte de energia; (2) sintetizar triglicerídeos, principalmente a partir de carboidratos, mas em menor extensão, também de proteínas; e (3) sintetizar outros lipídios a partir dos ácidos graxos, em especial colesterol e fosfolipídios.

Grande quantidade de triglicerídeos aparece no fígado (1) durante os estágios iniciais da inanição, (2) no diabetes melito, e (3) em qualquer outra condição em que as gorduras, em vez dos carboidratos, estão sendo utilizadas como fonte de energia. Nessas condições, grande quantidade de triglicerídeos é mobilizada do tecido adiposo, transportada como ácidos graxos livres no sangue e redepositadas como triglicerídeos no fígado, onde começam os estágios iniciais de grande parte da degradação das gorduras. Assim, sob condições fisiológicas normais, a quantidade total de triglicerídeos no fígado é determinada, em grande parte, pela intensidade global com que os lipídios estão sendo usados para o fornecimento de energia.

O fígado também pode armazenar grande quantidade de lipídios quando existe *lipodistrofia*, condição caracterizada por atrofia ou deficiência genética dos adipócitos.

As células hepáticas, além de conterem triglicerídeos, contêm também grande quantidade de fosfolipídios e colesterol, que estão sendo continuamente sintetizados pelo fígado. De igual modo, as células hepáticas são muito mais capazes, do que qualquer outro tecido, de dessaturar os ácidos graxos, de modo que os triglicerídeos hepáticos são, normalmente, muito mais insaturados do que os do tecido adiposo. Essa capacidade do fígado de realizar a dessaturação dos ácidos graxos é funcionalmente importante para todos os tecidos do organismo, porque muitos elementos estruturais de todas as células contêm quantidades razoáveis de gorduras insaturadas e sua principal fonte é o fígado. Essa dessaturação é realizada por meio de uma desidrogenase nas células hepáticas.

## Uso de Triglicerídeos como Fonte de Energia: Formação do Trifosfato de Adenosina

A ingestão de gordura varia, de modo considerável, entre pessoas de diferentes culturas, tendo média tão baixa como 10% a 15% da ingestão calórica, em algumas populações asiáticas, a valores tão altos como 35% a 50% das calorias, em muitas populações ocidentais. Para muitas pessoas, o uso de gordura para energia é, no entanto, tão importante quanto é o uso de carboidratos. Além disso, muitos dos carboidratos ingeridos em cada refeição são convertidos em triglicerídeos e depois armazenados, e posteriormente usados sob a forma de ácidos graxos, liberados pelos triglicerídeos como energia.

**Hidrólise dos Triglicerídeos.** A primeira etapa na utilização de triglicerídeos, como fonte de energia, é a sua hidrólise em ácidos graxos e glicerol. Então, tanto os ácidos graxos como o glicerol são transportados no sangue para os tecidos ativos, onde vão ser oxidados para liberar energia. Quase todas as células — com algumas exceções, tais como o tecido cerebral e as hemácias — podem usar ácidos graxos como fonte de energia.

O glicerol, quando penetra no tecido ativo é, imediatamente, modificado pelas enzimas intracelulares em *glicerol-3-fosfato* que entra na via glicolítica para a metabolização da glicose e então, é utilizado como fonte de energia. Antes que os ácidos graxos possam ser empregados como energia, eles devem ser ainda mais processados, como veremos a seguir.

**Entrada dos Ácidos Graxos nas Mitocôndrias.** A degradação e a oxidação dos ácidos graxos só ocorrem nas mitocôndrias. Logo, a primeira etapa para a utilização dos ácidos graxos é seu transporte para as mitocôndrias. Esse é processo mediado por transportador que usa a *carnitina* como substância carreadora. Uma vez na mitocôndria, os ácidos graxos se separam da carnitina e são degradados e oxidados.

**Degradação dos Ácidos Graxos a Acetilcoenzima A pela Betaoxidação.** A molécula dos ácidos graxos é degradada, nas mitocôndrias por meio da liberação progressiva de dois segmentos de carbono, sob a forma de *acetilcoenzima A (acetil-CoA)*. Esse processo, mostrado na Figura 68-2, é chamado de processo de *betaoxidação* para a degradação dos ácidos graxos.

Para compreender as etapas essenciais do processo de betaoxidação, observe que, na equação 1, a primeira etapa é

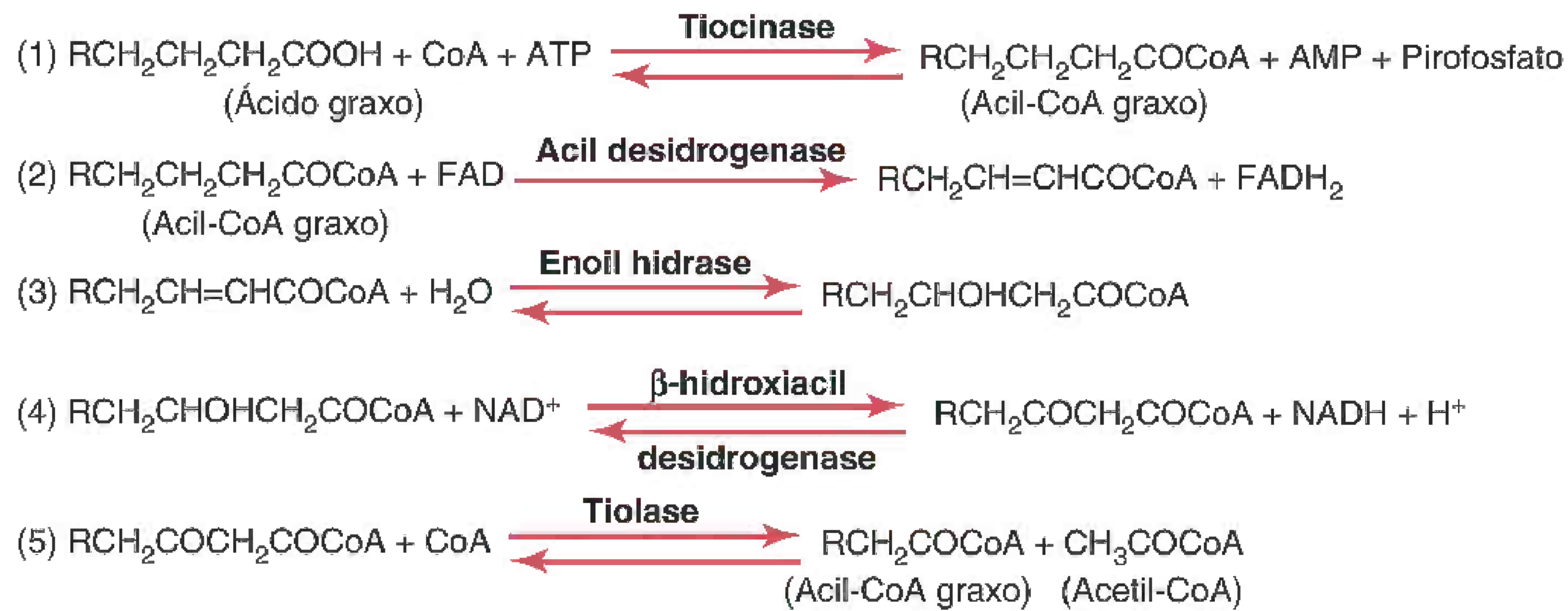


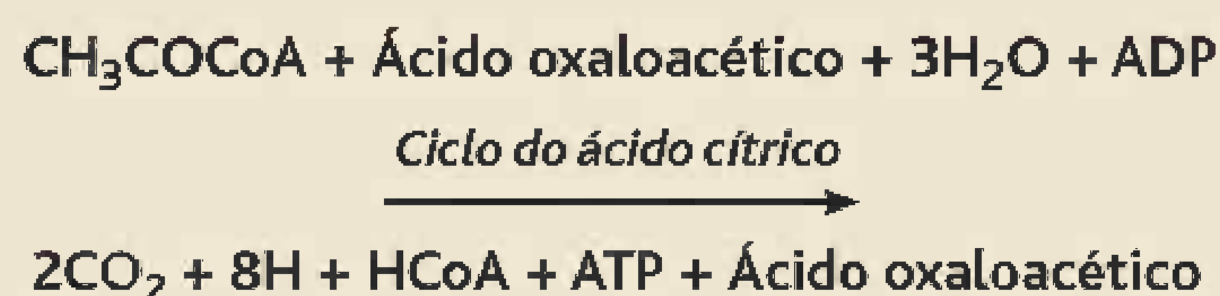

**Figura 68-2** Betaoxidação dos ácidos graxos para produzir acetilcoenzima A.

a combinação da molécula de ácido graxo com a coenzima A (CoA) para formar o acil-CoA graxo. Nas equações 2, 3 e 4, o *carbono beta* (o segundo carbono à direita) do acil-CoA graxo se liga a uma molécula de oxigênio — ou seja, o carbono beta se torna oxidado.

Então, na equação 5, os dois carbonos do lado direito da molécula se separam para liberar a acetil-CoA no líquido celular. Ao mesmo tempo, outra molécula de CoA se liga à extremidade da porção restante da molécula de ácido graxo, formando, assim, nova molécula de acil-CoA graxo; desta vez, no entanto, a molécula apresenta menos dois átomos de carbono, devido à perda da primeira acetil-CoA de sua extremidade terminal.

A seguir, essa molécula mais curta de acil-CoA graxo entra na equação 2 e passa pelas equações 3, 4 e 5 para liberar ainda outra molécula de acetil-CoA, diminuindo assim, a molécula de ácido graxo original por menos dois carbonos. Além das moléculas liberadas de acetil-CoA, quatro átomos de carbono são liberados da molécula de ácido graxo, ao mesmo tempo, inteiramente distintos da acetil-CoA.

**Oxidação da Acetil-CoA.** As moléculas de acetil-CoA, formadas pela betaoxidação de ácidos graxos nas mitocôndrias penetram, imediatamente, no *ciclo do ácido cítrico* (Cap. 67), associando-se, em primeiro lugar, ao ácido oxaloacético para formar ácido cítrico que é então degradado em dióxido de carbono e átomos de hidrogênio. O hidrogênio é subsequentemente oxidado pelo *sistema quimiosmótico oxidativo das mitocôndrias*, o que também foi explicado no Capítulo 67. A reação resultante, no ciclo do ácido cítrico, para cada molécula de acetil-CoA é a seguinte:




Dessa maneira, depois da degradação inicial dos ácidos graxos em acetil-CoA, sua quebra final é exatamente a mesma que a da acetil-CoA formada a partir do ácido pirúvico, durante o metabolismo da glicose. E os átomos de hidrogênio excedentes são também oxidados pelo mesmo *sistema quimiosmótico oxidativo das mitocôndrias*, utilizado na oxidação de carboidratos, liberando grande quantidade de trifosfato de adenosina (ATP).

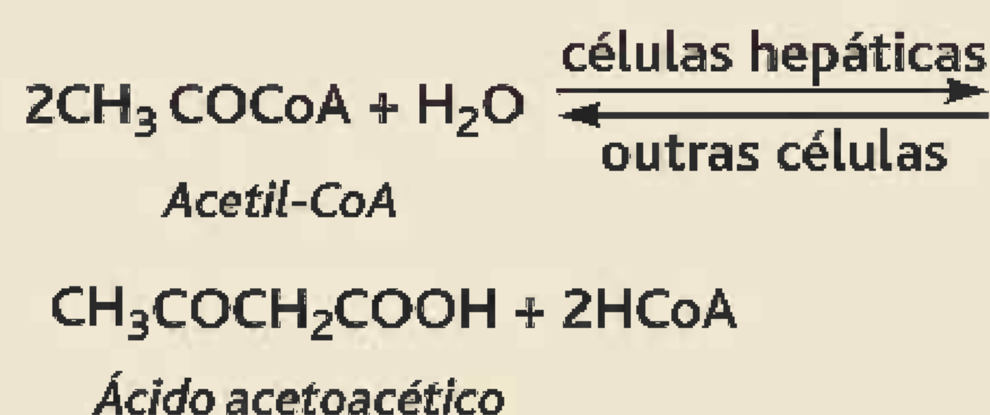
**Grande Quantidade de ATP É Formada pela Oxidação dos Ácidos Graxos.** Na Figura 68-2, observe que os quatro átomos de hidrogênio, clivados cada vez que uma molécula de acetil-CoA é formada de cadeia de ácido graxo, são liberados sob a forma de $FADH_2$, NADH e $H^+$. Logo, para cada molécula de ácido graxo esteárico metabolizada para formar nove moléculas de acetil-CoA, 32 átomos adicionais de hidrogênio são removidos. Além disso, para cada uma das nove moléculas de acetil-CoA que são, subsequentemente, degradadas pelo ciclo do ácido cítrico, mais oito átomos de hidrogênio são removidos, formando outros 72 hidrogênios. Isto perfaz o total de 104 átomos de hidrogênio, eventualmente, liberados pela degradação de cada molécula de ácido esteárico. Deste grupo, 34 são removidos pela degradação de ácidos graxos pelas flavoproteínas e 70 são removidos pela nicotinamida adenina dinucleotídio ($NAD^+$) sob a forma de NADH e $H^+$.

Estes dois grupos de átomos de hidrogênio são oxidados nas mitocôndrias, como discutido no Capítulo 67, mas eles entram no sistema oxidativo, em pontos diferentes. Assim, uma molécula de ATP é sintetizada, para cada um dos 34 hidrogênios das flavoproteínas, e 1,5 molécula de ATP é sintetizada para cada um dos 70 NADH e hidrogênios $H^+$. Isto significa 34 mais 105, ou um total de 139 moléculas de ATP formadas pela oxidação do hidrogênio, derivado de cada molécula de ácido esteárico. Outras nove moléculas de ATP são formadas no ciclo do ácido cítrico propriamente dito (em separado do ATP liberado pela oxidação do hidrogênio), uma para cada uma das nove moléculas de acetil-CoA metabolizadas. Assim, um total de 148 moléculas de ATP são formadas durante a oxidação completa da molécula de ácido esteárico. No entanto, duas ligações de alta energia são consumidas na combinação inicial de CoA com a molécula de ácido esteárico, correspondendo a *ganho final* de 146 moléculas de ATP.

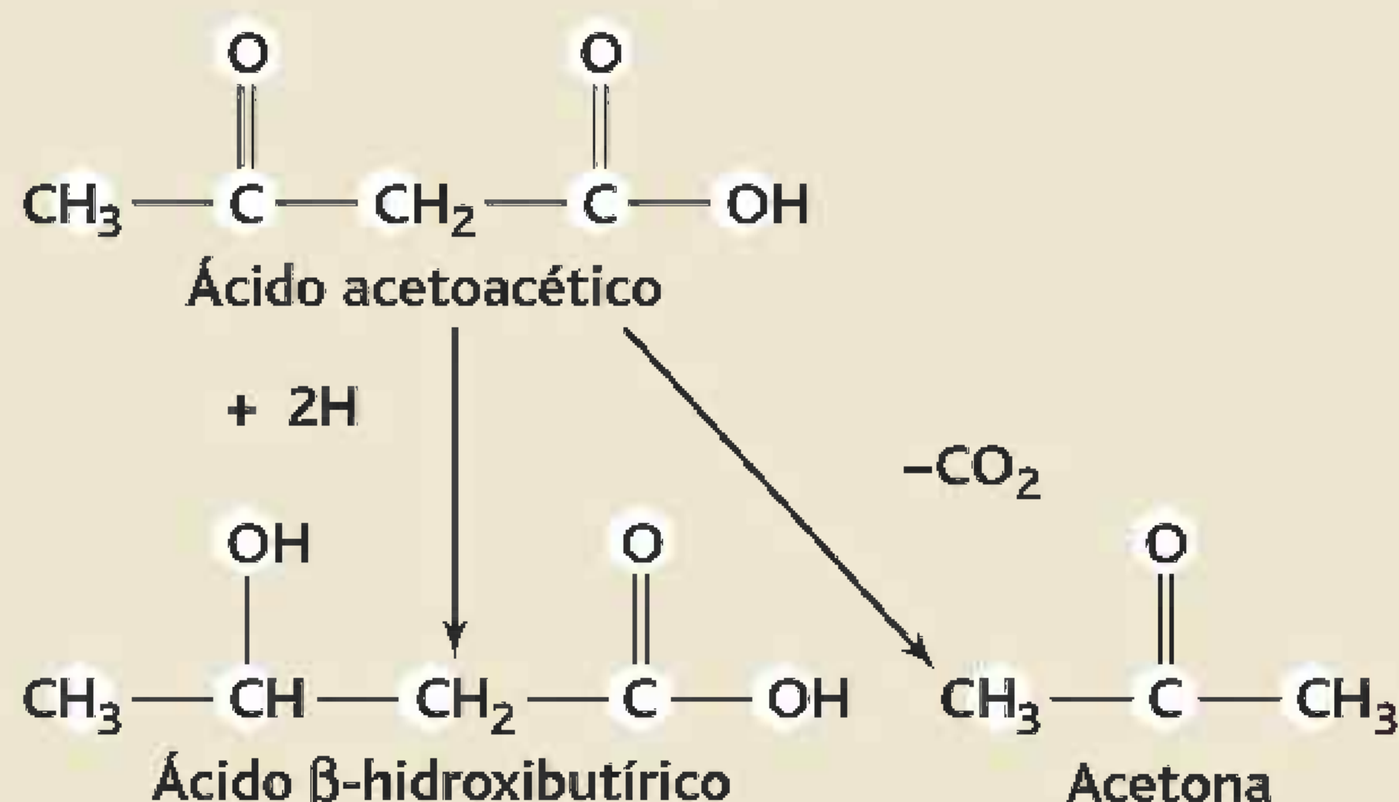
### Formação de Ácido Acetoacético no Fígado e Seu Transporte no Sangue

Grande parte da degradação inicial dos ácidos graxos ocorre no fígado, em especial quando quantidade excessiva de lipídios está sendo usada como fonte de energia. No entanto, o fígado utiliza apenas pequena proporção de ácidos graxos, para seu próprio processo metabólico intrínseco. Em vez disso, quando as cadeias de ácido graxo tiverem se dividido em acetil-CoA, duas moléculas de acetil-CoA se condensam

para formar uma molécula de ácido acetoacético que é então transportada no sangue, para as outras células por todo o corpo, onde são usadas como fonte de energia. Os processos químicos são os seguintes:




Parte do ácido acetoacético também é convertida em *ácido β-hidroxibutírico*, e quantidades mínimas são transformadas em *acetona*, segundo as seguintes reações :




O ácido acetoacético, o ácido β-hidroxibutírico e a acetona se difundem, livremente, através das membranas das células hepáticas e são transportados pelo sangue para os tecidos periféricos. Aí, de novo, eles se difundem para as células, onde ocorrem reações reversas e se formam moléculas de acetil-CoA. Essas, por sua vez, entram no ciclo do ácido cítrico e são oxidadas como fonte de energia, como já explicado.

Normalmente, o ácido acetoacético e o ácido β-hidroxibutírico que entram na corrente sanguínea são transportados, tão rapidamente, para os tecidos que sua concentração conjunta no plasma raramente ultrapassa 3 mg/dL. Mesmo assim, apesar dessa pequena *concentração* sérica, grandes *quantidades* são de fato transportadas, do mesmo modo como acontece com o transporte de ácidos graxos livres. O transporte rápido de ambas essas substâncias resulta de sua alta solubilidade nas membranas das células-alvo que permite sua difusão quase instantânea para as células.

**Cetose durante a Inanição, o Diabetes e Outras Doenças.** As concentrações de ácido acetoacético, ácido β-hidroxibutírico e acetona, ocasionalmente, aumentam para níveis muito superiores ao normal, no sangue e nos líquidos intersticiais; essa condição é chamada de *cetose* porque o ácido acetoacético é cetoácido. Os três compostos são chamados de *corpos cetônicos.* A cetose ocorre, especialmente, na inanição, no diabetes melito, e às vezes quando a dieta da pessoa é formada, quase inteiramente, por gorduras. Em todos esses estados, os carboidratos não são, essencialmente, metabolizados — na inanição e na dieta com elevado teor de gorduras porque os carboidratos não estão disponíveis, e no diabetes porque não existe insulina disponível para promover o transporte da glicose para as células.

Quando os carboidratos não são utilizados como energia, quase toda energia do corpo deve derivar do metabolismo das gorduras. Veremos adiante, neste capítulo, que a indisponibilidade dos carboidratos, automaticamente aumenta a intensidade da retirada dos ácidos graxos dos tecidos adiposos; além disso, diversos fatores hormonais — tais como o aumento da secreção dos glicocorticoides pelo córtex adrenal, aumento da secreção do glucagon, pelo pâncreas, e diminuição da secreção da insulina, pelo pâncreas — aumentam, ainda mais, a remoção dos ácidos graxos dos tecidos adiposos. Como consequência, quantidade imensa de ácidos graxos fica disponível (1) para as células dos tecidos periféricos, para seu emprego como fonte de energia e (2) para as células hepáticas, onde grande parte dos ácidos graxos é transformada em corpos cetônicos.

Os corpos cetônicos saem do fígado para serem levados até as células. Por diversas razões, as células são limitadas na quantidade de corpos cetônicos que podem oxidar; a razão mais importante é a seguinte: um dos produtos do metabolismo dos carboidratos é o *oxaloacetato* necessário para a ligação com a acetil-CoA, antes que possa ser processado no ciclo do ácido cítrico. Logo, a deficiência de oxaloacetato, derivado dos carboidratos, limita a entrada da acetil-CoA no ciclo do ácido cítrico, e, quando existe expansão simultânea de grande quantidade de ácido acetoacético e de outros corpos cetônicos do fígado, as concentrações séricas de ácido acetoacético e de ácido β-hidroxibutírico, às vezes, sobem até 20 vezes de seu valor normal, levando assim, à acidose extrema, como explicado no Capítulo 30.

A acetona que se forma durante a cetose é substância volátil, parte da qual é eliminada em pequenas quantidades no ar expirado pelos pulmões. Isso forma o hálito cetônico que é frequentemente usado como critério, para o diagnóstico da cetose.

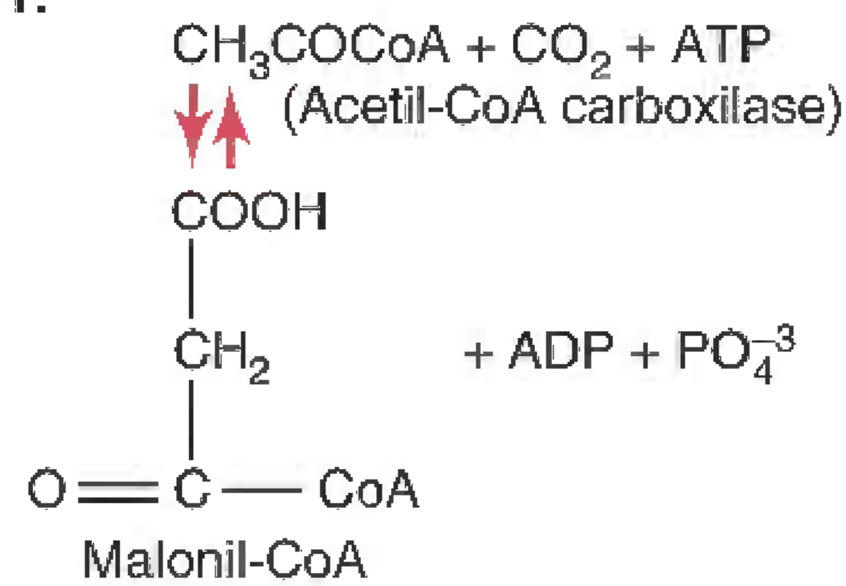
**Adaptação a uma Dieta Rica em Gorduras.** Se a pessoa muda, lentamente, de dieta de carboidratos para dieta quase só de gorduras, seu organismo se adapta para utilizar mais ácido acetoacético do que o normal e, nessa circunstância em geral, não ocorre cetose. Por exemplo, a população Inuit (esquimós), que vive por vezes, principalmente, com dieta formada de modo quase exclusivo por gorduras, não desenvolve cetose. Sem dúvida, diversos fatores, nenhum deles ainda completamente esclarecido, podem aumentar o metabolismo do ácido acetoacético pelas células. Depois de poucas semanas, até mesmo as células cerebrais, que normalmente obtêm toda sua energia da glicose, podem derivar de 50% até 75% de sua energia das gorduras.

### Síntese de Triglicerídeos a partir dos Carboidratos

Sempre que a quantidade de carboidratos ingerida é maior da que pode ser usada de imediato, como fonte de energia ou do que pode ser armazenada sob forma de glicogênio, o excesso é rapidamente transformado em triglicerídeos e armazenado, desse modo, no tecido adiposo.

Nos seres humanos, a maior parte da síntese de triglicerídeos ocorre no fígado, mas quantidades diminutas também são sintetizadas pelo próprio tecido adiposo. Os triglicerídeos, formados no fígado, são transportados, em sua maior parte, pelos VLDLs para o tecido adiposo, onde são armazenados.

**Conversão da Acetil-CoA em Ácidos Graxos.** A primeira etapa na síntese dos triglicerídeos é a conversão dos carboidratos em acetil-CoA. Como explicado no Capítulo 67, isso ocorre durante a degradação normal da glicose pelo sistema glicolítico. Como os ácidos graxos são, na verdade, grandes polímeros do ácido acético, é fácil compreender como a ace-



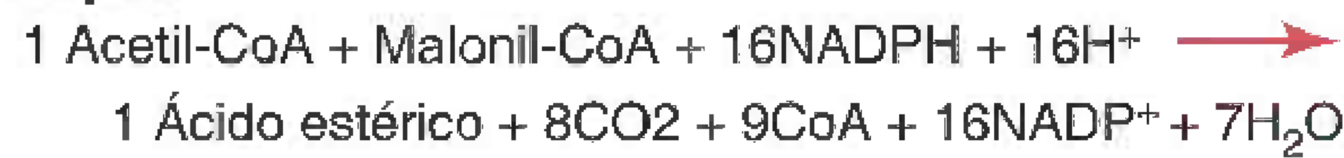




**Figura 68-3** Síntese de ácidos graxos.

til-CoA pode ser convertida em ácidos graxos. No entanto, a síntese dos ácidos graxos a partir da acetil-CoA, não é produzida, simplesmente, com a reversão da degradação oxidativa descrita antes. Em vez disso, ela ocorre por meio do processo, em duas etapas, mostrado na Figura 68-3, usando a *malonil-CoA* e a NADPH, como intermediários principais no processo de polimerização.

**Combinação de Ácidos Graxos com α-Glicerofosfato para Formar Triglicerídeos.** Depois de sintetizadas, as cadeias de ácidos graxos cresceram para conter de 14 a 18 átomos de carbono; elas se ligam ao glicerol para formar triglicerídeos. As enzimas que provocam essa conversão são muito específicas para os ácidos graxos com comprimentos de cadeia de 14 carbonos ou mais, fator que controla a qualidade física dos triglicerídeos armazenados no organismo.

Como vemos na Figura 68-4, a porção glicerol dos triglicerídeos é dada pelo α-glicerofosfato, que é outro produto derivado do esquema glicolítico da degradação de glicose. Esse mecanismo foi discutido no Capítulo 67.

### Eficiência da Conversão de Carboidrato em Gordura

Durante a síntese dos triglicerídeos, apenas cerca de 15% da energia original encontrada na glicose se perdem sob a forma de calor; os 85% restantes são transferidos para os triglicerídeos armazenados.

**Importância da Síntese e Armazenamento das Gorduras.** A síntese da gordura de carboidratos é especialmente importante por dois motivos:

1. A capacidade das diferentes células do corpo para armazenar os carboidratos, sob a forma de glicogênio é, em geral, pequena; no máximo algumas poucas centenas de gramas de glicogênio podem ser armazenadas no fígado, músculos esqueléticos e em todos os outros tecidos do corpo reunidos. Ao contrário, é possível armazenar diversos quilos de gordura no tecido adiposo. Portanto, a síntese de gorduras fornece meio pelo qual o excesso de energia ingerida, sob a forma de carboidratos (e proteínas), pode ser armazenado para utilização posterior. De fato, a pessoa média tem quase 150 vezes mais energia armazenada sob a forma de gorduras, do que sob a forma de carboidratos.
2. Cada grama de gordura contém quase duas vezes e meia mais calorias de energia do que cada grama de glicogênio. Consequentemente, para um dado ganho de peso, a pessoa é capaz de armazenar diversas vezes esse valor de energia sob a forma de gordura, do que sob a forma de carboidratos, o que é extremamente importante quando o animal precisa de grande mobilidade para sobreviver.

**Impossibilidade de Sintetizar Gorduras a partir de Carboidratos na Ausência da Insulina.** Quando a insulina não está disponível, como ocorre no diabetes melito grave, as gorduras são pouco sintetizadas ou, até mesmo, não o são, pelos seguintes motivos: em primeiro lugar, quando a insulina não está disponível, a glicose não entra nos adipócitos, nem nas células hepáticas de modo satisfatório, assim apenas a pequena quantidade de acetil-CoA e NADPH, necessárias para a síntese de gordura, podem derivar da glicose. Em segundo lugar, a ausência de glicose nas células adiposas reduz muito a disponibilidade de α-glicerofosfato, o que também dificulta a formação de triglicerídeos pelos tecidos.

### Síntese de Triglicerídeos a partir de Proteínas

Diversos aminoácidos podem ser convertidos em acetil-CoA, como será discutido no Capítulo 69. A acetil-CoA pode então ser sintetizada a triglicerídeos. Logo, quando as pessoas ingerem mais proteínas em suas dietas do que seus tecidos são capazes de utilizar, grande parte do excesso é armazenada como gordura.

## Regulação da Liberação de Energia dos Triglicerídeos

**Preferência de Carboidratos sobre as Gorduras como Fonte de Energia na Presença de Excesso de Carboidratos.** Quando quantidades excessivas de carboidratos estão disponíveis no corpo, os carboidratos são usados de preferência aos triglicerídeos, como fonte de energia. Existem diversas razões para esse efeito "poupador de gordura" dos carboidratos. Um dos mais importantes é o seguinte: as gorduras, nas células adiposas, estão presentes sob duas formas: triglicerídeos armazenados e pequenas quantidades de ácidos graxos livres. Eles se encontram em equilíbrio permanente. Quando

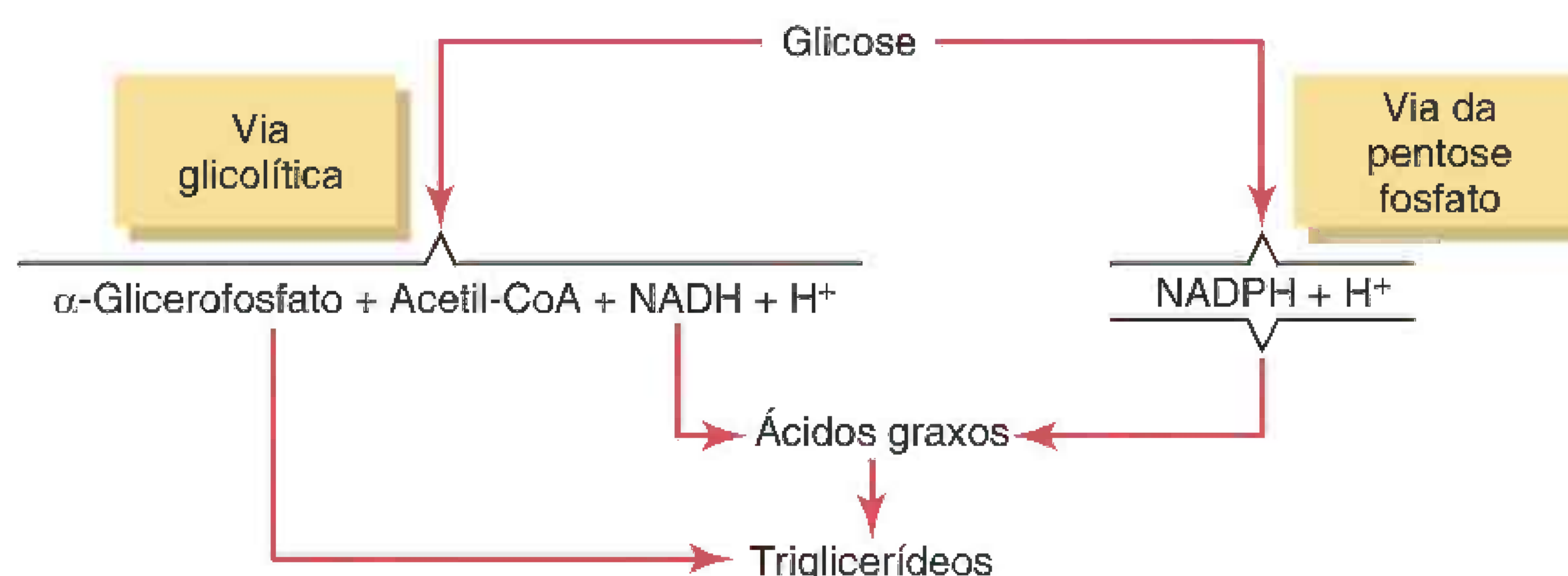



**Figura 68-4** Esquema global da síntese de triglicerídeos a partir da glicose.

quantidades excessivas de *α-glicerofosfato* estão presentes (o que ocorre quando carboidratos em excesso estão disponíveis), a sobra do α-glicerofosfato se liga aos ácidos graxos livres, sob a forma de triglicerídeos armazenados. Como resultado, o equilíbrio entre ácidos graxos livres e triglicerídeos é desviado no sentido dos triglicerídeos armazenados; portanto, só quantidades mínimas de ácidos graxos ficam disponíveis para uso como fonte de energia. Como o α-glicerofosfato é produto importante do metabolismo da glicose, a disponibilidade de grande quantidade de glicose inibe, automaticamente, o uso de ácidos graxos como fonte de energia.

Em segundo lugar, quando carboidratos estão disponíveis em excesso, os ácidos graxos são sintetizados mais rapidamente do que são degradados. Esse efeito é causado, em parte, pela grande quantidade de acetil-CoA formada a partir dos carboidratos e pela baixa concentração de ácidos graxos livres no tecido adiposo, criando assim, condições adequadas para a conversão de acetil-CoA em ácidos graxos.

Efeito ainda mais importante que promove a conversão de carboidratos em gorduras, é o seguinte: a primeira etapa, que é a etapa limitante, na síntese dos ácidos graxos, é a carboxilação da acetil-CoA para formar a malonil-CoA. A intensidade dessa reação é controlada, primariamente, pela enzima *acetil-CoA carboxilase*, cuja atividade é acelerada em presença de intermediários do ciclo do ácido cítrico. Quando quantidade excessiva de carboidrato está sendo usada, esses intermediários aumentam, levando, automaticamente, ao aumento da síntese de ácidos graxos.

Assim, o excesso de carboidratos na dieta, não somente age como poupador de gordura, mas também aumenta as reservas de gorduras. De fato, todo o excesso de carboidratos não utilizados como energia ou armazenados sob a forma de pequenos depósitos de glicogênio do corpo é convertido em gordura para armazenamento.

**Aceleração da Utilização de Gorduras como Fonte de Energia na Ausência de Carboidratos.** Todos os efeitos poupadores de gordura dos carboidratos se perdem e são, na verdade, revertidos na ausência de carboidratos. O equilíbrio se desloca para a direção oposta e a gordura é mobilizada nos adipócitos e usada como fonte de energia, no lugar dos carboidratos.

Também importantes são as diversas alterações hormonais que ocorrem para promover a rápida mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo. Entre as mais importantes, encontra-se acentuada redução da secreção pancreática de insulina, devido à ausência de carboidratos. Isso não somente reduz a utilização da glicose pelos tecidos, mas também diminui o armazenamento das gorduras, o que desvia, ainda mais, o equilíbrio em favor do metabolismo das gorduras, em vez dos carboidratos.

**Regulação Hormonal da Utilização das Gorduras.** Pelo menos sete dos hormônios secretados pelas glândulas endócrinas, apresentam efeitos significativos sobre a utilização das gorduras. Alguns efeitos hormonais importantes no metabolismo das gorduras — além da *ausência de insulina*, discutida no parágrafo anterior — são observados aqui.

Provavelmente, o aumento mais dramático que ocorre na utilização da gordura é observado durante exercícios pesados. Isso resulta, quase inteiramente, da liberação de *epinefrina* e *norepinefrina* pela medula adrenal, durante os exercícios como resultado de estímulos simpáticos. Esses dois hormônios ativam, diretamente, *a lipase triglicerídeo sensível a hormônio*, presente em abundância nas células adiposas, causando rápida ruptura dos triglicerídeos e mobilização dos ácidos graxos. Às vezes, a concentração de ácidos graxos livres no sangue de pessoa que está realizando exercícios físicos aumenta por oito vezes o normal, e o uso desses ácidos graxos, pelos músculos como fonte de energia, é aumentado proporcionalmente. Outros tipos de estresse que ativam o sistema nervoso simpático também podem aumentar a mobilização de ácidos graxos e sua utilização de modo semelhante.

O estresse também faz com que grande quantidade de *corticotropina* seja liberada pela hipófise anterior e isso faz com que o córtex adrenal secrete quantidades adicionais de *glicocorticoides*. Tanto a corticotropina como os glicocorticoides ativam a mesma lipase triglicerídeo sensível a hormônio, assim como esta é ativada pela epinefrina e norepinefrina ou por lipase similar. Quando a corticotropina e os glicocorticoides são secretados em quantidade excessiva por longos períodos de tempo, como ocorre na condição endócrina chamada de síndrome de Cushing, as gorduras são, frequentemente, mobilizadas em tal extensão que ocorre cetose. A corticotropina e os glicocorticoides são então ditos como tendo *efeito cetogênico*. O *hormônio do crescimento* apresenta efeito similar, apesar de mais fraco do que a corticotropina e os glicocorticoides, na ativação da lipase sensível a hormônio. Consequentemente, o hormônio do crescimento também pode apresentar leve efeito cetogênico.

Finalmente, o *hormônio tireoidiano* causa rápida mobilização das gorduras, o que se acredita resultar, indiretamente, do aumento global do metabolismo energético em todas as células do corpo, sob a influência desse hormônio. A redução resultante, na acetil-CoA e noutros intermediários tanto do metabolismo das gorduras como dos carboidratos nas células, é estímulo para a mobilização das gorduras.

Os efeitos dos diferentes hormônios sobre o metabolismo serão discutidos, posteriormente, nos capítulos voltados para cada hormônio.

### Obesidade

Obesidade significa depósito de quantidade excessiva de gordura no corpo. Esse assunto é discutido no Capítulo 71, com relação ao balanço dietético, mas brevemente, ela é causada pela ingestão de maior quantidade de alimento do que é possível utilizar como fonte de energia. O excesso de alimento, seja formado por gorduras, carboidratos ou por proteínas, é então armazenado, quase inteiramente, como gordura no tecido adiposo, para ser usado depois para energia.

Foram identificadas várias cepas de ratos em que ocorre *obesidade hereditária*. Pelo menos em uma delas, a obesidade é causada por mobilização ineficaz de gorduras do tecido adiposo pela lipase tecidual, enquanto a síntese e o armazenamento de gorduras continuam normalmente. Esse processo de mão única causa aumento progressivo das reservas de gordura, resultando em obesidade grave.

## Fosfolipídios e Colesterol

### Fosfolipídios

Os principais tipos de fosfolipídios no corpo são as *lecitinas, cefalinas* e *esfingomielina*; suas fórmulas químicas típicas são mostradas na Figura 68-5. Os fosfolipídios sempre

contêm uma ou mais moléculas de ácidos graxos e radical de ácido fosfórico e, em geral, contêm uma base nitrogenada. Apesar de as estruturas químicas dos fosfolipídios serem relativamente variáveis, suas propriedades físicas são similares porque todos são lipossolúveis, transportados por lipoproteínas, e empregados, em todo o corpo, para diversas finalidades estruturais, tais como nas membranas celulares e intracelulares.

**Formação de Fosfolipídios.** Os fosfolipídios são sintetizados, essencialmente, em todas as células do organismo, apesar de algumas células apresentarem capacidade especial de formá-los em grande quantidade. Provavelmente, 90% são formados nas células hepáticas: quantidades substanciais, também são formadas pelas células epiteliais intestinais, durante a absorção intestinal dos lipídios.

A intensidade de formação de fosfolipídios é governada, até certo ponto, pelos fatores usuais que controlam o metabolismo global de lipídios porque, quando os triglicerídeos são depositados no fígado, a formação de fosfolipídios aumenta. Também, algumas substâncias químicas específicas são necessárias para a formação de alguns fosfolipídios. Por exemplo, a *colina*, obtida da dieta e sintetizada no corpo, é necessária para a formação de lecitina porque a colina é a base nitrogenada da molécula de lecitina. Também, o *inositol* é necessário para a formação de algumas cefalinas.

**Usos Específicos dos Fosfolipídios.** Diversas funções dos fosfolipídios são as seguintes: (1) Os fosfolipídios são componentes importantes das lipoproteínas no sangue e são essenciais para a formação e função da maioria delas; na sua ausência, podem ocorrer anormalidades graves de transporte do colesterol e de outros lipídios. (2) A tromboplastina, necessária para iniciar o processo de coagulação, é formada, principalmente, por uma das cefalinas. (3) Grandes quantidades de esfingomielina estão presentes no sistema nervoso; essa substância age como isolante elétrico na bainha de mielina, em volta das fibras nervosas. (4) Os fosfolipídios são doadores de radicais fosfato, quando ocorre necessidade desses radicais, para diferentes reações químicas, nos tecidos. (5) Talvez, a mais importante de todas essas funções dos fosfolipídios seja a participação na formação de elementos estruturais — principalmente membranas — nas células do corpo, como será discutido na próxima seção deste capítulo, em conexão com função similar para o colesterol.

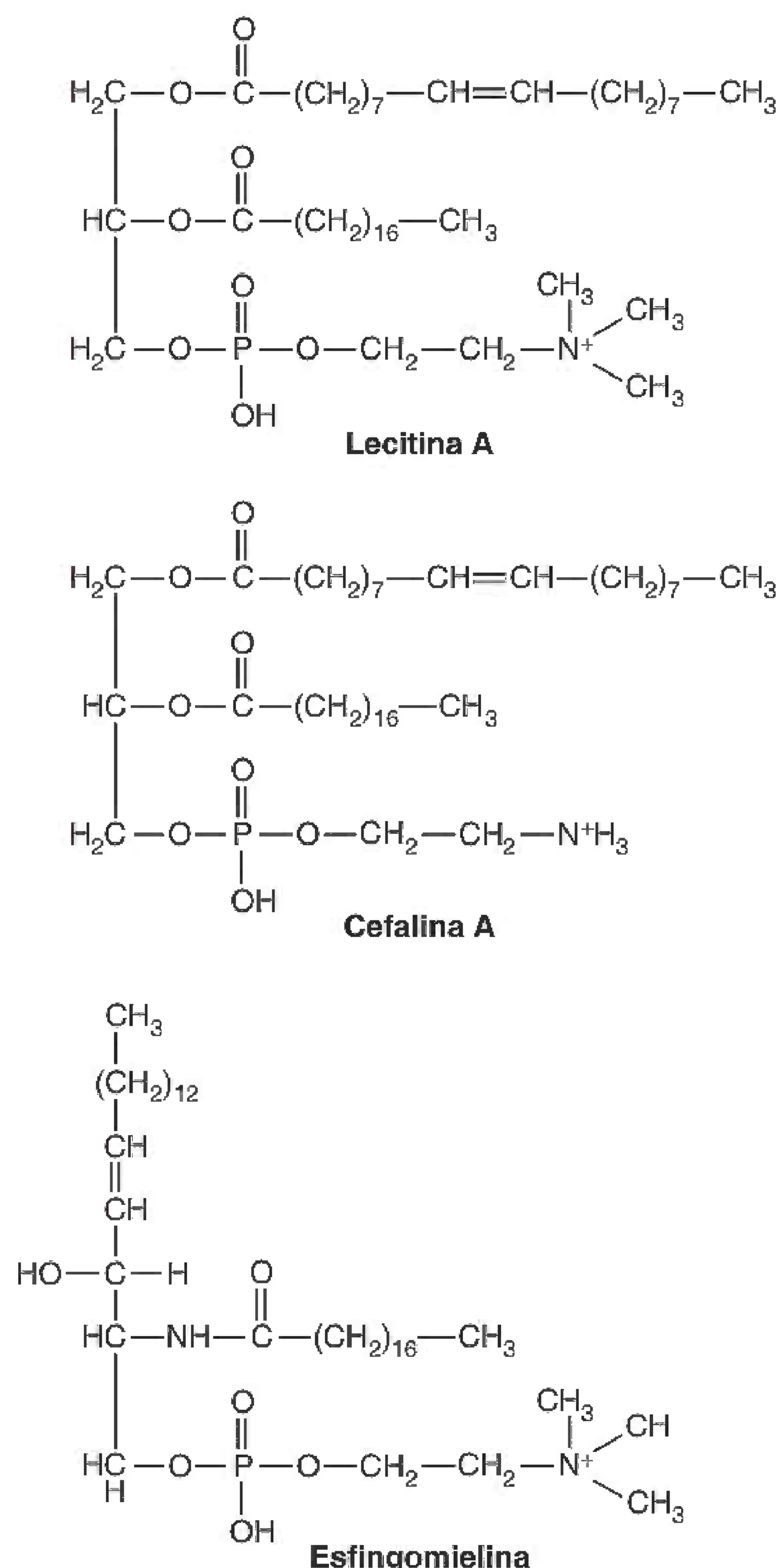


**Figura 68-5** Fosfolipídios típicos.

### Colesterol

O colesterol, cuja fórmula é mostrada na Figura 68-6, está presente na dieta de todas as pessoas, e pode ser absorvido, lentamente, pelo trato gastrointestinal para a linfa intestinal. É muito lipossolúvel, mas só ligeiramente hidrossolúvel. É, de forma específica capaz de formar ésteres com os ácidos graxos. De fato, cerca de 70% do colesterol, nas lipoproteínas plasmáticas, se encontram sob a forma de ésteres de colesterol.

**Formação de Colesterol.** Além do colesterol absorvido todos os dias pelo trato gastrointestinal, que é chamado de *colesterol exógeno*, quantidade ainda maior é formada nas células do corpo, o chamado *colesterol endógeno*. Essencialmente, todo o colesterol endógeno, que circula nas lipoproteínas do plasma, é formado pelo fígado, mas todas as outras células do corpo formam, pelo menos, algum colesterol, o que é consistente com o fato de que muitas das estruturas membranosas de todas as células são, em parte, compostas por essa substância.

A estrutura básica do colesterol é o núcleo esterol. Este é sintetizado, inteiramente, a partir de diversas moléculas de acetil-CoA. Por sua vez, o núcleo esterol pode ser modificado por diversas cadeias laterais, para formar (1) colesterol; (2) ácido cólico, que é a base dos ácidos biliares formados no fígado; e (3) muitos hormônios esteroides importantes, secretados pelo córtex adrenal, pelos ovários e testículos (esses hormônios são discutidos em capítulos posteriores).

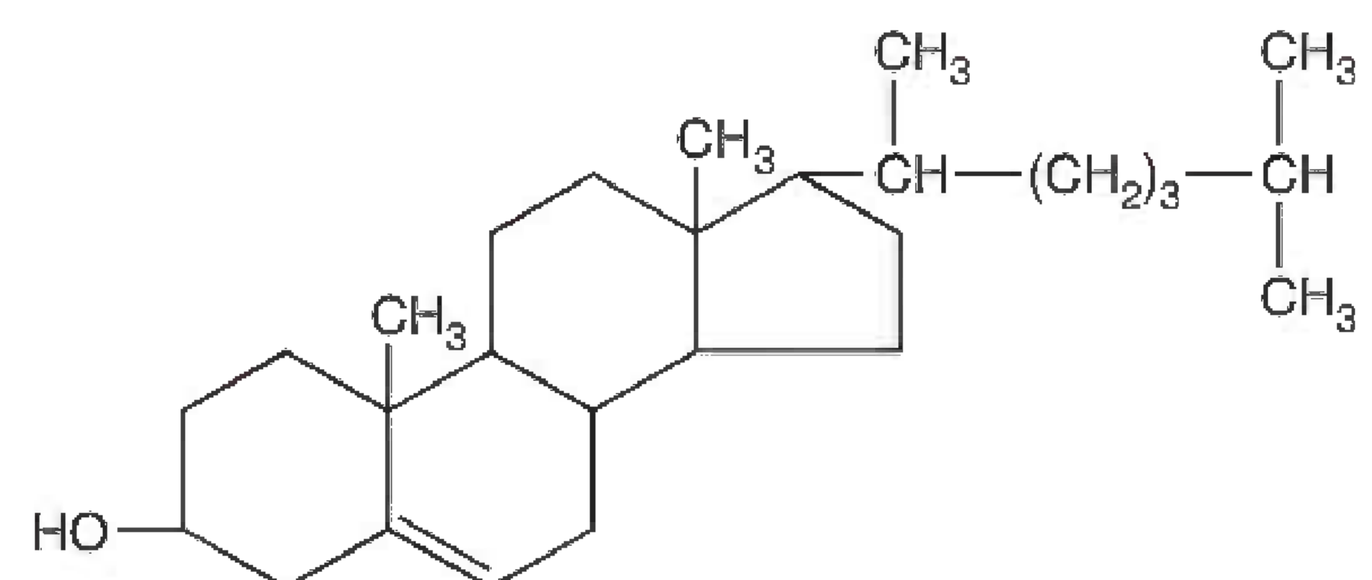


**Figura 68-6** Colesterol.

**Fatores Que Afetam a Concentração de Colesterol Plasmático — Controle por *Feedback* do Colesterol do Organismo.** Entre os fatores importantes que afetam a concentração do colesterol plasmático, encontram-se os seguintes:

1. Um aumento na *quantidade de colesterol ingerido a cada dia*, eleva ligeiramente a concentração plasmática. Contudo, quando o colesterol é ingerido, a concentração crescente do colesterol inibe a enzima mais importante para a síntese endógena de colesterol, a 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase, formando sistema de controle por *feedback* intrínseco, para impedir aumento excessivo da concentração do colesterol plasmático. Como resultado, a concentração do colesterol, *em geral*, não se altera para mais ou menos, por mais do que ±15% com a variação da quantidade do colesterol na dieta, apesar de a resposta individual diferir acentuadamente.
2. Dieta *de gorduras muito saturadas* aumenta a concentração de colesterol no sangue por cerca de 15% a 25%, especialmente quando está associada a ganho excessivo de peso e obesidade. Isso resulta do aumento da deposição de gorduras no fígado, que então fornece quantidades aumentadas de acetil-CoA, nas células hepáticas, para a produção de colesterol. Consequentemente, para reduzir a concentração de colesterol sanguíneo é, em geral, tão ou mais importante manter dieta pobre em gorduras saturadas, como também, manter dieta pobre em colesterol.
3. A ingestão de gorduras, com alto teor de *ácidos graxos insaturados*, em geral reduz a concentração do colesterol sérico para nível ligeiramente a moderado. O mecanismo desse efeito é desconhecido, apesar do fato de que essa observação é a base de muitas estratégias nutricionais atuais.
4. A *ausência de insulina* ou *de hormônio tireoidiano* aumenta a concentração de colesterol sanguíneo, enquanto o excesso de hormônio tireoidiano diminui sua concentração. Esses efeitos são provavelmente causados, em grande parte, por modificações no grau de ativação de enzimas específicas, responsáveis pelo metabolismo das substâncias lipídicas.
5. *Distúrbios genéticos* do metabolismo do colesterol podem aumentar significativamente, os níveis de colesterol plasmático. Por exemplo, mutações no gene do *receptor de LDL* impedem que o fígado remova, adequadamente, o LDL rico em colesterol do plasma. Como discutido adiante, isso faz com que o fígado produza quantidades excessivas de colesterol. As mutações no gene que decodifica *apolipoproteína B*, a parte da LDL que se liga ao receptor, também causa produção excessiva de colesterol pelo fígado.

**Usos Específicos do Colesterol no Organismo.** O uso mais frequente, não membranoso, do colesterol no organismo é para formar ácido cólico no fígado. Até 80% do colesterol são transformados em ácido cólico. Como explicado no Capítulo 70, esse ácido é conjugado com outras substâncias para formar os sais biliares que promovem a digestão e a absorção das gorduras.

Pequena quantidade é usada (1) pelas adrenais, para formar *hormônios adrenocorticais*, (2) pelos ovários, para formar *progesterona* e *estrogênio*, e (3) pelos testículos, para formar *testosterona*. Essas glândulas podem, também, sintetizar seus próprios esteróis e, então, formar hormônios a partir dos esteróis, como discutido nos capítulos sobre endocrinologia.

Grande quantidade de colesterol é precipitada na camada córnea da pele. Isso, junto com outros lipídios, torna a pele muito resistente à absorção de substâncias hidrossolúveis e à ação de muitos agentes químicos porque o colesterol e outros lipídios cutâneos são muito inertes aos ácidos e a muitos solventes que, de outro modo, poderiam facilmente penetrar no corpo. Também, essas substâncias lipídicas ajudam a impedir a evaporação da água pela pele; sem essa proteção, a quantidade da evaporação pode ser de 5 a 10 litros por dia (como ocorre nos pacientes queimados que perderam a pele), em vez dos 300 a 400 mililitros usuais.

### Funções Estruturais Celulares de Fosfolipídios e Colesterol — Especialmente para Membranas

Os usos mencionados antes dos fosfolipídios e do colesterol têm menor importância, em comparação com sua função na formação de estruturas especializadas, principalmente membranas, em todas as células do corpo. No Capítulo 2, assinalamos que grande quantidade de fosfolipídios e colesterol está presente na membrana celular e nas membranas das organelas internas de todas as células. Também se sabe que a *proporção* entre o colesterol e os fosfolipídios da membrana é especialmente importante na determinação da fluidez das membranas celulares.

Para que as membranas se formem, substâncias hidrossolúveis devem estar disponíveis. Em geral, as únicas substâncias do corpo que não são hidrossolúveis (além das substâncias inorgânicas do osso) são os lipídios e algumas proteínas. Assim, a integridade física das células, em todos os lugares do corpo, se baseia, principalmente, nos fosfolipídios, no colesterol e em algumas proteínas insolúveis. As cargas polares dos fosfolipídios também reduzem a tensão interfacial entre as membranas celulares e os líquidos adjacentes.

Outro fato que indica a importância dos fosfolipídios e do colesterol, para a formação de elementos estruturais das células, é a lenta renovação dessas substâncias, na maioria dos tecidos não hepáticos — intensidade/velocidade de renovação medidas em meses ou anos. Por exemplo, sua função nas células cerebrais para contribuir com os processos de memória, está relacionada principalmente, com as suas propriedades físicas indestrutíveis.

## Aterosclerose

*Aterosclerose* é doença das artérias de tamanho médio e grande, em que as lesões de gordura, chamadas *placas ateromatosas*, se desenvolvem nas superfícies das paredes arteriais. Em contraste, a *arterioesclerose* é termo geral que se refere a vasos sanguíneos espessados e enrijecidos de todos os tamanhos.

Anormalidade que pode ser medida muito cedo, nos vasos sanguíneos, que posteriormente se tornam ateroscleróticos, é a *lesão do endotélio vascular*. Isso, por sua vez, aumenta a expressão das moléculas de aderência nas células endoteliais e reduz sua capacidade de liberar óxido nítrico e outras substâncias que ajudam a impedir a aderência de macromoléculas, plaquetas e monócitos a seu endotélio. Depois que

ocorre a lesão no endotélio vascular os monócitos e lipídios circulantes (principalmente LDLs) começam a se acumular no local da lesão (Fig. 68-7*A*). Os monócitos cruzam o endotélio, até a camada *íntima* da parede do vaso, e se diferenciam a *macrófagos*, que então, ingerem e oxidam as lipoproteínas acumuladas, adquirindo aspecto espumoso. Esses *macrófagos espumosos*, então, se agregam no vaso sanguíneo e formam *estria de gordura*, que é visível.

Com o passar do tempo, as estrias de gordura aumentam e coalescem, e os tecidos dos músculos lisos e fibrosos adjacentes proliferam para formar placas cada vez maiores (Fig. 68-7*B*). Os macrófagos também liberam substâncias que causam *inflamação* e maior proliferação de músculos lisos e tecido fibroso nas superfícies internas da parede arterial. Os depósitos de lipídios e a proliferação celular podem ficar tão grandes que as placas se destacam no lúmen da artéria e reduzem muito o fluxo do sangue, chegando, às vezes, a obstruir completamente o vaso. Mesmo sem oclusão, os fibroblastos da placa, eventualmente, depositam quantidades extensas de tecido conjuntivo denso; a *esclerose* (fibrose) fica tão grande que as artérias enrijecem e ficam resistentes. Mais tarde ainda, os sais de cálcio se precipitam, frequentemente, com o colesterol e outros lipídios das placas, levando a calcificações pétreas que podem fazer com que as artérias passem a ser tubos rígidos. Ambos esses estágios da doença são chamados "endurecimento das artérias".

As artérias ateroscleróticas perdem a maior parte de sua distensibilidade e devido às áreas degenerativas em suas paredes, elas facilmente se rompem. Também, nos locais onde as placas invadem o lúmen com sangue circulante, suas superfícies ásperas podem levar à formação de coágulos, com a resultante formação de trombos ou êmbolos (Cap. 36), levando ao bloqueio súbito de todo o fluxo de sangue para a artéria.

Quase metade de todas as mortes nos Estados Unidos e na Europa, é causada por doença vascular. Cerca de dois terços dessas mortes são causados por trombose de uma ou mais artérias coronárias. O terço restante é causado por trombose ou hemorragia de vasos noutros órgãos do corpo, especialmente no cérebro (causando derrames), mas também dos rins, fígado, trato gastrointestinal, membros etc.

## Causas Básicas de Aterosclerose — O Papel do Colesterol e das Lipoproteínas

**Aumento de Lipoproteínas de Baixa Densidade.** Fator importante na etiologia da aterosclerose é elevada concentração plasmática de colesterol, sob a forma de lipoproteínas de baixa densidade. A concentração plasmática dessas LDLs

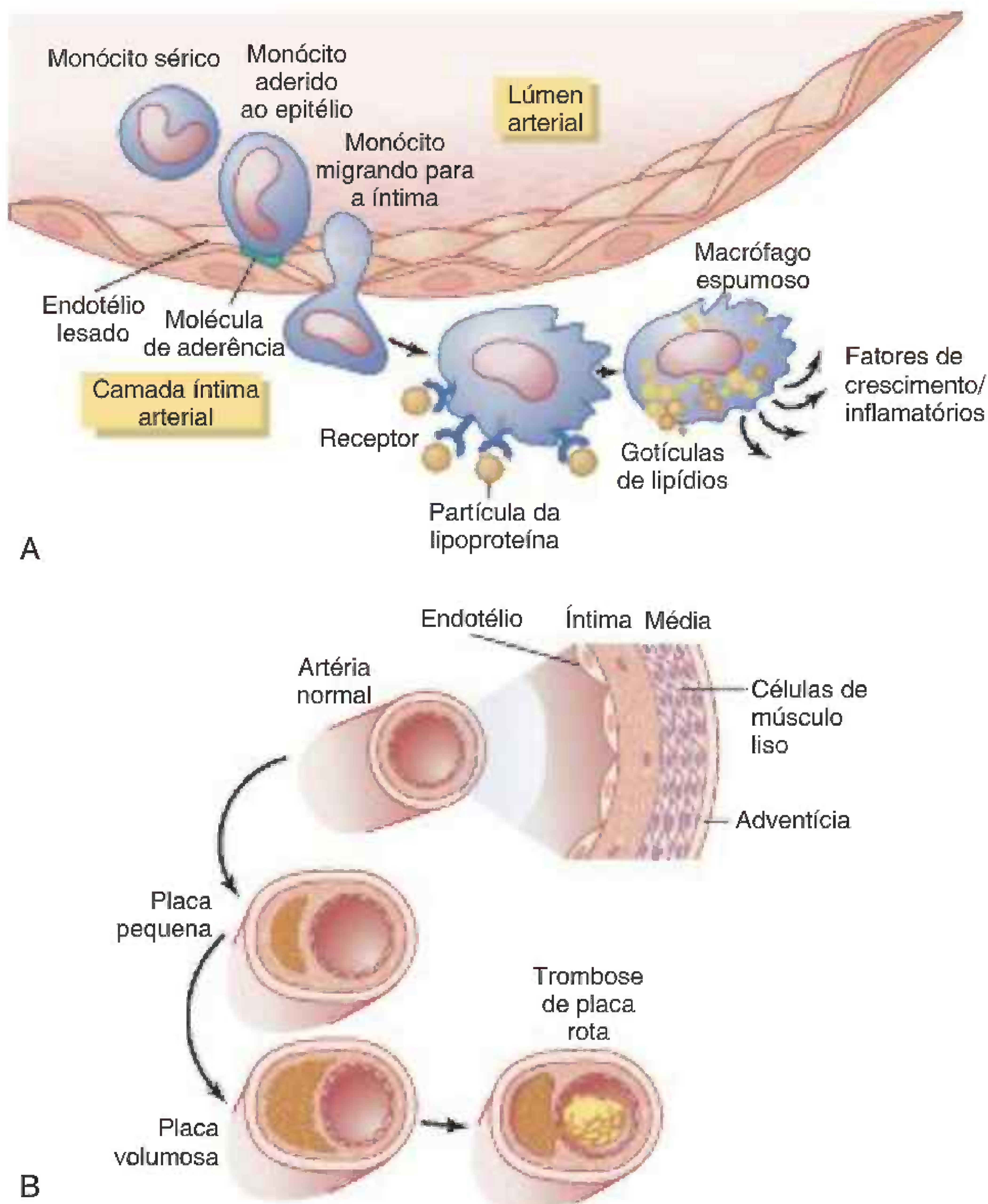



**Figura 68-7** Desenvolvimento da placa aterosclerótica. *A*, Ligação de monócito a molécula de aderência em célula endotelial lesada de artéria. O monócito então migra através do epitélio, para a camada íntima da parede arterial e é transformado em macrófago. O macrófago então, ingere e oxida moléculas de lipoproteínas, tornando-se um macrófago espumoso. As células espumosas liberam substâncias que causam inflamação e crescimento da camada íntima. *B*, O acúmulo adicional de macrófagos e o crescimento da camada da íntima fazem com que a placa aumente de tamanho e acumule lipídios. Eventualmente, a placa poderia ocluir o vaso ou se romper, fazendo com que o sangue na artéria coagule e forme trombo. (Modificada de Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.)

e elevado teor de colesterol é aumentada por diversos fatores, incluindo ingestão de gorduras muito saturadas na dieta diária, obesidade e inatividade física. Em menor extensão, a ingestão de quantidades excessivas de colesterol pode também aumentar os níveis plasmáticos das LDLs.

Exemplo interessante ocorre em coelhos que, normalmente, apresentam baixas concentrações sanguíneas de colesterol, devido à sua dieta vegetariana. Quando alimentados com grande quantidade de colesterol, como parte de sua dieta diária, eles apresentam placas ateroscleróticas graves, por todo o seu sistema arterial.

**Hipercolesterolemia Familiar.** Essa é doença em que a pessoa herda genes defeituosos, para a formação de receptores para LDLs, nas superfícies das membranas celulares do corpo. Na ausência desses receptores, o fígado não é capaz de absorver as lipoproteínas de baixa densidade, nem as de densidade intermediária. Sem essa absorção, o mecanismo do colesterol das células hepáticas se descontrola, produzindo novo colesterol; ele deixa de responder à inibição por *feedback*, desencadeado pela presença de quantidade excessiva de colesterol plasmático. Como resultado, o número de VLDLs liberado pelo fígado para o plasma aumenta imensamente.

Pacientes que desenvolvem plenamente a hipercolesterolemia familiar, podem apresentar concentrações sanguíneas de colesterol de 600 a 1.000 mg/dL, que são níveis quatro a seis vezes maiores que o normal. Muitos desses pacientes morrem antes dos 20 anos de idade por infarto do miocárdio ou por outras sequelas de bloqueio aterosclerótico dos vasos sanguíneos por todo o corpo.

A hipercolesterolemia familiar heterozigótica é relativamente comum e ocorre em, aproximadamente, uma em cada 500 pessoas. A forma mais severa do distúrbio causado pela mutação homozigótica é muito rara, ocorrendo em, apenas, cerca de um a cada milhão de nascimentos, em média.

**Papel das Lipoproteínas de Alta Densidade na Prevenção da Aterosclerose.** Bem menos conhecida é a função das HDLs em comparação com a das LDLs. Acredita-se que as lipoproteínas de alta densidade são, de fato, capazes de absorver cristais de colesterol que começam a ser depositados nas paredes arteriais. Se este mecanismo for verdadeiro ou não, as HDLs ajudam a proteger contra o desenvolvimento da aterosclerose. Consequentemente, quando a pessoa apresenta *proporção* elevada de lipoproteínas de alta densidade com relação às de baixa densidade, a probabilidade de desenvolver aterosclerose fica muito diminuída.

### Outros Fatores de Risco Importantes da Aterosclerose

Em algumas pessoas com níveis perfeitamente normais de colesterol e lipoproteínas, ainda assim, a aterosclerose se desenvolve. Alguns dos fatores conhecidos que predispõem à aterosclerose são: (1) *inatividade física* e *obesidade*, (2) *diabetes melito*, (3) *hipertensão*, (4) *hiperlipidemia* e (5) *tabagismo*.

A hipertensão, por exemplo, aumenta pelo menos por duas vezes, o risco de doença coronariana aterosclerótica. Do mesmo modo, pessoa portadora de diabetes melito apresenta, em média, aumento duas vezes maior de risco de desenvolver doença coronariana. Quando a hipertensão e o diabetes melito ocorrem concomitantemente, o risco de doença coronariana aumenta por mais de oito vezes. E quando hipertensão, diabetes melito e hiperlipidemia estão presentes, o risco de doença coronariana aterosclerótica aumenta por quase 20 vezes, sugerindo que esses fatores interagem de modo sinérgico, para aumentar o risco de desenvolver aterosclerose. Em muitos pacientes acima do peso ou obesos, esses três fatores de risco ocorrem juntos, aumentando, imensamente, o risco de aterosclerose que, por sua vez, pode levar a ataque cardíaco, derrame e doença renal.

No início e na metade da fase adulta, os homens apresentam maior probabilidade de desenvolver aterosclerose do que as mulheres da mesma idade, sugerindo que os hormônios sexuais masculinos podem ser aterogênicos ou, pelo contrário, que os hormônios sexuais femininos podem ter ação protetora.

Alguns desses fatores causam aterosclerose, ao aumentar a concentração de LDLs no plasma. Outros, tais como a hipertensão, são capazes de levar à aterosclerose, ao causar lesões no endotélio vascular, e outras alterações nos tecidos vasculares que predispõem à deposição de colesterol.

Aumentando a complexidade da aterosclerose, estudos experimentais sugerem que *níveis sanguíneos elevados de ferro* podem levar à aterosclerose, talvez pela formação de radicais livres no sangue, que lesam as paredes vasculares. Cerca de um quarto de todas as pessoas apresenta tipo especial de LDL, chamada lipoproteína(a), contendo proteína adicional, a *apolipoproteína(a)* que quase duplica a incidência da aterosclerose. O mecanismo exato desses efeitos aterogênicos ainda precisa ser estabelecido.

### Prevenção da Aterosclerose

As medidas mais importantes para proteger contra o desenvolvimento da aterosclerose e sua progressão para grave doença vascular são (1) manter peso saudável, ser fisicamente ativo e ingerir dieta contendo, principalmente, gorduras insaturadas com baixo teor de colesterol; (2) prevenir a hipertensão, mantendo dieta saudável e sendo fisicamente ativa, ou efetivamente controlando a pressão arterial com fármacos anti-hipertensivos caso a hipertensão se desenvolva; (3) controlar efetivamente a glicose sanguínea, com insulina ou outros fármacos na presença de diabetes; e (4) evitar fumar cigarros.

Diversos tipos de fármacos que reduzem os lipídios plasmáticos e o colesterol provaram ser valiosos na prevenção da aterosclerose. A maior parte do colesterol formado no fígado é convertida em ácidos biliares e secretada dessa forma no duodeno; então, mais de 90% desses mesmos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo terminal e usados, repetidamente, na bile. Consequentemente, qualquer agente que se combine com os ácidos biliares no trato gastrointestinal e impeça sua reabsorção na circulação pode reduzir o grupo total de ácidos biliares no sangue circulante. Isto leva à maior conversão do colesterol hepático em novos ácidos biliares. Assim, a simples ingestão de *farelo de aveia*, que se liga aos ácidos biliares e é constituinte de muitos cereais matinais, aumenta a proporção de colesterol hepático que forma novos ácidos biliares, em vez de formar novas LDLs e placas aterogênicas. *Resinas de troca* também podem ser usadas para ligar ácidos biliares no intestino e aumentar sua excreção fecal, consequentemente, reduzindo a síntese de colesterol pelo fígado.

Outro grupo de fármacos chamados *estatinas* inibe, competitivamente, a *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA)*

*redutase*, enzima limitante da síntese de colesterol. Essa inibição reduz a síntese de colesterol e aumenta os receptores de LDL no fígado, causando, em geral, redução de 25% a 50% nos níveis plasmáticos de LDLs. As estatinas também podem ter outros efeitos benéficos que ajudam a impedir a aterosclerose, tais como atenuar a inflamação vascular. Esses fármacos estão sendo muito utilizados no tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol plasmático.

Em geral, os estudos mostram que para cada redução de 1 mg/dL na LDL no plasma, ocorre cerca de 2% de redução na mortalidade por doença cardíaca aterosclerótica. Portanto, medidas preventivas adequadas são valiosas na redução dos ataques cardíacos.

## Referências

Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J: Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1225, 2008.

Black DD: Development and Physiological Regulation of Intestinal Lipid Absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G519, 2007.

Brown MS, Goldstein JL: A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:11041, 1999.

Bugger H, Abel ED: Molecular mechanisms for myocardial mitochondrial dysfunction in the metabolic syndrome, *Clin Sci (Lond)* 114:195, 2008.

Hahn C, Schwartz MA: The role of cellular adaptation to mechanical forces in atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:2101, 2008.

Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, et al: Regulation of triglyceride metabolism IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G1, 2007.

Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G645, 2008.

Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NC: Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism, *Obesity (Silver Spring)* 16:1152, 2008.

Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle, *News Physiol Sci* 19:92, 2004.

Tabet F, Rye KA: High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress, *Clin Sci (Lond)* 116:87, 2009.

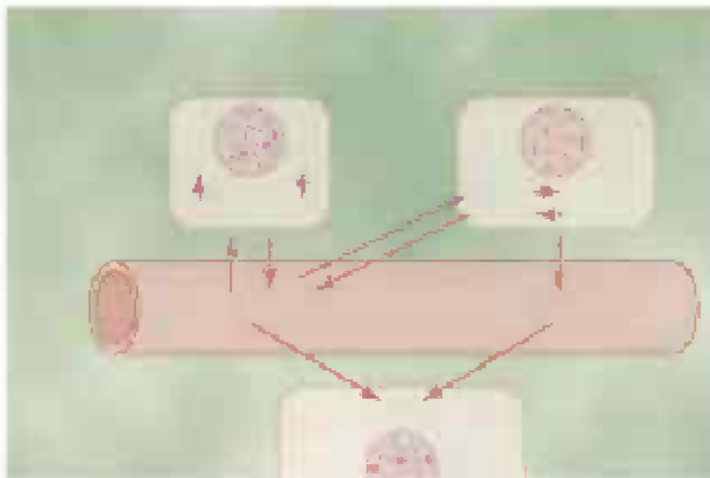
Williams KJ: Molecular processes that handle—and mishandle—dietary lipids, *J Clin Invest* 118:3247, 2008.

Zernecke A, Shagdarsuren E, Weber C: Chemokines in atherosclerosis: an update, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1897, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 69

# Metabolismo das Proteínas



Cerca de três quartos dos sólidos corporais são proteínas. Estas incluem proteínas estruturais, enzimas, nucleoproteínas, proteínas transportadoras de oxigênio, proteínas do músculo que provocam a contração muscular, e muitos outros tipos que desempenham funções intra e extracelulares específicas por todo o corpo.

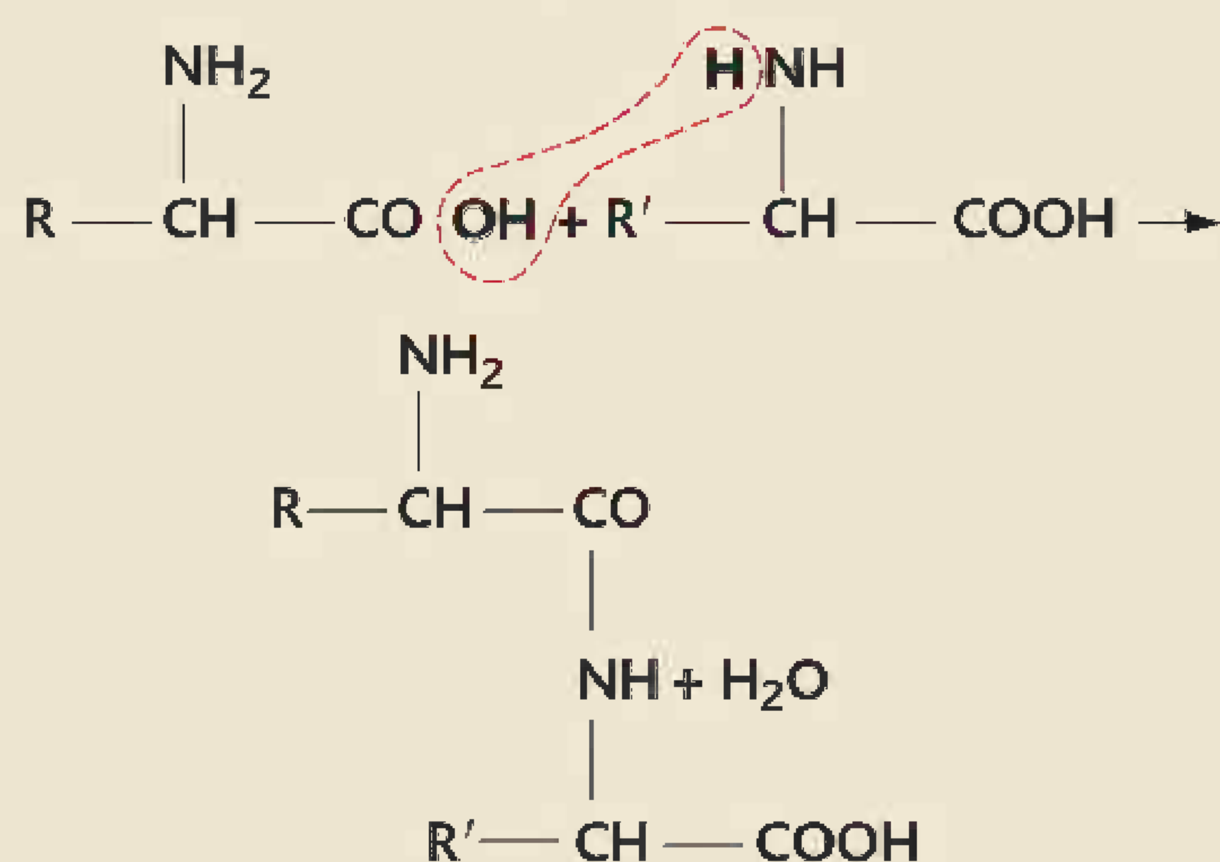
As propriedades químicas básicas que explicam as diversas funções das proteínas são tão extensas que constituem segmento importante de toda a disciplina da bioquímica. Por essa razão, a presente discussão se restringe a poucos aspectos específicos do metabolismo proteico que são importantes como conhecimento básico para as outras discussões do texto.

## Propriedades Básicas

### Aminoácidos

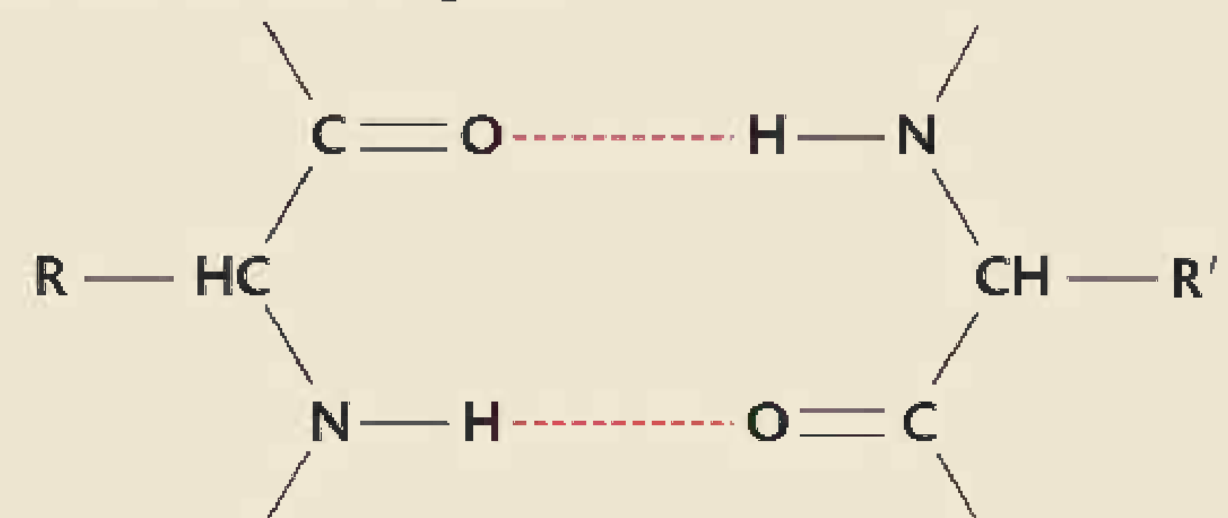
Os principais constituintes das proteínas são os aminoácidos, 20 dos quais estão presentes nas proteínas corporais em quantidades significativas. A Figura 69-1 mostra as fórmulas químicas desses 20 aminoácidos, demonstrando que todos eles têm duas características em comum: cada aminoácido tem um grupo ácido (—COOH) e um átomo de nitrogênio ligado à molécula, em geral, representado pelo grupo amino (—$NH_2$).

**Ligações Peptídicas e Cadeias Peptídicas.** Os aminoácidos das proteínas se encontram agregados em longas cadeias por meio de *ligações peptídicas*. A natureza química dessa ligação é demonstrada pela seguinte reação:




Observe que, nessa reação, o nitrogênio do radical amino de um aminoácido se liga ao carbono do radical carboxila de outro aminoácido. Um íon hidrogênio é liberado do radical amino e um íon hidroxila é liberado do radical carboxila; esses dois se combinam para formar uma molécula de água. Depois que a ligação peptídica se formou, um radical amino e um radical carboxila ainda se encontram nas extremidades opostas dessa nova e mais longa molécula. Cada um desses radicais é capaz de se combinar com aminoácidos adicionais, a fim de formar *cadeia peptídica*. Algumas moléculas proteicas complexas contêm muitos milhares de aminoácidos combinados por ligações peptídicas e mesmo a menor molécula proteica, normalmente, tem mais de 20 aminoácidos combinados por ligações peptídicas. A média é de cerca de 400 aminoácidos.

**Outras Ligações nas Moléculas Proteicas.** Algumas moléculas proteicas são compostas por muitas cadeias peptídicas, em vez de uma cadeia simples, e essas cadeias estão unidas umas às outras por outras ligações, frequentemente, por *pontes de hidrogênio*, entre os radicais CO e NH dos peptídeos, como se segue:




Muitas cadeias peptídicas estão enroladas ou dobradas, e sucessivos enrolamentos ou dobraduras são mantidos em tensa espiral ou em outros formatos, por meio de pontes de hidrogênio semelhantes e por outras forças.

## Transporte e Armazenamento dos Aminoácidos

### Aminoácidos do Sangue

A concentração normal de aminoácidos no sangue, está entre 35 e 65 mg/dL. Essa é média de cerca de 2 mg/dL, para cada 20 aminoácidos, embora alguns estejam presentes em quantidades bem maiores do que os outros. Uma vez que os aminoácidos são ácidos relativamente fortes, eles existem no sangue, principalmente no estado ionizado, resultante da remoção de um átomo de hidrogênio do radical $NH_2$. Eles, de fato, respondem por 2 a 3 miliequivalentes de íons negativos no sangue. A distribuição exata dos diferentes aminoácidos, no sangue, depende, até certo ponto, dos tipos de

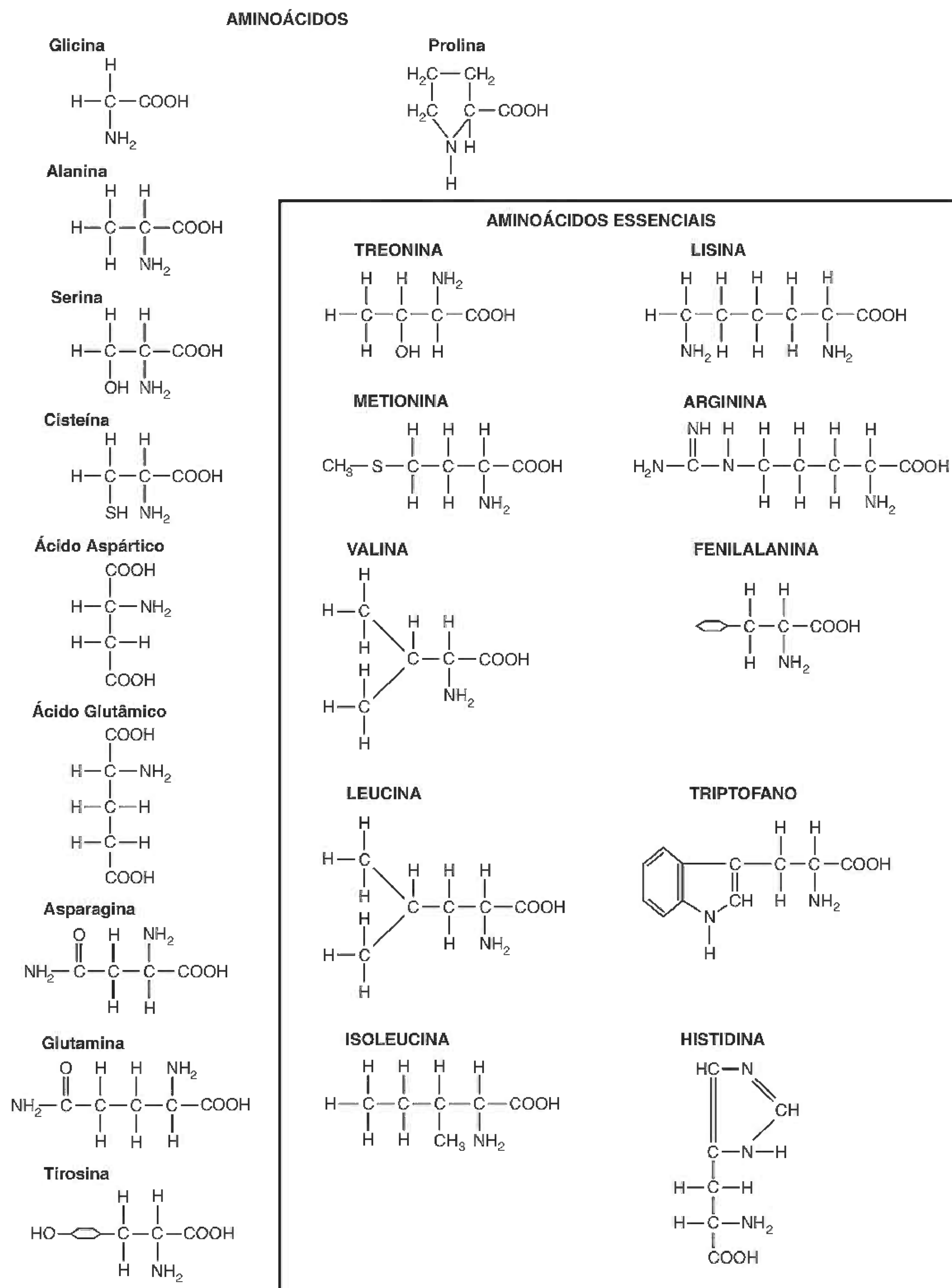



**Figura 69-1** Aminoácidos. Os 10 aminoácidos *essenciais* não podem ser sintetizados em quantidades suficientes pelo organismo; esses aminoácidos essenciais devem ser obtidos, já formados, a partir dos alimentos.

proteínas ingeridas, mas as concentrações de pelo menos alguns aminoácidos individuais são reguladas pela síntese seletiva nas diferentes células.

**Destino dos Aminoácidos Absorvidos ao Trato Gastrointestinal.** Os produtos da digestão e da absorção proteicas no trato gastrointestinal são quase inteiramente aminoácidos; só, raramente, polipeptídeos ou moléculas proteicas inteiras são absorvidos pelo trato digestivo para o sangue. Imediatamente após refeição, a concentração de aminoácidos no sangue do indivíduo se eleva, mas o aumento, em geral, é de somente uns poucos miligramas por decilitro, por duas razões: primeira, a digestão e a absorção proteicas, normalmente, se estendem ao longo de 2 a 3 horas, o que permite que apenas pequenas quantidades de aminoácidos sejam absorvidas de cada vez. Segundo, depois de sua entrada no sangue, o excesso de aminoácidos é absorvido, dentro de 5 a 10 minutos, pelas células em todo o organismo, especialmente pelo fígado. Portanto, grandes concentrações de aminoácidos quase nunca se acumulam no sangue e nos líquidos teciduais. Todavia, a renovação dos aminoácidos é

tão rápida que muitos gramas de proteínas podem ser carreados de uma parte do corpo a outra, sob a forma de aminoácidos a cada hora.

**Transporte Ativo de Aminoácidos para o Interior da Célula.** As moléculas de todos os aminoácidos são grandes demais para se difundirem, com facilidade, através dos poros das membranas celulares. Consequentemente, quantidade significativa de aminoácidos só pode se mover, para dentro ou para fora da membrana, por meio de transporte facilitado ou de transporte ativo, utilizando mecanismos transportadores. A natureza de alguns desses mecanismos ainda não está bem compreendida, mas alguns são discutidos no Capítulo 4.

**Limiar Renal para os Aminoácidos.** Nos rins, os diferentes aminoácidos podem ser *ativamente reabsorvidos* através do epitélio tubular proximal, que os remove do filtrado glomerular devolvendo-os ao sangue, se eles forem filtrados para os túbulos renais, através das membranas glomerulares. Todavia, como é verdade para outros mecanismos ativos de transporte nos túbulos renais, existe um limite superior para a intensidade com que cada tipo de aminoácido pode ser transportado. Por essa razão, quando a concentração de tipo particular de aminoácido fica muito elevada no plasma e no filtrado glomerular, o excesso que não pode ser ativamente reabsorvido é perdido pela urina.

### Armazenamento de Aminoácidos como Proteínas nas Células

Quase imediatamente após o seu ingresso nas células, os aminoácidos se combinam uns com os outros por ligações peptídicas, sob direção do RNA mensageiro celular e do sistema ribossômico, para formar as proteínas celulares. Assim, a concentração de aminoácidos livres no interior da célula, em geral, permanece baixa. Consequentemente, o armazenamento de grande quantidade de aminoácidos livres não ocorre nas células; em vez disso, eles são, principalmente, estocados sob a forma de proteínas verdadeiras. Mas muitas dessas proteínas intracelulares podem ser rapidamente decompostas novamente, em aminoácidos, sob a influência das enzimas digestivas lisossômicas intracelulares; esses aminoácidos podem, então, ser transportados de volta para fora da célula, para o sangue. Exceções especiais a esse processo reverso, são as proteínas dos cromossomos do núcleo e as proteínas estruturais, tais como o colágeno e as proteínas musculares contráteis; essas proteínas não participam, significativamente, dessa digestão reversa e do transporte de volta ao exterior celular.

Alguns tecidos corporais participam no armazenamento dos aminoácidos, em maior grau do que outros. Por exemplo, o fígado, que é órgão volumoso e que tem sistemas especiais de processamento dos aminoácidos, pode estocar grande quantidade de proteínas, rapidamente intercambiáveis; isso é de igual modo verdade, em menor grau, para os rins e a mucosa intestinal.

**Liberação dos Aminoácidos das Células como Meio de Regulação de Sua Concentração Plasmática.** Sempre que as concentrações plasmáticas de aminoácidos caírem abaixo dos níveis normais, os que forem necessários são transportados para fora das células, a fim de recompor seu suprimento plasmático. Desse modo, a concentração plasmática de cada tipo de aminoácido é mantida em nível razoavelmente constante. Adiante, veremos que alguns dos hormônios secretados pelas glândulas endócrinas, são capazes de alterar o balanço entre as proteínas teciduais e os aminoácidos circulantes. Por exemplo, o hormônio do crescimento e a insulina aumentam a formação de proteínas teciduais, enquanto os hormônios glicocorticoides adrenocorticais elevam a concentração dos aminoácidos plasmáticos.

**Equilíbrio Reversível Entre as Proteínas nas Diferentes Partes do Corpo.** Uma vez que no fígado (e, em um grau muito menor, em outros tecidos) as proteínas celulares podem ser rapidamente sintetizadas por meio dos aminoácidos plasmáticos e, uma vez que muitas dessas proteínas podem ser degradadas e devolvidas ao plasma quase tão rapidamente, ocorre um constante intercâmbio e equilíbrio entre os aminoácidos plasmáticos e as proteínas lábeis em, virtualmente, todas as células do corpo. Por exemplo, se qualquer tecido em particular necessitar de proteínas, ele poderá sintetizar novas proteínas pelos aminoácidos sanguíneos; por sua vez, os aminoácidos sanguíneos são reabastecidos pela degradação das proteínas em outras células corporais, especialmente pelas células hepáticas. Esses efeitos são particularmente perceptíveis, com relação à síntese proteica, pelas células cancerosas. Essas células são, frequentemente, usuárias prolíficas de aminoácidos; por conseguinte, as proteínas das outras células podem ficar acentuadamente depletadas.

**Limite Superior para o Armazenamento de Proteínas.** Cada tipo celular particular tem limite superior em relação à quantidade de proteínas que pode armazenar. Depois que todas as células atingirem seus limites, o excesso de aminoácidos, ainda em circulação, é degradado em outros produtos e utilizado como energia, como discutido adiante, ou convertido em gordura ou glicogênio, sendo estocado sob essas formas.

## Papéis Funcionais das Proteínas Plasmáticas

Os três principais tipos de proteínas presentes no plasma são *albumina, globulina* e *fibrinogênio.*

A principal função da *albumina* é a de produzir *pressão coloidosmótica* no plasma, o que impede a perda de plasma pelos capilares, como discutido no Capítulo 16.

As *globulinas* realizam várias *funções enzimáticas* no plasma, mas igualmente importante, são as principais responsáveis pela *imunidade* orgânica natural e adquirida, contra os organismos invasores, discutida no Capítulo 34.

O *fibrinogênio* se polimeriza em longos filamentos de fibrina, durante a coagulação sanguínea, assim *formando coágulos sanguíneos* que ajudam a reparar os sangramentos no sistema circulatório, discutidos no Capítulo 36.

**Formação das Proteínas Plasmáticas.** Essencialmente, toda a albumina e o fibrinogênio das proteínas plasmáticas, assim como 50% a 80% das globulinas, são formados no fígado. O restante das globulinas é formado, quase inteiramente, nos tecidos linfoides. Elas são, em sua maior parte, as gamaglobulinas, que constituem os anticorpos utilizados no sistema imune.

A intensidade da formação das proteínas plasmáticas, pelo fígado, pode ser extremamente alta, da ordem de 30 g/dia. Certas condições patológicas causam rápida perda de proteínas plasmáticas; queimaduras graves que desnudam grandes áreas de superfície cutânea podem provocar a perda de vários litros de plasma, através das áreas expostas a cada dia. Em tais estados, a rápida produção de proteínas plasmáticas, pelo fígado, é valiosa na prevenção do óbito. Ocasionalmente,

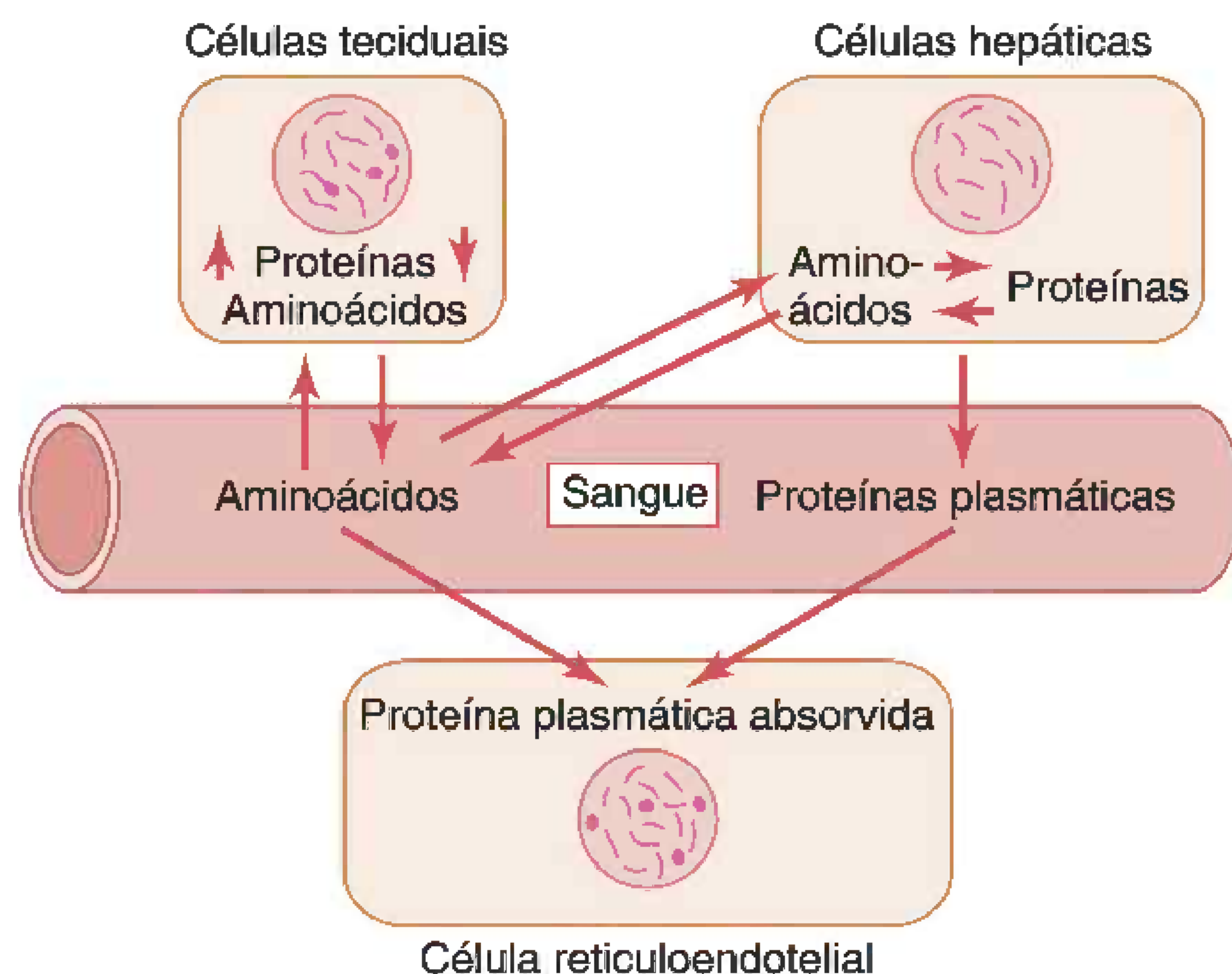



**Figura 69-2** Equilíbrio reversível entre as proteínas teciduais, as proteínas plasmáticas e os aminoácidos do plasma.

a pessoa com doença renal grave perde algo em torno de 20 gramas de proteína plasmática na urina a cada dia, por meses, e ela é, de modo contínuo, reposta, principalmente, pela produção hepática das proteínas requeridas.

Na *cirrose hepática*, grandes quantidades de tecido fibroso se desenvolvem entre as células parenquimatosas hepáticas, provocando redução de sua capacidade de sintetizar as proteínas plasmáticas. Como discutido no Capítulo 25, isso acarreta redução da pressão coloidosmótica do plasma, que provoca edema generalizado.

**As Proteínas Plasmáticas como uma Fonte de Aminoácidos para os Tecidos.** Quando os tecidos ficam depletados de proteínas, as proteínas do plasma podem atuar como fonte rápida de reposição. De fato, proteínas plasmáticas inteiras podem ser assimiladas *in toto* pelos macrófagos teciduais, pelo processo de pinocitose; uma vez nessas células, elas são clivadas em aminoácidos que são transportados, de volta, para o sangue e usadas, em todo o organismo, para formar as proteínas celulares onde quer que seja necessário. Desse modo, as proteínas plasmáticas funcionam como forma lábil de depósito proteico, representando fonte prontamente disponível de aminoácidos, sempre que um tecido particular o requeira.

**O Equilíbrio Reversível Entre as Proteínas Plasmáticas e as Teciduais.** Existe estado de equilíbrio constante, como mostrado na Figura 69-2, entre as proteínas plasmáticas, os aminoácidos do plasma e as proteínas teciduais. Estimou-se, por estudos com traçadores radioativos, que normalmente, 400 gramas de proteínas corporais são sintetizados e degradados a cada dia, como parte do estado de fluxo contínuo de aminoácidos. Isso demonstra o princípio geral da troca reversível de aminoácidos, entre as diferentes proteínas corporais. Mesmo durante a inanição ou as doenças debilitantes graves, a proporção corporal, entre as proteínas teciduais totais e as proteínas plasmáticas totais, permanece relativamente constante, em cerca de 33:1.

Devido a esse equilíbrio reversível entre as proteínas plasmáticas e as outras proteínas corporais, um dos mais eficazes tratamentos para grave, aguda e generalizada deficiência proteica corporal, consiste na transfusão intravenosa de proteínas plasmáticas. Dentro de poucos dias, ou por vezes, em horas, os aminoácidos das proteínas administradas são distribuídos para todas as células do corpo, para formar novas proteínas onde forem necessárias.

## Aminoácidos Essenciais e não Essenciais

Dez dos aminoácidos normalmente presentes nas proteínas animais podem ser sintetizados pelas células, ao passo que os outros 10 ou não podem ser sintetizados, ou são sintetizados, em quantidades excessivamente pequenas, para o suprimento das necessidades corporais. Esse segundo grupo de aminoácidos que não podem ser sintetizados, é chamado *aminoácidos essenciais*. O uso da palavra "essencial" não significa que os outros 10 aminoácidos "não essenciais" não sejam necessários para a formação das proteínas, mas somente que os outros são *não essenciais na dieta*, uma vez que podem ser sintetizados no corpo.

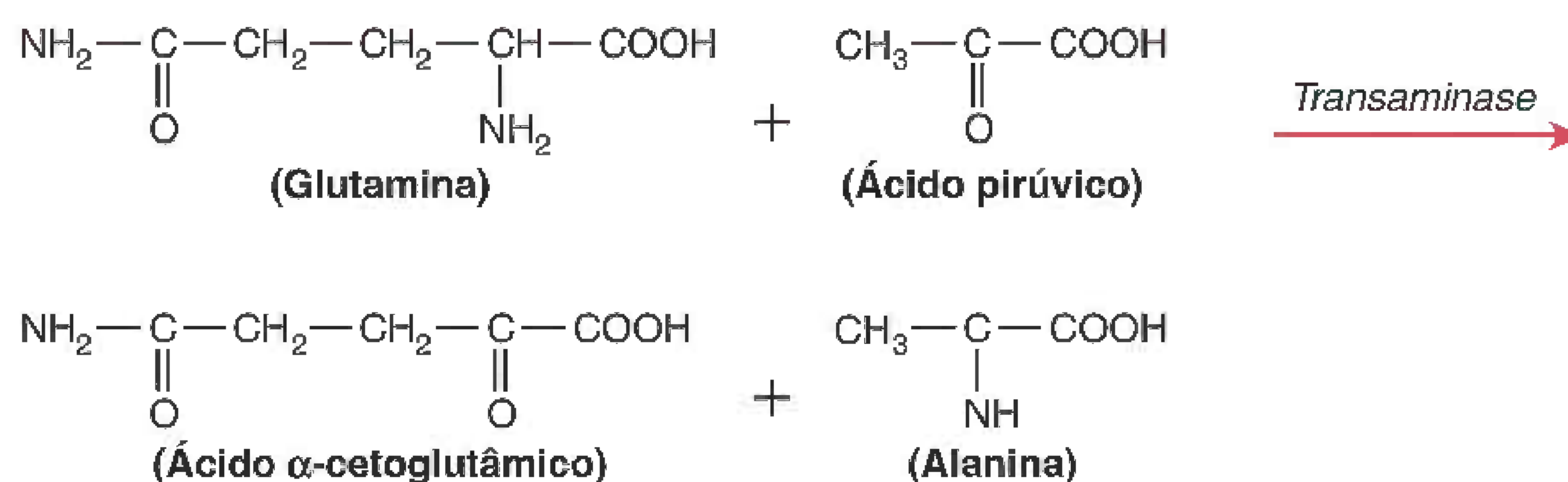
A síntese dos aminoácidos não essenciais depende, principalmente, da formação dos α-cetoácidos adequados, que são os precursores dos respectivos aminoácidos. Por exemplo, o *ácido pirúvico*, que é formado em grande quantidade durante a quebra glicolítica da glicose, é o cetoácido precursor do aminoácido *alanina*. Então, por processo de *transaminação*, um radical amino é transferido para o α-cetoácido, e o oxigênio ceto é transferido para o doador do radical amino. Essa reação é mostrada na Figura 69-3. Observe nessa figura, que o radical amino é transferido para o ácido pirúvico de outra substância química, intimamente associada aos aminoácidos — a *glutamina*. Ela está presente nos tecidos em grande quantidade e uma de suas principais funções é a de servir como depósito de radicais amino. Além disso, os radicais amino podem ser transferidos da *asparagina*, do *ácido glutâmico* e do *ácido aspártico*.

A transaminação é promovida por diversas enzimas, dentre as quais se encontram as *aminotransferases*, derivadas da piridoxina, uma das vitaminas B ($B_6$). Sem essa vitamina, os aminoácidos são sintetizados de modo insuficiente e a formação de proteínas não pode proceder normalmente.

## Uso de Proteínas como Energia

Uma vez que as células tenham estocado proteínas até os seus limites, qualquer aminoácido adicional nos líquidos corporais, é degradado e utilizado como energia ou arma-

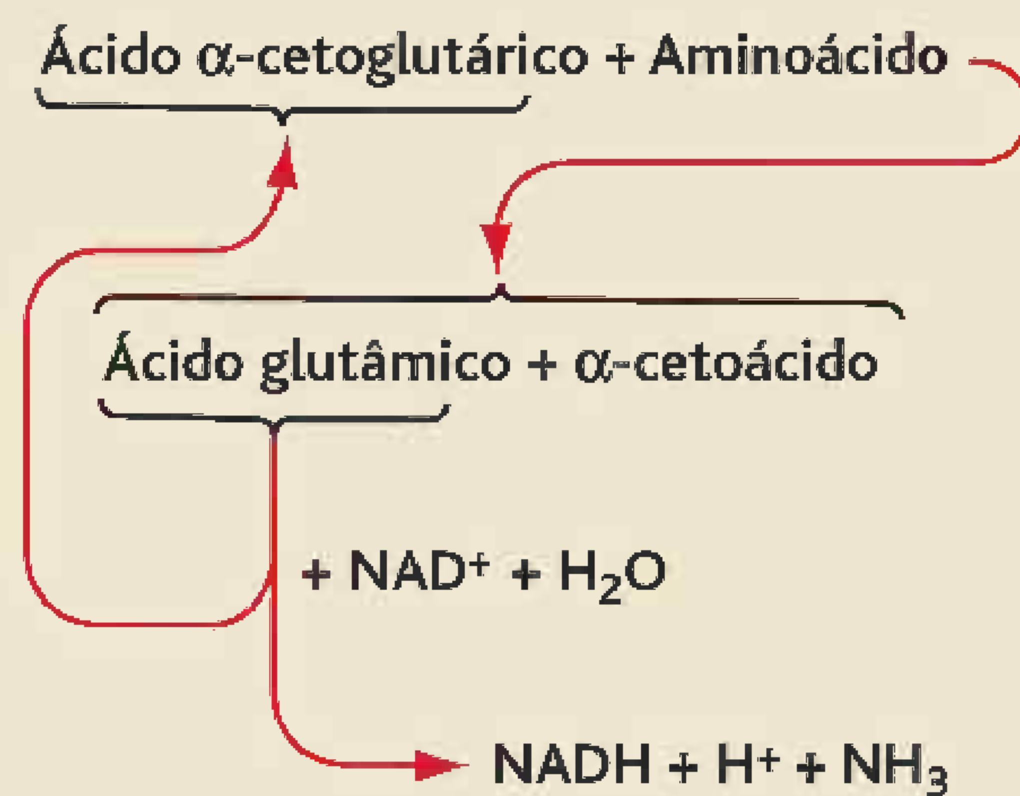
**Figura 69-3** Síntese da alanina a partir do ácido pirúvico por transaminação.



zenado, em sua maior parte, como gordura ou, secundariamente, como glicogênio. Essa degradação ocorre quase inteiramente no fígado, iniciando-se com a *desaminação*, que será explicada na seção seguinte.

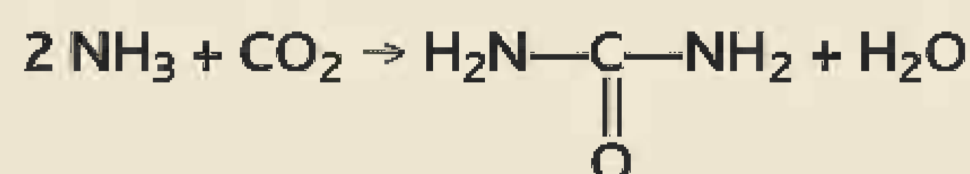
**Desaminação.** A desaminação significa a remoção dos grupos amino dos aminoácidos. Ela ocorre principalmente por *transaminação*, o que significa a transferência do grupo amino para alguma substância aceptora, o que é o reverso da transaminação, inicialmente explicada, com relação à síntese de aminoácidos.

A maior parte da desaminação ocorre pelo seguinte esquema de transaminação:




Observe, nesse esquema, que o grupo amino do aminoácido é transferido para o ácido α-cetoglutárico, que se transforma então, em ácido glutâmico. Em seguida, o ácido glutâmico poderá ainda, transferir o grupo amino para outras substâncias ou liberá-lo sob a forma de amônia ($NH_3$). No processo de perda do grupo amino, o ácido glutâmico mais uma vez se transformará no ácido α-cetoglutárico, de modo que o ciclo possa ser continuamente repetido. Para começar esse processo, o excesso de aminoácidos nas células, especialmente no fígado, induz a ativação de grande quantidade de *aminotransferases*, as enzimas responsáveis pelo início da maioria das desaminações.

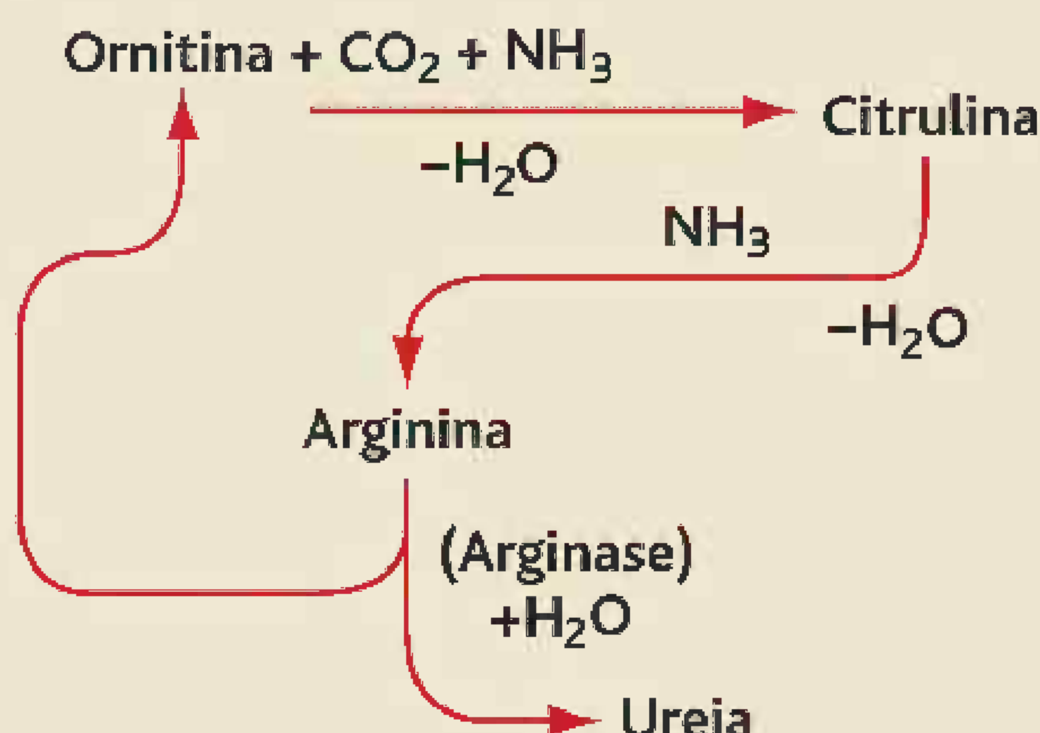
**Formação de Ureia pelo Fígado.** A amônia liberada durante a desaminação dos aminoácidos, é removida do sangue, quase que inteiramente, por sua conversão em ureia; duas moléculas de amônia e uma molécula de dióxido de carbono se combinam de acordo com a seguinte reação efetiva:



$$2\,NH_3 + CO_2 \rightarrow H_2N{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}NH_2 + H_2O$$

Essencialmente, toda a ureia formada no corpo humano, é sintetizada no fígado. Na ausência do fígado, ou em graves doenças hepáticas, a amônia se acumula no sangue. Isso é extremamente tóxico, especialmente para o cérebro, muitas vezes conduzindo ao estado denominado *coma hepático*.

Os estágios da formação da ureia são essencialmente os seguintes:




Após sua formação, a ureia se difunde dos hepatócitos para os fluidos corporais, sendo excretada pelos rins.

**Oxidação dos Aminoácidos Desaminados.** Uma vez que os aminoácidos foram desaminados, os cetoácidos resultantes podem, na maioria dos casos, ser oxidados para liberar energia para propósitos metabólicos. Isso, normalmente, envolve dois processos sucessivos: (1) o cetoácido é transformado em substância química apropriada, para poder entrar no ciclo do ácido cítrico e (2) essa substância é degradada pelo ciclo e utilizada para produção de energia, do mesmo modo como a acetilcoenzima A (acetil-CoA), derivada dos carboidratos e do metabolismo lipídico é utilizada, como explicado nos Capítulos 67 e 68. Em geral, a quantidade de trifosfato de adenosina (ATP) formado por grama de proteína que é oxidada, é ligeiramente menor do que a formada por grama de glicose oxidada.

**Gliconeogênese e Cetogênese.** Alguns aminoácidos desaminados são semelhantes aos substratos utilizados normalmente pelas células, em especial os hepatócitos, para sintetizar glicose ou ácidos graxos. Por exemplo, a alanina desaminada é o ácido pirúvico. Este pode ser convertido em glicose ou em glicogênio. Alternativamente, ele pode ser convertido em acetil-CoA, que pode então, ser polimerizada em ácidos graxos. De igual modo, duas moléculas de acetil-CoA podem se condensar para formar o ácido acetoacético, que é um dos corpos cetônicos, como explicado no Capítulo 68.

A conversão de aminoácidos em glicose ou glicogênio é denominada *gliconeogênese*, e a conversão de aminoácidos em cetoácidos ou em ácidos graxos é conhecida como *cetogênese*. Dos 20 aminoácidos desaminados, 18 possuem estruturas químicas que lhes permitem ser convertidos em glicose e 19 deles podem ser convertidos em ácidos graxos.

### Degradação Obrigatória das Proteínas

Quando a pessoa não ingere proteínas, certa proporção das proteínas corporais é degradada em aminoácidos e, então, desaminada e oxidada. Isso envolve 20 a 30 gramas de proteína por dia, o que se denomina *perda obrigatória* de proteínas. Portanto, a fim de prevenir a perda efetiva de proteínas corporais, a pessoa deve ingerir o mínimo de 20 a 30 gramas de proteína a cada dia; para permanecer na margem de segurança, um mínimo de 60 a 75 gramas é, em geral, recomendado.

As proporções dos diferentes aminoácidos, nas proteínas na dieta, devem ser, aproximadamente, as mesmas dos tecidos corporais, se toda a proteína da dieta se destinar para completa utilização para formar novas proteínas nos tecidos. Se algum tipo particular de aminoácido essencial estiver em baixa concentração, os outros se tornam inutilizáveis, uma vez que as células ou sintetizam proteínas completas, ou nenhuma proteína, como explicado no Capítulo 3, em relação à síntese proteica. Os aminoácidos inutilizáveis são desaminados e oxidados. A proteína que tenha a proporção de aminoácidos diferente da média das proteínas corporais é denominada *proteína parcial* ou *proteína incompleta*, e essa proteína é menos valiosa para a nutrição do que uma *proteína completa*.

**O Efeito do Jejum sobre a Degradação Proteica.** Exceto pelos 20 a 30 gramas de degradação proteica obrigatória diária, o corpo usa, quase inteiramente, carboidratos ou gorduras como fonte energética, enquanto estiverem disponíveis. Todavia, após várias semanas de jejum, quando as quantida-

des de carboidratos e gorduras armazenados começam a se esgotar, os aminoácidos do sangue são rapidamente desaminados e oxidados para geração de energia. Desse ponto em diante, as proteínas dos tecidos se degradam rapidamente — em torno de 125 gramas diariamente — e, como resultado, as funções celulares se deterioram precipitadamente. Uma vez que a utilização dos carboidratos e das gorduras, como matriz energética, ocorre normalmente em preferência à utilização das proteínas, eles são denominados *poupadores de proteína*.

## Regulação Hormonal do Metabolismo Proteico

**O Hormônio do Crescimento Aumenta a Síntese das Proteínas Celulares.** O hormônio do crescimento provoca aumento das proteínas teciduais. O mecanismo preciso pelo qual isso ocorre, não é conhecido, mas acredita-se que resulte, em sua maior parte, de transporte aumentado de aminoácidos, através das membranas celulares, da aceleração da transcrição do DNA e do RNA e dos processos de tradução para a síntese proteica, ou da diminuição da oxidação de proteínas teciduais.

**A Insulina É Necessária para a Síntese Proteica.** A completa falta de insulina reduz a síntese proteica a quase zero. A insulina acelera o transporte de alguns aminoácidos para as células, o que poderia se constituir no estímulo à síntese proteica. Além disso, a insulina reduz a degradação de proteínas e aumenta a disponibilidade de glicose para as células, de modo que a necessidade de aminoácidos, como fonte energética, é correspondentemente reduzida.

**Os Glicocorticoides Aumentam a Degradação da Maior Parte das Proteínas Teciduais.** Os glicocorticoides secretados pelo córtex adrenal *reduzem* a quantidade de proteínas, na *maior parte* dos tecidos, enquanto aumentam a concentração dos aminoácidos no plasma, assim como aumentam *as proteínas hepáticas e as plasmáticas*. Acredita-se que os glicocorticoides atuem aumentando a degradação das proteínas extra-hepáticas, gerando assim, quantidades aumentadas de aminoácidos disponíveis nos fluidos corporais. Isso, supostamente, permite ao fígado sintetizar maior quantidade de proteínas celulares hepáticas e plasmáticas.

**A Testosterona Aumenta a Deposição Proteica nos Tecidos.** A testosterona, o hormônio sexual masculino, provoca deposição proteica aumentada nos tecidos por todo o organismo, especialmente as proteínas contráteis dos músculos (30% a 50% de aumento). O mecanismo desse efeito é desconhecido, mas é definitivamente diferente daquele do hormônio do crescimento, do seguinte modo: o hormônio do crescimento faz com que os tecidos continuem a crescer, quase indefinidamente, enquanto a testosterona faz com que os músculos e, em grau muito menor, alguns tecidos proteicos aumentem apenas por alguns meses. Uma vez que os músculos e outros tecidos proteicos tiverem alcançado um máximo, a despeito da administração continuada de testosterona, a deposição adicional de proteína cessa.

**Estrogênio.** O estrogênio, o principal hormônio sexual feminino, também provoca alguma deposição proteica, mas esse efeito é relativamente insignificante, em comparação com o da testosterona.

**Tiroxina.** A tiroxina aumenta o metabolismo de todas as células e, como resultado, afeta indiretamente o metabolismo proteico. Se os carboidratos e as gorduras forem insuficientemente disponíveis para a produção de energia, a tiroxina provoca rápida degradação das proteínas e as utiliza como energia. Contrariamente, se quantidades adequadas de carboidratos e gorduras estiverem disponíveis, e aminoácidos em excesso também forem encontrados no líquido extracelular, a tiroxina pode, de fato, aumentar a síntese proteica. Nos animais ou em seres humanos em crescimento, a deficiência de tiroxina provoca grande inibição do crescimento devido à falha da síntese proteica. Essencialmente, acredita-se que a tiroxina tenha poucos efeitos específicos sobre o metabolismo proteico, mas tenha importante efeito geral, pelo aumento da intensidade das reações proteicas normais, tanto anabólicas quanto catabólicas.

## Referências

Altenberg GA: The engine of ABC proteins, *News Physiol Sci* 18:191, 2003.

Bröer S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology, *Physiology (Bethesda)* 23:95, 2008.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.

Daniel H: Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport, *Annu Rev Physiol* 66:361, 2004.

Finn PF, Dice JF: Proteolytic and lipolytic responses to starvation, *Nutrition* 22:830, 2006.

Jans DA, Hubner S: Regulation of protein transport to the nucleus: central role of phosphorylation, *Physiol Rev* 76:651, 1996.

Kuhn CM: Anabolic steroids, *Recent Prog Horm Res* 57:411, 2002.

Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, et al: Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis, *Biochem Biophys Res Commun* 313:405, 2004.

Phillips SM: Dietary protein for athletes: from requirements to metabolic advantage, *Appl Physiol Nutr Metab* 31:647, 2006.

Tang JE, Phillips SM: Maximizing muscle protein anabolism: the role of protein quality, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:66, 2009.

Tavernarakis N: Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act? *Trends Cell Biol* 18:228, 2008.

Wolfe RR, Miller SL, Miller KB: Optimal protein intake in the elderly, *Clin Nutr* 27:675, 2008.

# CAPÍTULO 70

# O Fígado como Órgão



Embora seja órgão discreto, o fígado desempenha muitas funções diferentes que se interrelacionam. Isso se torna especialmente evidente nas anomalias hepáticas, uma vez que muitas de suas funções são perturbadas simultaneamente. Este capítulo resume as diferentes funções hepáticas, incluindo (1) filtração e armazenagem de sangue; (2) metabolismo dos carboidratos, proteínas, gorduras, hormônios e produtos químicos estranhos; (3) formação de bile; (4) armazenamento de vitaminas e de ferro; e (5) formação de fatores de coagulação.

## Anatomia e Fisiologia do Fígado

O fígado é o maior órgão do corpo, contribuindo com cerca de 2% do peso corporal total, ou algo em torno de 1,5 kg na pessoa adulta. Sua unidade funcional básica é o *lóbulo hepático*, que é estrutura cilíndrica com alguns milímetros de comprimento e 0,8 a 2 milímetros de diâmetro. O fígado humano contém 50.000 a 100.000 lóbulos individuais.

O lóbulo hepático, mostrado em corte na Figura 70-1, é construído em torno de uma *veia central* que drena para as veias hepáticas e, daí, para a veia cava. O próprio lóbulo é composto, principalmente, por diversas *placas celulares* (duas das quais são mostradas na Fig. 70-1) que se irradiam a partir da veia central como os raios de uma roda. Cada placa hepática, em geral, tem a espessura de duas células, e entre as células adjacentes se situam os pequenos *canalículos biliares*, que drenam para os *ductos biliares*, nos septos fibrosos que separam os lóbulos hepáticos adjacentes.

Nos septos existem pequenas *vênulas portais* que recebem seu sangue, principalmente do efluxo do trato gastrointestinal, por meio da veia porta. A partir dessas vênulas, o sangue flui para os *sinusoides hepáticos*, lisos e ramificados, que existem entre as placas hepáticas, e daí, para a veia central. Desse modo, as células hepáticas estão, continuamente, expostas ao fluxo venoso porta.

As *arteríolas hepáticas* estão igualmente presentes no septo interlobular. Essas arteríolas fornecem sangue arterial para os tecidos septais, entre os lóbulos adjacentes, e muitas das pequenas arteríolas também drenam, diretamente, para os sinusoides hepáticos, mais frequentemente, drenando para os localizados a cerca de um terço da distância do septo interlobular, conforme mostrado na Figura 70-1.

Além dos hepatócitos, os sinusoides venosos são revestidos por dois outros tipos de células: (1) as *células endoteliais* típicas e (2) as grandes *células de Kupffer* (também denominadas *células reticuloendoteliais*), que são macrófagos residentes que revestem os sinusoides e são capazes de fagocitar bactérias e outras matérias estranhas no sangue dos sinusoides hepáticos.

O revestimento endotelial dos sinusoides tem poros extremamente grandes, alguns deles com quase 1 micrômetro de diâmetro. Abaixo desse revestimento, situados entre as células endoteliais e as hepáticas, existem estreitos espaços teciduais denominados *espaços de Disse*, também conhecidos como *espaços perissinusoidais*. Os milhões de espaços de Disse se conectam aos vasos linfáticos nos septos interlobulares. Por isso, o excesso de líquido, nesses espaços, é removido pelos linfáticos. Devido aos grandes poros no endotélio, as substâncias do plasma se movimentam, livremente, para os espaços de Disse. Da mesma forma, grandes porções de proteína plasmática se difundem, livremente, para esses espaços.

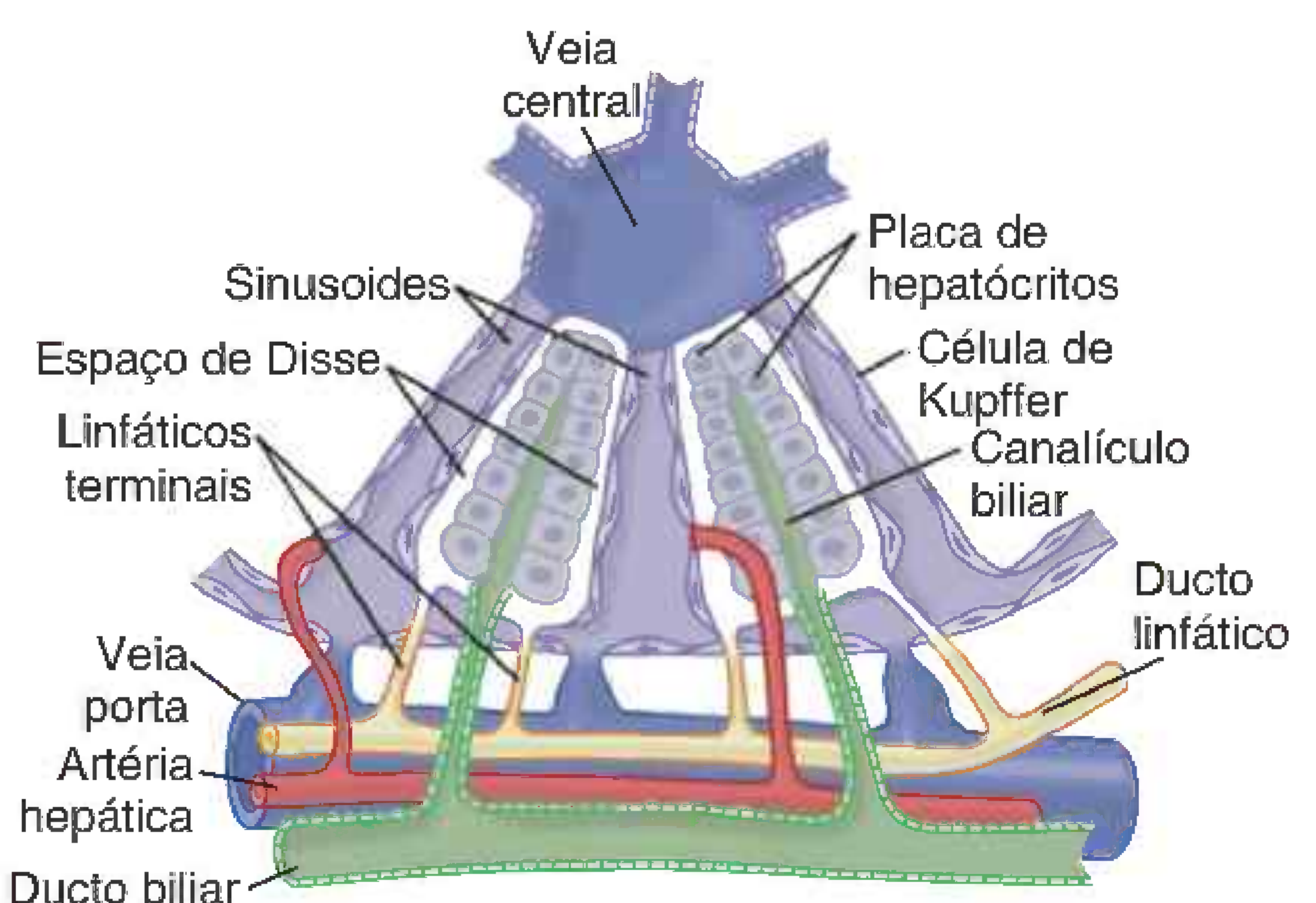



**Figura 70-1** Estrutura básica do lóbulo hepático mostrando as placas celulares, os vasos sanguíneos, o sistema coletor da bile e o sistema do fluxo linfático, composto pelos espaços de Disse e pelos linfáticos interlobulares. (Modificada de Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology. Vol 2: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

## Os Sistemas Vascular e Linfático do Fígado

A função do sistema vascular hepático é discutida no Capítulo 15, em conexão com as veias portas, podendo ser resumida como se segue.

### O Fluxo Sanguíneo pelo Fígado da Veia Porta e da Artéria Hepática

**O Fígado Apresenta Elevado Fluxo Sanguíneo e Baixa Resistência Vascular.** Cerca de 1.050 mililitros de sangue fluem da veia porta para os sinusoides hepáticos a cada minuto, e 300 mililitros adicionais fluem para os sinusoides da artéria hepática, a média total variando em torno de 1.350 mL/min. Isso equivale a 27% do débito cardíaco de repouso.

A pressão na veia porta, na sua entrada no fígado, varia em torno de 9 mmHg, e a pressão na veia hepática, do fígado para a veia cava, normalmente, tem como média exatamente 0 mmHg. Essa pequena diferença de pressão de apenas 9 mmHg, mostra que a resistência ao fluxo sanguíneo pelos sinusoides hepáticos é normalmente muito baixa, especialmente, quando se considera que cerca de 1.350 mililitros de sangue fluem por essa via a cada minuto.

**A Cirrose Hepática Aumenta Bastante a Resistência ao Fluxo Sanguíneo.** Quando as células parenquimatosas hepáticas são destruídas, elas são substituídas por tecido fibroso, que eventualmente, se contrai em torno dos vasos sanguíneos, impedindo assim, de forma muito intensa, o fluxo de sangue porta pelo fígado. Esse processo patológico é conhecido como *cirrose hepática*. Ele resulta, mais comumente, do alcoolismo crônico ou por excesso de acúmulo de gordura no fígado e subsequente inflamação hepática, condição chamada *esteato-hepatite não alcoólica*, ou *NASH*. Forma menos grave de acúmulo de gordura e inflamação do fígado, a *doença hepática gordurosa não alcoólica* (NAFLD) é a causa mais comum de distúrbio hepático em muitos países industrializados, incluindo os Estados Unidos e está, em geral, associado à obesidade e ao diabetes tipo II.

A cirrose pode também ser consequente à ingestão de venenos, tal como o tetracloreto de carbono; a doenças virais, tais como a hepatite infecciosa, obstrução e processos infecciosos nos ductos biliares.

O sistema porta também é, ocasionalmente, bloqueado por grande coágulo que se desenvolva na veia porta ou em seus ramos principais. Quando o sistema é repentinamente bloqueado, o retorno do sangue dos intestinos e do baço, pelo sistema de fluxo sanguíneo hepatoporta para a circulação sistêmica é muito impedido, gerando *hipertensão porta* e elevando a pressão capilar, na parede intestinal, para 15 a 20 mmHg acima do normal. O paciente, frequentemente, falece em poucas horas, devido à excessiva perda de líquidos dos capilares para o interior do lúmen e paredes dos intestinos.

### O Fígado Funciona como Reservatório de Sangue

Uma vez que o fígado é órgão expansível, grande quantidade de sangue pode ser armazenada em seus vasos sanguíneos. Seu volume sanguíneo normal, incluindo o das veias e o dos sinusoides hepáticos, é de cerca de 450 mililitros, ou quase 10% do volume sanguíneo corporal total. Quando a alta pressão, no átrio, provoca pressão retrógrada sobre o fígado, este se expande e 0,5 a 1 litro de sangue extra é, ocasionalmente, armazenado nas veias e sinusoides hepáticos. Isso ocorre, especialmente, na insuficiência cardíaca com congestão periférica, discutida no Capítulo 22. Portanto, o fígado é, na realidade, grande órgão venoso expansível, capaz de atuar como importante reservatório de sangue, nos momentos de excesso de volume sanguíneo e apto a fornecer sangue extra, em tempos de volume sanguíneo diminuído.

### O Fígado Tem Fluxo Linfático Muito Alto

Uma vez que os poros nos sinusoides hepáticos são muito permeáveis, permitindo a fácil passagem de líquidos e de proteínas para os espaços de Disse, a drenagem linfática do fígado, normalmente, tem concentração proteica de cerca de 6 g/dL, que é somente pouco menor do que a concentração proteica do plasma. De igual modo, a alta permeabilidade do epitélio dos sinusoides hepáticos permite a formação de grande quantidade de linfa. Assim, cerca da metade de toda a linfa formada no corpo em condições de repouso é proveniente do fígado.

**Elevadas Pressões Vasculares Hepáticas Podem Provocar a Transudação de Líquidos para a Cavidade Abdominal dos Capilares Hepáticos e Porta — Ascite.** Quando a pressão nas veias hepáticas se eleva por apenas 3 a 7 mmHg acima do normal, um volume excessivo de líquido começa a transudar para a linfa e a extravasar através da superfície exterior da cápsula hepática diretamente para a cavidade abdominal. Esse líquido é quase plasma puro, contendo cerca de 80% a 90% da quantidade de proteínas do plasma normal. Pressões na veia cava de 10 a 15 mmHg, aumentam o fluxo linfático hepático por até 20 vezes o normal, e o "suor" da superfície do fígado pode ser tão grande que origina grande quantidade de líquido livre na cavidade abdominal, o que se denomina *ascite*. O bloqueio do fluxo porta pelo fígado, também provoca altas pressões capilares em todo o sistema vascular porta do trato gastrointestinal, resultando em edema da parede do intestino e transudação de líquido, através da serosa intestinal, para a cavidade abdominal. Isso também pode provocar ascite.

### Regulação da Massa Hepática — Regeneração

O fígado tem extraordinária capacidade de se restaurar após perda significativa de tecido hepático tanto por hepatectomia parcial, como por lesão hepática aguda, desde que a lesão não seja complicada por infecção virótica ou inflamatória. A hepatectomia parcial, na qual até 70% do fígado são removidos, faz com que os lobos remanescentes aumentem e restituam o fígado a seu tamanho original. Essa regeneração é extraordinariamente rápida, requerendo apenas 5 a 7 dias em ratos. Estima-se que, durante a regeneração hepática, os hepatócitos se repliquem uma ou duas vezes e que, depois que o tamanho e volume hepáticos normais tenham sido atingidos, os hepatócitos revertam a seu estado de repouso.

O controle dessa rápida regeneração hepática ainda é mal compreendido, mas o *fator de crescimento dos hepatócitos (HGF)* parece constituir fator importante causador da divisão e crescimento das células hepáticas. O HGF é produzido pelas células mesenquimais no fígado e em outros tecidos, mas não pelos hepatócitos. Os níveis sanguíneos de HGF se elevam por mais de 20 vezes, após hepatectomia parcial, mas as respostas mitogênicas, normalmente, só são encontradas no fígado após essas cirurgias, sugerindo que o HGF só possa ser ativado no órgão afetado. Outros fatores de cres-

cimento, especialmente o *fator de crescimento epidérmico* e as citocinas, tais como o *fator de necrose tumoral* e a *interleucina-6*, também podem estar envolvidos na estimulação da regeneração das células hepáticas.

Depois que o fígado volta a seu tamanho original, o processo de divisão celular hepática é terminado. Novamente, os fatores envolvidos não são bem compreendidos, conquanto o *fator de crescimento transformante-β*, citocina secretada pelas células hepáticas, seja potente inibidor da proliferação celular hepática e tenha sido sugerido como o principal terminador da regeneração hepática.

Experimentos fisiológicos indicam que o crescimento hepático é intimamente regulado por algum sinal desconhecido, relacionado ao tamanho corporal, de modo a ser mantida proporção ideal para o funcionamento metabólico, entre o peso corporal e o hepático. Todavia, nas doenças hepáticas com fibrose, inflamação ou infecções viróticas, o processo regenerativo do fígado fica seriamente comprometido e a função hepática se deteriora.

#### O Sistema Macrofágico Hepático Cumpre uma Função de Depuração do Sangue

O sangue que flui pelos capilares intestinais recolhe muitas bactérias dos intestinos. De fato, amostra de sangue colhida das veias porta antes de sua entrada no fígado, quando cultivada, quase sempre apresentará crescimento de bacilos colônicos, enquanto o crescimento de bacilos do cólon, a partir do sangue da circulação sistêmica, é extremamente raro.

Filmagens especiais com alta velocidade da ação das células de Kupffer, os grandes macrófagos fagocíticos que revestem os sinusoides venosos hepáticos, demonstraram que essas células limpam eficientemente o sangue, à medida que ele passa pelos sinusoides; quando a bactéria entra em contato momentâneo com a célula de Kupffer, em menos de 0,01 segundo ela passa para o seu interior, através da membrana celular, permanecendo aí alojada, até que seja digerida. Provavelmente, menos de 1% das bactérias que entram no sangue porta, vindo dos intestinos, consegue passar através do fígado para a circulação sistêmica.

## Funções Metabólicas do Fígado

O fígado é grande grupamento celular quimicamente reativo, com elevado metabolismo, compartilhando substratos e energia com um e outro sistema metabólico, processando e sintetizando múltiplas substâncias que são transportadas para outras áreas do corpo e realizando miríade de outras funções metabólicas. Por essas razões, parte importante da disciplina de bioquímica é dedicada às reações metabólicas do fígado. Mas aqui, resumiremos as funções metabólicas que são especialmente importantes para a compreensão da fisiologia integrada do corpo.

#### Metabolismo dos Carboidratos

No metabolismo dos carboidratos, o fígado desempenha as seguintes funções, como resumido no Capítulo 67:

1. Armazenamento de grandes quantidades de glicogênio
2. Conversão da galactose e da frutose em glicose
3. Gliconeogênese
4. Formação de muitos compostos químicos, a partir de produtos intermediários do metabolismo dos carboidratos

O fígado é especialmente importante na manutenção da concentração normal da glicose sanguínea. O armazenamento do glicogênio permite ao fígado remover o excesso de glicose do sangue, armazená-la e então, devolvê-la ao sangue, quando a concentração da glicose sanguínea começar a baixar muito. Isso é conhecido como *função de tampão da glicose* do fígado. Em pessoa com função hepática precária, a concentração da glicose sanguínea, após refeição rica em carboidratos, pode aumentar por duas a três vezes a mais do que em pessoa com a função hepática normal.

A *gliconeogênese* hepática é igualmente importante na manutenção da concentração normal da glicose sanguínea porque a gliconeogênese só ocorre, de modo considerável, quando a concentração de glicose cai abaixo da normal. Nesse caso, grande quantidade de aminoácidos e de glicerol dos triglicerídeos é convertida em glicose, auxiliando desse modo, a manter a concentração glicêmica relativamente normal.

#### Metabolismo Lipídico

Embora a maioria das células corporais metabolize gordura, certos aspectos do metabolismo lipídico ocorrem, em sua maior parte, no fígado. Funções específicas do fígado, no metabolismo lipídico, resumidas do Capítulo 68, são as seguintes:

1. Oxidação dos ácidos graxos para suprir energia para outras funções corporais
2. Síntese de grandes quantidades de colesterol, fosfolipídios e da maior parte das lipoproteínas
3. Síntese de gordura, a partir das proteínas e carboidratos

Para obter energia dos lipídios neutros, a gordura, primeiro, é dividida em glicerol e ácidos graxos; então os ácidos graxos são divididos por *β-oxidação*, em radicais acetil de dois carbonos que formam a *acetil coenzima A* (acetil-CoA). Esta pode entrar no ciclo do ácido cítrico e ser oxidada para liberar tremendas quantidades de energia. A β-oxidação pode ocorrer em todas as células do corpo, mas acontece com rapidez especial nas células hepáticas. O próprio fígado não pode utilizar toda a acetil-CoA que é formada; em vez disso, ela é convertida pela condensação de duas moléculas de acetil-CoA, em *ácido acetoacético*, ácido muito solúvel que passa das células hepáticas para o líquido extracelular, sendo então transportado para o corpo para ser absorvido por outros tecidos. Esses tecidos reconvertem o ácido acetoacético a acetil-CoA e então, a oxidam do modo usual. Desse modo, o fígado é responsável pela maior parte do metabolismo lipídico.

Cerca de 80% do colesterol sintetizado no fígado é convertido em sais biliares, que são secretados na bile; o restante é transportado nas lipoproteínas e carreado pelo sangue para as células dos tecidos por todo o corpo. Os fosfolipídios também são sintetizados no fígado e transportados, na maior parte, nas lipoproteínas. Tanto o colesterol quanto os fosfolipídios são utilizados pelas células para formar membranas, estruturas intracelulares e múltiplas substâncias químicas, importantes para a função celular.

Quase toda a síntese corporal de lipídios dos carboidratos e das proteínas também ocorre no fígado. Depois que a gordura é sintetizada no fígado, ela é transportada nas lipoproteínas para o tecido adiposo, para ser armazenada.

### Metabolismo Proteico

O corpo não pode dispensar a contribuição hepática ao metabolismo proteico, por mais do que uns poucos dias, sem que lhe sobrevenha a morte. As funções hepáticas mais importantes, no metabolismo proteico, resumidas no Capítulo 69, são as seguintes:

1. Desaminação dos aminoácidos
2. Formação de ureia para remoção da amônia dos líquidos corporais
3. Formação das proteínas plasmáticas
4. Interconversões entre os diversos aminoácidos e síntese de outros compostos a partir deles

A desaminação dos aminoácidos é necessária antes que possam ser usados como energia ou convertidos em carboidratos ou lipídios. Pequena parcela da desaminação pode ocorrer em outros tecidos corporais, especialmente nos rins, mas essa é muito menos importante do que a desaminação dos aminoácidos pelo fígado.

A formação hepática de ureia remove a amônia dos líquidos corporais. Grande quantidade de amônia é formada pelo processo de desaminação e quantidades adicionais são continuamente formadas nos intestinos por bactérias, sendo então absorvidas para o sangue. Por conseguinte, se o fígado não formar a ureia, a concentração plasmática da amônia se elevará rapidamente, resultando em *coma hepático* e morte. De fato, mesmo grande diminuição do fluxo sanguíneo pelo fígado — como ocorre ocasionalmente, quando uma derivação (*shunt*) se desenvolve entre as veias porta e cava — pode provocar excesso de amônia no sangue, condição extremamente tóxica.

Essencialmente, todas as proteínas plasmáticas, com exceção de parte das gamaglobulinas, são formadas pelas células hepáticas. Isso representa cerca de 90% de todas as proteínas plasmáticas. As gamaglobulinas restantes são anticorpos formados, principalmente, pelos plasmócitos no tecido linfático do corpo. O fígado pode formar proteínas plasmáticas na intensidade máxima de 15 a 50 g/dia. Portanto, mesmo que cerca da metade das proteínas plasmáticas seja perdida pelo organismo, elas podem ser repostas em 1 ou 2 semanas.

É particularmente interessante que a depleção das proteínas do plasma provoque rápida mitose dos hepatócitos e crescimento do fígado para maior tamanho; esses efeitos estão associados à rápida produção de proteínas plasmáticas, até que sua concentração no plasma retorne à normal. Na doença hepática crônica (p. ex., cirrose), as proteínas do plasma, tais como a albumina, podem cair a níveis muito baixos, produzindo edema generalizado e ascite, conforme explicado no Capítulo 29.

Dentre as funções mais importantes do fígado, encontra-se a capacidade de sintetizar certos aminoácidos, assim como outros compostos químicos importantes a partir dos aminoácidos. Por exemplo, os denominados aminoácidos não essenciais podem ser sintetizados pelo fígado. Para fazê-lo, um cetoácido com a mesma composição química (exceto pelo oxigênio ceto) do aminoácido a ser formado é sintetizado. Então, o radical amina é transferido por meio de diversos estágios de *transaminação*, de aminoácido disponível ao cetoácido, para tomar o lugar do oxigênio ceto.

### Outras Funções Metabólicas do Fígado

**O Fígado É um Local de Armazenamento de Vitaminas.** O fígado tem propensão particular para armazenar vitaminas, tendo sido, por muito tempo, reconhecido como excelente fonte de determinadas vitaminas, no tratamento de pacientes. A vitamina armazenada no fígado, em maior quantidade, é a vitamina A, mas grande quantidade das vitaminas D e $B_{12}$ normalmente também são armazenadas. Podem ser estocadas quantidades de vitamina A suficientes para impedir a sua deficiência por período de até 10 meses. A vitamina D pode ser armazenada em quantidade suficiente para prevenir sua deficiência por 3 a 4 meses, e a vitamina $B_{12}$ pode ser acumulada para durar, pelo menos, 1 ano e, possivelmente, vários anos.

**O Fígado Armazena Ferro como Ferritina.** Excetuando-se o ferro da hemoglobina sanguínea, sem dúvida, a maior proporção de ferro no corpo é armazenada no fígado, sob a forma de *ferritina*. As células hepáticas contêm grande quantidade da proteína denominada *apoferritina*, que é capaz de se combinar, reversivelmente, com o ferro. Consequentemente, quando o ferro se encontra disponível, nos líquidos corporais em quantidades extras, ele se combina com a apoferritina para formar ferritina armazenada, sob essa forma, nas células hepáticas, até que se torne necessária em alguma outra parte. Quando o ferro, nos líquidos corporais circulantes, atinge nível baixo, a ferritina libera o seu ferro. Consequentemente, o sistema hepático da apoferritina atua como *tampão do ferro sanguíneo*, assim como meio de armazenamento de ferro. Outras funções do fígado relacionadas com o metabolismo do ferro e com a formação das hemácias, são consideradas no Capítulo 32.

**O Fígado Forma as Substâncias Sanguíneas Utilizadas na Coagulação.** As substâncias usadas no processo de coagulação, formadas no fígado, incluem *fibrinogênio, protrombina, globulina aceleradora, Fator VII* e vários outros fatores importantes. A vitamina K é exigida pelo processo metabólico hepático para a formação de algumas dessas substâncias, especialmente a protrombina e os Fatores VII, IX e X. Na ausência de vitamina K, suas concentrações ficam muito reduzidas, quase impedindo a coagulação sanguínea.

**O Fígado Remove ou Excreta Fármacos, Hormônios e Outras Substâncias.** O meio químico ativo do fígado é bem conhecido, por sua capacidade de destoxificar ou excretar na bile diversos fármacos, incluindo sulfonamidas, penicilina, ampicilina e eritromicina.

De modo semelhante, diversos hormônios secretados pelas glândulas endócrinas, são quimicamente alterados ou excretados pelo fígado, incluindo a tiroxina e, essencialmente, todos os hormônios esteroides, tais como estrogênio, cortisol e aldosterona. A lesão hepática pode levar ao excesso de acúmulo de um ou mais desses hormônios nos líquidos corporais, provocando então, hiperatividade dos sistemas hormonais.

Por fim, uma das principais vias de excreção do cálcio do corpo é a secreção pelo fígado pela bile, que então passa para o intestino, sendo perdido nas fezes.

## Dosagem da Bilirrubina Biliar como um Instrumento Diagnóstico Clínico

A formação da bile pelo fígado e a função dos sais biliares nos processos absortivos do trato intestinal são discutidas

nos Capítulos 64 e 65. Além disso, muitas substâncias são excretadas na bile e então, eliminadas nas fezes. Uma dessas é o pigmento verde-amarelado *bilirrubina*. Ela é importante produto final da degradação da hemoglobina, como assinalado no Capítulo 32. Todavia, ela também representa *instrumento extremamente valioso, para diagnosticar as doenças hemolíticas e diversos tipos de doenças hepáticas*. Portanto, tendo como referência a Figura 70-2, passamos à explicação.

Resumidamente, quando as hemácias tiverem completado seu tempo de vida (em média, 120 dias), ficando muito frágeis para existirem no sistema circulatório, suas membranas celulares se rompem e a hemoglobina liberada é fagocitada pelos macrófagos teciduais (também denominado *sistema reticuloendotelial*) por todo o corpo. A hemoglobina é primeiro cindida em *globina* e *heme*, sendo o anel do grupo heme aberto para fornecer (1) ferro livre que é transportado no sangue pela ferritina e (2) cadeia reta de quatro núcleos pirrólicos, que constituem o substrato, a partir do qual a bilirrubina será, eventualmente, formada. A primeira substância formada é a *biliverdina*, mas esta é, rapidamente, reduzida à *bilirrubina livre*, também chamada *bilirrubina não conjugada* que é gradualmente liberada dos macrófagos para o plasma. A bilirrubina livre imediatamente se liga fortemente à albumina plasmática, sendo transportada, nessa combinação, por todo o sangue e fluidos intersticiais.

Em questão de horas, a bilirrubina não conjugada é absorvida, através das membranas celulares dos hepatócitos. Ao passar para seu interior, ela é liberada da albumina plasmática e, logo depois, cerca de 80% serão conjugados ao ácido glicurônico, para formar *glicuronídeo de bilirrubina*, cerca de 10% se unirão ao sulfato para formar *sulfato de bilirrubina*, e em torno de 10% se associarão à diversidade de outras substâncias. Sob essas formas, a bilirrubina é excretada dos hepatócitos, processo de transporte ativo, para os canalículos biliares e daí, para os intestinos.

**Formação e Destino do Urobilinogênio.** Uma vez no intestino, cerca da metade da bilirrubina "conjugada" é convertida, por ação bacteriana, na substância *urobilinogênio*, que é muito solúvel. Certa quantidade do urobilinogênio é reabsorvida através da mucosa intestinal, de volta para o sangue. Sua maior parte é reexcretada pelo fígado, novamente para o intestino, mas cerca de 5% são excretados na urina, pelos rins. Após a exposição ao ar, na urina, o urobilinogênio é oxidado em *urobilina*; alternativamente, nas fezes, é alterado e oxidado para formar *estercobilina*. Essas inter-relações,

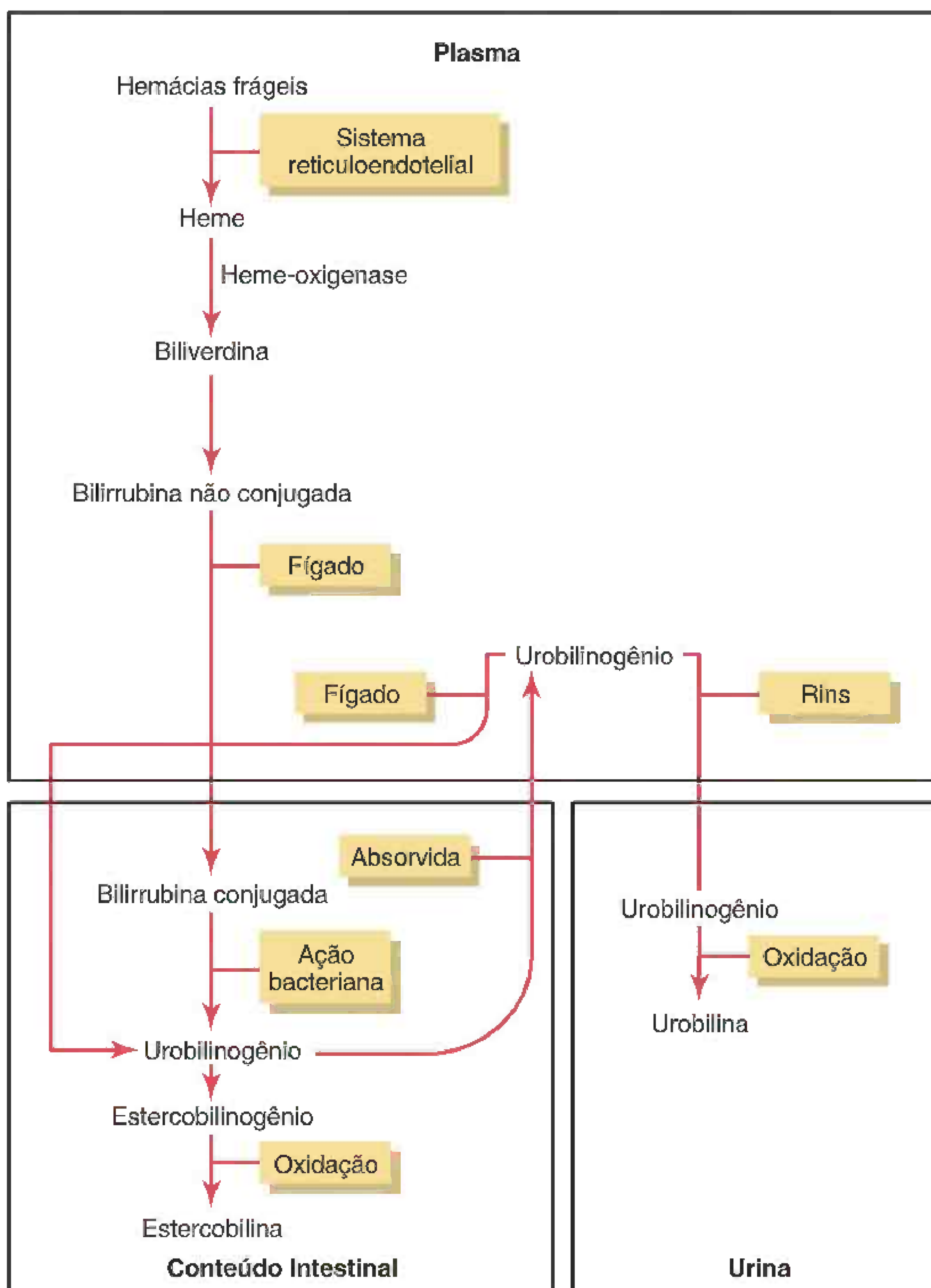



**Figura 70-2** Formação e excreção da bilirrubina.

entre a bilirrubina e outros de seus produtos, são mostradas na Figura 70-2.

### Icterícia — Excesso de Bilirrubina no Líquido Extracelular

*Icterícia* refere-se à tonalidade amarelada dos tecidos corporais, incluindo a coloração amarela da pele e dos tecidos profundos. A causa usual de icterícia é a grande quantidade de bilirrubina, nos líquidos extracelulares, tanto em sua forma não conjugada como na conjugada. A concentração normal de bilirrubina no plasma, que é quase inteiramente da forma não conjugada é, em média, de 0,5 mg/dL de plasma. Em certas condições anormais, ela pode se elevar a níveis tão altos quanto 40 mg/dL e grande parte dela pode ser do tipo conjugado. A pele, geralmente, começa a parecer ictérica, quando a concentração se eleva por cerca de três vezes o normal — isto é, acima de 1,5 mg/dL.

As causas comuns de icterícia são (1) destruição aumentada de hemácias, com rápida liberação da bilirrubina no sangue e (2) obstrução dos ductos biliares ou lesão das células hepáticas, de modo que, mesmo as quantidades normais de bilirrubina, não possam ser excretadas pelo trato gastrointestinal. Esses dois tipos de icterícia são denominados, respectivamente, *icterícia hemolítica* e *icterícia obstrutiva*. Eles diferem um do outro sob os seguintes aspectos.

**A Icterícia Hemolítica É Provocada por Hemólise das Hemácias.** Na icterícia hemolítica, a função excretora do fígado não está comprometida, mas as hemácias são hemolisadas tão rapidamente que as células hepáticas, simplesmente, não podem excretar a bilirrubina com a mesma intensidade que é formada. Consequentemente, a concentração plasmática de bilirrubina livre se eleva acima dos níveis normais. Outrossim, a formação de *urobilinogênio* no intestino fica bastante aumentada, e muito dele é absorvido pelo sangue e, posteriormente, excretado na urina.

**A Icterícia Obstrutiva É Provocada pela Obstrução dos Ductos Biliares ou por Doença Hepática.** Na icterícia obstrutiva, provocada pela obstrução dos ductos biliares (o que ocorre com maior frequência quando cálculo biliar ou câncer bloqueiam o ducto biliar comum) ou pela lesão dos hepatócitos (que ocorre na *hepatite*), a formação da bilirrubina é normal, mas a bilirrubina formada não pode passar do sangue para os intestinos. A bilirrubina não conjugada ainda adentra os hepatócitos, sendo conjugada do modo usual. Essa bilirrubina conjugada é então devolvida ao sangue, provavelmente pela ruptura dos canalículos hepáticos congestionados, drenando de forma direta a bile para a linfa que deixa o fígado. Consequentemente, *a maior parte da bilirrubina no plasma é do tipo conjugado*, em vez do tipo não conjugado.

**Diferenças Diagnósticas Entre Icterícia Hemolítica e Obstrutiva.** Os exames químicos laboratoriais podem ser usados para diferenciar a bilirrubina não conjugada da conjugada no plasma. Na icterícia hemolítica, quase toda a bilirrubina está na forma "não conjugada"; na icterícia obstrutiva, ela é, principalmente, da forma "conjugada". O teste denominado *reação de van den Bergh*, pode ser empregado para diferenciar entre as duas.

Quando ocorre obstrução total do fluxo da bile, nenhuma bilirrubina pode chegar aos intestinos para ser convertida em urobilinogênio pelas bactérias. Portanto, nenhum urobilinogênio é reabsorvido pelo sangue e nenhum pode ser excretado pelos rins na urina. Consequentemente, na icterícia obstrutiva *total*, os testes para o urobilinogênio urinário são completamente negativos. Além disso, as fezes ficam com cor de argila, devido à ausência de estercobilina e outros pigmentos biliares.

Outra diferença importante entre a bilirrubina não conjugada e a conjugada, é que os rins podem excretar pequenas quantidades da muito solúvel bilirrubina conjugada, mas não da bilirrubina não conjugada ligada à albumina. Por conseguinte, na icterícia obstrutiva grave, quantidade significativa de bilirrubina conjugada aparece na urina. Isso pode ser demonstrado de modo simples, agitando-se a urina e observando a espuma, que fica intensamente amarela. Assim, pela compreensão da fisiologia da excreção da bilirrubina pelo fígado e do emprego de poucos testes simples, muitas vezes, é possível diferenciar entre múltiplos tipos de doenças hemolíticas e hepáticas, bem como determinar a gravidade da doença.

## Referências


Anderson N, Borlak J: Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis, *Pharmacol Rev* 60:31, 2008.

Ankoma-Sey V: Hepatic regeneration—revisiting the myth of Prometheus, *News Physiol Sci* 14:149, 1999.

Bhutani VK, Maisels MJ, Stark AR, Buonocore G: Expert Committee for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia; European Society for Pediatric Research; American Academy of Pediatrics. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants >or=35 weeks gestation, *Neonatology* 94:63, 2008.

Fevery J: Bilirubin in clinical practice: a review, *Liver Int* 28:592, 2008.

Friedman SL: Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver, *Physiol Rev* 88:125, 2008.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation, *Physiol Rev* 89:147, 2009.

Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice, *N Engl J Med* 358:920, 2008.

Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G: Obesity-associated liver disease, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S74, 2008.

Postic C, Girard J: Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice, *J Clin Invest* 118:829, 2008.

Preiss D, Sattar N: Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations, *Clin Sci (Lond)* 115:141, 2008.

Reichen J: The role of the sinusoidal endothelium in liver function, *News Physiol Sci* 14:117, 1999.

Roma MG, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EA: Hepatocellular transport in acquired cholestasis: new insights into functional, regulatory and therapeutic aspects, *Clin Sci (Lond)* 114:567, 2008.

Ryter SW, Alam J, Choi AM: Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications, *Physiol Rev* 86(2):583–650, 2006.

Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V: Portal hypertension and its complications, *Gastroenterology* 134:1715, 2008.

Sozio M, Crabb DW: Alcohol and lipid metabolism, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E10, 2008.

CAPÍTULO 71

# Balanços Dietéticos; Regulação da Alimentação; Obesidade e Inanição; Vitaminas e Minerais



## Em Condições Estáveis a Ingestão e o Gasto Energético Estão em Equilíbrio

A ingestão de carboidratos, gorduras e proteínas fornece energia que pode ser usada para realizar as diferentes funções corporais ou armazenada para uso posterior. A estabilidade do peso e da composição corporais, por períodos prolongados, exige que a ingestão e o gasto energético estejam balanceados. Quando a pessoa é superalimentada e a ingestão energética excede, de modo persistente, o gasto, a maior parte do excesso de energia é armazenada sob forma de gordura e o peso corporal aumenta; inversamente, a perda de massa corporal e a inanição ocorrem quando a ingestão energética é insuficiente para suprir as necessidades metabólicas do corpo.

Uma vez que os diferentes alimentos contêm diferentes proporções de proteínas, carboidratos, gorduras, minerais e vitaminas, balanços adequados devem, igualmente, ser mantidos entre esses constituintes de modo que todos os segmentos dos sistemas metabólicos corporais possam ser supridos com os materiais necessários. Este capítulo discute os mecanismos pelos quais a ingestão de alimentos é regulada de acordo com as necessidades metabólicas corporais e alguns dos problemas da manutenção do equilíbrio entre os diferentes tipos de alimentos.

## Balanços Dietéticos

### A Energia Disponível nos Alimentos

A energia liberada por cada grama de carboidrato, à medida que é oxidada a dióxido de carbono e água, é de 4,1 Calorias (1 Caloria é igual a 1 quilocaloria), e a liberada dos lipídios é de 9,3 Calorias. A energia liberada pelo metabolismo da proteína dietética média, à medida que cada grama é oxidado a dióxido de carbono, água e ureia, é de 4,35 Calorias. Do mesmo modo, essas substâncias variam em seus percentuais médios de absorção pelo trato gastrointestinal: cerca de 98% para os carboidratos, 95% para as gorduras e 92% para as proteínas. Consequentemente, a média da *energia fisiologicamente disponível*, em cada grama dessas três matérias-primas alimentares, é a seguinte:

| | Calorias |
|---|---|
| Carboidratos | 4 |
| Gorduras | 9 |
| Proteínas | 4 |

O norte-americano médio recebe cerca de 15% de sua energia das proteínas, 40% das gorduras, e 45% dos carboidratos. Na maior parte dos países não ocidentais, a quantidade de energia, derivada dos carboidratos, excede em muito à que se origina tanto das proteínas quanto das gorduras. De fato, em algumas partes do mundo, nas quais a carne é escassa, a energia recebida das gorduras e proteínas combinadas pode não ser maior do que 15% a 20%.

A Tabela 71-1 oferece as composições de alimentos selecionados, demonstrando, especialmente, as elevadas proporções de gordura e proteína, nos produtos de carne, e a alta proporção de carboidratos, na maioria dos produtos vegetais e nos cereais. A gordura é dieteticamente enganosa, uma vez que ela, normalmente, existe como próxima de 100% de gordura, enquanto tanto as proteínas quanto os carboidratos se encontram misturados em meio aquoso, de modo que cada um desses representa, normalmente, menos de 25% do peso. Consequentemente, a gordura de uma colherada de manteiga que foi misturada a toda a porção de batatas, às vezes, contém tanta energia quanto a própria batata.

**A Necessidade Diária Média de Proteína é de 30 a 50 Gramas.** Vinte a 30 gramas de proteínas corporais são, diariamente, degradados e usados para produzir outros compostos químicos do organismo. Portanto, todas as células devem continuar a formar novas proteínas, para tomar o lugar das que estão sendo destruídas, e suprimento dietético de proteínas é necessário para esse fim. Pessoa média pode manter estoques normais de proteína, desde que *a ingestão diária esteja acima de 30 a 50 gramas.*

Algumas proteínas contêm quantidades inadequadas de certos aminoácidos essenciais e, consequentemente, não podem ser usadas para repor as proteínas degradadas. Tais proteínas são denominadas *proteínas parciais*, e, quando presentes em grande quantidade na dieta, tornam a demanda proteica diária muito maior do que a normal. Em geral, as proteínas, derivadas das matérias-primas alimenta-

**Tabela 71-1** Conteúdo de Proteínas, Gorduras e Carboidratos dos Diferentes Alimentos

| Alimento | % Proteína | % Gordura | % Carboidrato | % Energético por 100 Gramas (Calorias) |
|---|---|---|---|---|
| Amendoim | 26,9 | 44,2 | 23,6 | 600 |
| Aspargo | 2,2 | 0,2 | 3,9 | 26 |
| Atum enlatado | 24,2 | 10,8 | 0,5 | 194 |
| *Bacon*, gordura | 6,2 | 76,0 | 0,7 | 712 |
| grelhada | 25,0 | 55,0 | 1,0 | 599 |
| Batatas | 2,0 | 0,1 | 19,1 | 85 |
| Beterraba fresca | 1,6 | 0,1 | 9,6 | 46 |
| Carne (média) | 17,5 | 22,0 | 1,0 | 268 |
| Carne de porco, presunto | 15,2 | 31,0 | 1,0 | 340 |
| Castanhas-de-caju | 19,6 | 47,2 | 26,4 | 609 |
| Cenoura | 1,2 | 0,3 | 9,3 | 45 |
| Chocolate | 5,5 | 52,9 | 18,0 | 570 |
| Cordeiro, perna (média) | 18,0 | 17,5 | 1,0 | 230 |
| Ervilhas frescas | 6,7 | 0,4 | 17,7 | 101 |
| Espinafre | 2,3 | 0,3 | 3,2 | 25 |
| Farinha de aveia seca não cozida | 14,2 | 7,4 | 68,2 | 396 |
| Frango, total comestível | 21,6 | 2,7 | 1,0 | 111 |
| Hadoque | 17,2 | 0,3 | 0,5 | 72 |
| Laranjas | 0,9 | 0,2 | 11,2 | 50 |
| Leite fresco integral | 3,5 | 3,9 | 4,9 | 69 |
| Maçãs | 0,3 | 0,4 | 14,9 | 64 |
| Manteiga | 0,6 | 81,0 | 0,4 | 733 |
| Melado | 0,0 | 0,0 | 60,0 | 240 |
| Milho | 10,0 | 4,3 | 73,4 | 372 |
| Morangos | 0,8 | 0,6 | 8,1 | 41 |
| Nozes inglesas | 15,0 | 64,4 | 15,6 | 702 |
| Pão branco | 9,0 | 3,6 | 49,8 | 268 |
| Queijo cheddar, americano | 23,9 | 32,3 | 1,7 | 393 |
| Repolho | 1,4 | 0,2 | 5,3 | 29 |
| Tomates | 1,0 | 0,3 | 4,0 | 23 |

res de origem animal, são mais completas do que as proteínas oriundas de fontes vegetais ou dos cereais. Por exemplo, a proteína do milho quase não contém triptofano, um dos aminoácidos essenciais. Logo, pessoas de países em desvantagem econômica que consomem alimentos de milho, como principal fonte de proteínas, às vezes desenvolvem síndrome de deficiência proteica denominada *kwashiorkor* que consiste em retardo do crescimento, letargia, depressão da atividade mental e edema, provocados pela baixa concentração proteica no plasma.

Os Carboidratos e as Gorduras Agem como "Poupadores de Proteínas". Quando a dieta contém abundância de carboidratos e de gorduras, quase toda a energia corporal é derivada dessas duas substâncias e pouca se origina das proteínas.

Consequentemente, tanto os carboidratos como as gorduras são considerados *poupadores de proteína*. Inversamente, na inanição, depois que os carboidratos e as gorduras foram depletados, os estoques corporais de proteína são consumidos, rapidamente, para a geração de energia, às vezes, em

intensidades que se aproximam de várias centenas de gramas por dia, em vez do padrão diário de 30 a 50 gramas.

**Métodos para a Determinação da Utilização Metabólica de Carboidratos, Gorduras e Proteínas**

**O "Quociente Respiratório" É a Proporção Entre a Produção de $CO_2$ e a Utilização de $O_2$ e Pode Ser Usada para Estimar o Consumo de Gorduras e de Carboidratos.** Quando os carboidratos são metabolizados com oxigênio, precisamente, uma molécula de dióxido de carbono é formada para cada molécula de oxigênio que é consumida. Essa proporção entre a produção de dióxido de carbono e o consumo de oxigênio é referida como *quociente respiratório*, de modo que o quociente respiratório para os carboidratos é 1,0.

Quando a gordura é oxidada nas células do corpo, 70 moléculas de dióxido de carbono, em média, são produzidas para cada 100 moléculas de oxigênio consumidas. O quociente respiratório para o metabolismo das gorduras é, consequentemente, 0,70 em média. Quando as proteínas são oxidadas pelas células, o quociente respiratório é, em média, 0,80. A razão do quociente respiratório, para as gorduras e as proteínas, ser mais baixo do que para os carboidratos é a de que parte do oxigênio metabolizado com esses alimentos é necessária para combinar com o excesso de átomos de hidrogênio, presente em suas moléculas, de modo que menos dióxido de carbono é formado, em relação ao oxigênio utilizado.

Agora, vamos ver como se pode usar o quociente respiratório para determinar a utilização relativa dos diferentes tipos de alimentos pelo corpo. Primeiro, deve ser lembrado, do Capítulo 39, que a produção de dióxido de carbono, pelos pulmões, dividido pela captação de oxigênio, durante o mesmo intervalo de tempo, é a *proporção* das *trocas respiratórias*. Por período de 1 hora ou maior, a proporção das trocas respiratórias iguala, com exatidão, o quociente respiratório das reações metabólicas em todo o corpo. Se a pessoa tem quociente respiratório de 1,0, ela está metabolizando quase que só carboidratos, porque o quociente respiratório das gorduras e das proteínas é bem menor que 1,0. De igual modo, quando o quociente respiratório for de cerca de 0,70, o corpo estará metabolizando quase que inteiramente gordura, com exclusão dos carboidratos e das proteínas. E, por fim, se for desprezado o pequeno metabolismo normal das proteínas, os quocientes respiratórios entre 0,70 e 1,0 descrevem as proporções relativas entre os metabolismos dos carboidratos e das gorduras. Para ser mais preciso, pode-se primeiro determinar a utilização de proteínas, medindo-se a excreção de nitrogênio, como discutido na seção seguinte. Em seguida, usando-se a equação matemática adequada, pode-se calcular, quase precisamente, a utilização dos três tipos de alimento.

Alguns dos achados mais importantes dos estudos, com o quociente respiratório, são os seguintes:

1. Imediatamente após refeição, quase todo o alimento que é metabolizado é carboidrato, de modo que o quociente respiratório, nesse tempo, é próximo a 1,0.
2. Cerca de 8 a 10 horas após a refeição, o corpo já usou a maior parte do carboidrato imediatamente disponível e o quociente respiratório se aproxima ao do metabolismo da gordura, cerca de 0,70.
3. No diabetes melito não tratado, pouco carboidrato pode ser usado pelas células do corpo, em qualquer condição, porque a insulina é necessária para essa utilização. Por conseguinte, quando o diabetes é grave, o quociente respiratório fica, na maior parte do tempo, próximo ao do metabolismo da gordura, 0,70.

**A Excreção de Nitrogênio Pode Ser Usada para Calcular o Metabolismo Proteico.** A proteína média contém cerca de 16% de nitrogênio. Durante o metabolismo proteico, cerca de 90% desse nitrogênio são excretados na urina sob forma de ureia, ácido úrico, creatinina e outros produtos nitrogenados menos importantes. Os 10% remanescentes são excretados nas fezes. Portanto, a intensidade da degradação proteica, no organismo, pode ser estimada pela medida da quantidade de nitrogênio na urina, adicionando-se, então, 10% para o nitrogênio excretado nas fezes e multiplicando-se por 6,25 (*i. e.*, 100/16) para determinar a quantidade total de metabolismo proteico, em gramas, por dia. Consequentemente, a excreção de 8 gramas diários de nitrogênio urinário significa que ocorreu degradação de cerca de 55 gramas de proteína. Se a ingestão proteica diária for menor do que sua degradação, diz-se que o indivíduo apresenta *balanço nitrogenado negativo*, o que significa que os seus estoques corporais de proteína estão se reduzindo, a cada dia.

## Regulação da Ingestão Alimentar e do Armazenamento de Energia

A estabilidade da massa total e da composição corporal, ao longo de períodos extensos, exige que a ingestão energética iguale seu gasto. Como discutido no Capítulo 72, somente cerca de 27% da energia ingerida chegam, normalmente, aos sistemas funcionais das células, e grande parte dessa energia será, eventualmente, convertida em calor, que é gerado como resultado do metabolismo proteico, da atividade muscular e das atividades dos diversos órgãos e tecidos corporais. O excesso de ingestão energética é armazenado, em sua maior parte, como gordura, enquanto seu déficit provoca a perda de massa corporal total até que o gasto energético, eventualmente, se iguale à ingestão ou sobrevenha a morte.

Conquanto exista considerável variabilidade da quantidade de energia armazenada (*i. e.*, massa gordurosa) nos diferentes indivíduos, a manutenção de suprimento energético adequado é necessária para a sobrevivência. Portanto, o corpo é dotado de poderosos sistemas fisiológicos de controle que auxiliam na manutenção da adequada ingestão energética. Os déficits dos estoques energéticos, por exemplo, ativam, rapidamente, múltiplos mecanismos que provocam fome e levam a pessoa a buscar comida. Em atletas e operários, o gasto energético, para o alto nível de atividade muscular, pode ser da ordem de 6.000 a 7.000 Calorias por dia, comparado a somente 2.000 Calorias por dia, para os indivíduos sedentários. Desse modo, grande gasto energético, associado ao trabalho físico, normalmente, estimula de igual modo grandes aumentos da ingestão calórica.

Quais são os mecanismos fisiológicos que detectam as alterações do balanço energético e influenciam a busca

por comida? A manutenção do suprimento energético adequado, no corpo, é tão fundamental que existem múltiplos sistemas de controle a curto e a longo prazo que regulam, não apenas a ingestão de alimentos, mas igualmente, o gasto e os estoques energéticos. Nas poucas seções seguintes, descreveremos alguns desses sistemas de controle e o seu funcionamento em condições fisiológicas, assim como na obesidade e na inanição.

## Centros Neurais Regulam a Ingestão de Alimentos

A sensação de *fome* está associada ao desejo por comida, assim como diversos outros efeitos fisiológicos, tais como contrações rítmicas do estômago e inquietude, que fazem com que o indivíduo procure por adequado suprimento alimentar. O *apetite* da pessoa é *desejo por alimento*, frequentemente, de tipo particular, sendo útil em ajudar a escolher a qualidade a ser ingerida. Se a busca por alimento for bem-sucedida, sobrevém sentimento de *saciedade*. Cada um desses sentimentos é influenciado por fatores ambientais e culturais, bem como por controles fisiológicos que influenciam centros específicos do cérebro, especialmente, o hipotálamo.

**O Hipotálamo Contém os Centros da Fome e da Saciedade.** Diversos centros neuronais do hipotálamo participam do controle da ingestão de alimentos. Os *núcleos laterais do hipotálamo funcionam como o centro da fome*, e a estimulação dessa área faz com que o animal coma vorazmente (*hiperfagia*). Inversamente, a destruição do hipotálamo lateral provoca a ausência do desejo por comida e *inanição* progressiva, condição caracterizada por acentuada perda de peso, fraqueza muscular e metabolismo reduzido. O centro hipotalâmico lateral da fome funciona pela excitação dos impulsos motores para a busca por comida.

Os *núcleos ventromediais do hipotálamo funcionam como o centro da saciedade*. Acredita-se que esse centro promova sensação de satisfação nutricional que inibe o centro da fome. A estimulação elétrica dessa região pode provocar saciedade completa e, mesmo na presença de comida muito apetitosa, o animal se recusa a comer (*afagia*). Inversamente, a destruição dos núcleos ventromediais faz com que o animal coma de modo voraz e contínuo, até que se torne extremamente obeso, eventualmente, pesando até quatro vezes o normal.

Os *núcleos paraventricular, dorsomedial* e *arqueado* do hipotálamo também desempenham papel importante na regulação da ingestão de alimentos. Por exemplo, lesões dos núcleos paraventriculares provocam excesso de ingestão, enquanto as lesões dos núcleos dorsomediais, geralmente, deprimem o comportamento alimentar. Como discutido antes, os núcleos arqueados são os locais do hipotálamo onde múltiplos hormônios, liberados pelo trato gastrointestinal e pelo tecido adiposo, convergem para regular a ingestão de alimentos, bem como o gasto energético.

Existe intensa mútua comunicação química entre neurônios do hipotálamo e, em conjunto, esses centros coordenam os processos que controlam o comportamento alimentar e a percepção da saciedade. Esses núcleos hipotalâmicos também influenciam a secreção de diversos hormônios importantes para a regulação do balanço energético e metabólico, incluindo os hormônios das glândulas tireoide e adrenal, bem como os das células das ilhotas pancreáticas.

O hipotálamo recebe sinais neurais do trato gastrointestinal que fornecem informação sensorial sobre o enchimento gástrico, sinais químicos dos nutrientes no sangue (glicose, aminoácidos, ácidos graxos), que significam saciedade, sinais dos hormônios gastrointestinais, sinais dos hormônios liberados pelo tecido adiposo e sinais do córtex cerebral (visão, olfato e paladar) que influenciam o comportamento alimentar. Alguns desses estímulos para o hipotálamo são mostrados na Figura 71-1.

Os centros hipotalâmicos da fome e da saciedade contêm elevada densidade de receptores para neuro-

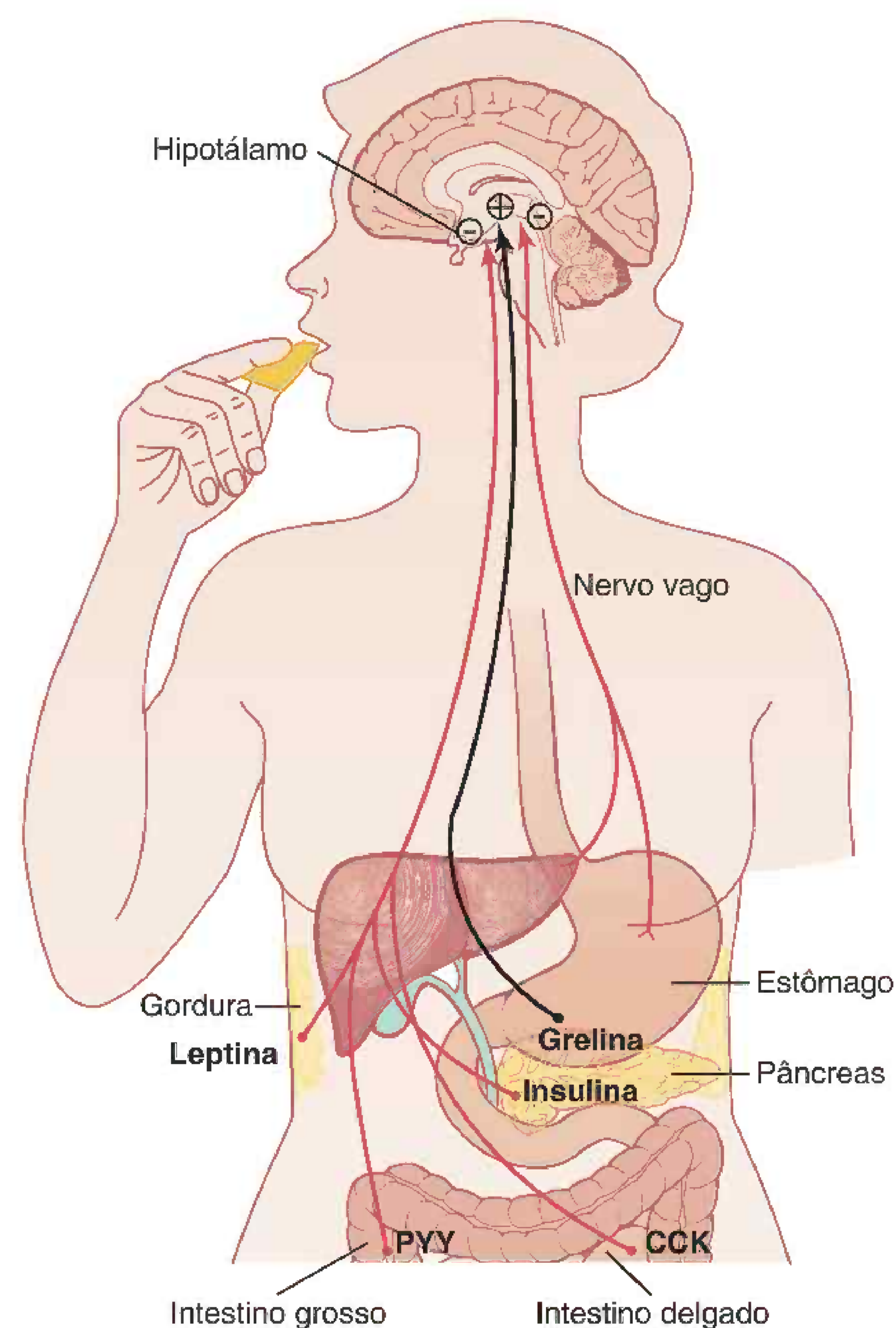



**Figura 71-1** Mecanismos de *feedback* para controle da ingestão alimentar. O estiramento dos receptores gástricos ativa as vias sensoriais aferentes do nervo vago, inibindo a ingestão alimentar. O peptídeo YY (*PYY*), a colecistocinina (*CCK*) e a insulina são hormônios gastrointestinais liberados pela ingestão de comida, suprimindo alimentação adicional. A grelina é liberada pelo estômago, especialmente durante o jejum, estimulando o apetite. A leptina é um hormônio produzido em quantidades crescentes pelos adipócitos à medida que estes aumentam de tamanho; ela inibe a ingestão alimentar.

transmissores e hormônios que influenciam o comportamento alimentar. Algumas das muitas substâncias que se demonstrou alterar o apetite e o comportamento alimentar, em estudos experimentais, encontram-se listadas na Tabela 71-2, sendo, em geral, categorizadas em (1) substâncias *orexígenas*, que estimulam a alimentação ou (2) substâncias *anorexígenas*, que inibem a alimentação.

**Neurônios e Neurotransmissores no Hipotálamo Que Estimulam ou Inibem a Alimentação.** Existem dois tipos distintos de neurônios, nos núcleos arqueados do hipotálamo, especialmente importantes, tanto como controladores do apetite como do gasto energético (Fig. 71-2): (1) *neurônios pró-opiomelanocortina (POMC)* que secretam o hormônio α-melanócito estimulante (α-MSH), juntamente com o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART) e (2) *neurônios que produzem as substâncias orexígenas neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao agouti (AGRP)*. A ativação dos neurônios POMC reduz a ingestão de alimentos e aumenta o gasto energético, enquanto a ativação dos neurônios NPY-AGRP eleva a ingestão e reduz o gasto energético. Como discutido adiante, esses neurônios parecem ser os principais alvos para as ações de diversos hormônios que regulam o apetite, incluindo a *leptina*, a *insulina*, a *colecistocinina (CCK)* e a *grelina*. Na verdade, os neurônios dos núcleos arqueados parecem ser o local de convergência de muitos dos sinais nervosos e periféricos que regulam os estoques energéticos.

Os neurônios POMC liberam α-MSH, que então atua sobre os *receptores da melanocortina*, encontrados, de modo especial, nos neurônios dos *núcleos paraventriculares*. Conquanto existam pelo menos cinco subtipos de receptores de melanocortina (MCR), o *MCR-3* e o *MCR-4* são especialmente importantes na regulação da ingestão alimentar e do balanço energético. A ativação desses receptores reduz o consumo de alimentos, enquanto aumentam o gasto energético. Inversamente, a inibição do MCR-3 e do MCR-4 aumenta bastante o gasto energético. O efeito da ativação do MCR, em aumentar o gasto energético, parece ser mediado, ao menos em parte, pela ativação de vias neuronais que se projetam dos núcleos paraventriculares para o *núcleo do trato solitário*, estimulando a atividade do sistema nervoso simpático.

O sistema da melanocortina hipotalâmica desempenha potente papel na regulação dos estoques energéticos do corpo, e defeitos da sinalização da via da melanocor-

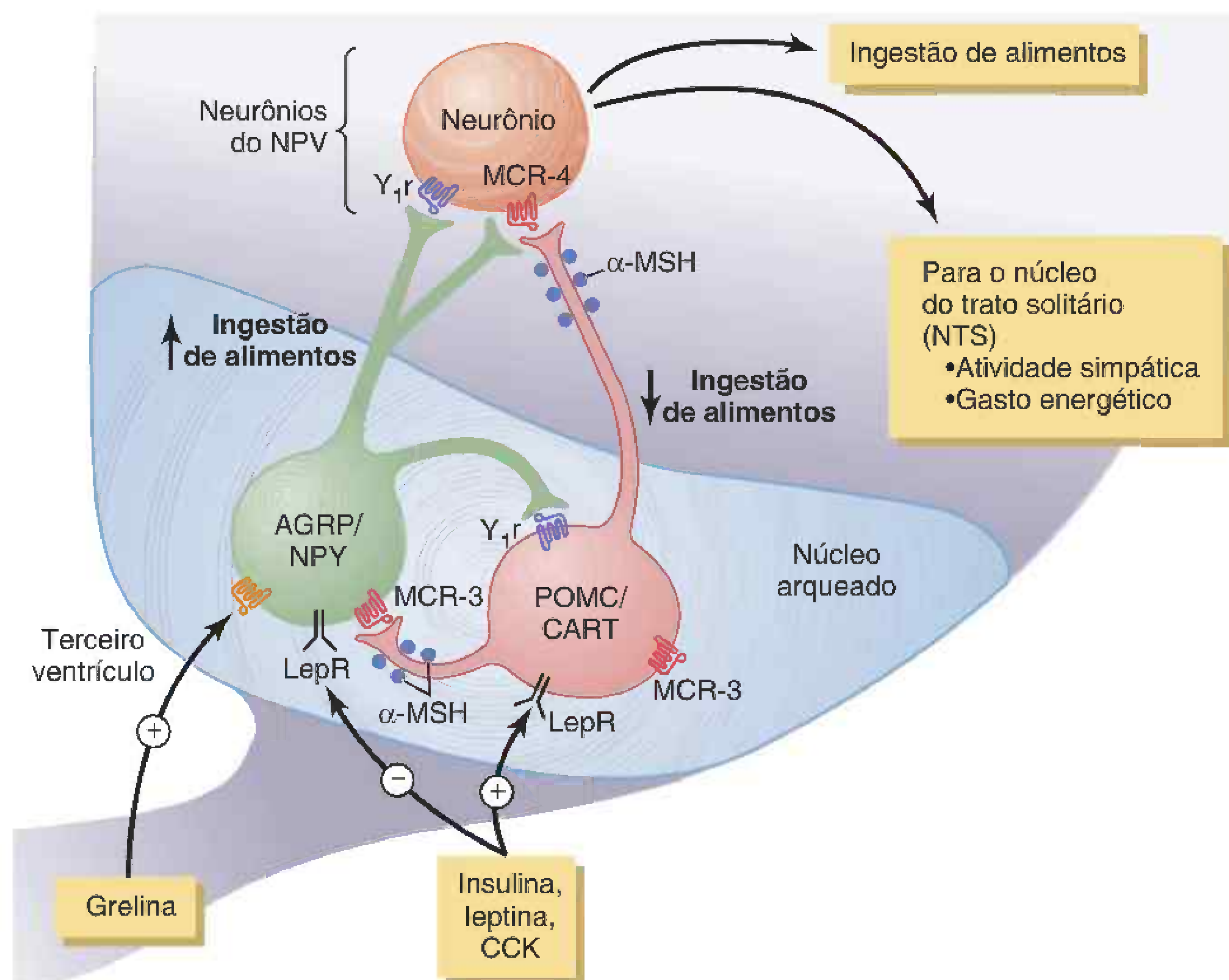



**Figura 71-2** Controle do equilíbrio energético pelos dois tipos de neurônios do núcleo arqueado: (1) neurônios pró-opiomelanocortina (*POMC*) que liberam o hormônio estimulante de α-melanócito (*α-MSH*) e o transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (*CART*), reduzindo a ingestão alimentar e aumentando o gasto energético e (2) neurônios que produzem a proteína relacionada à agouti (*AGRP*) e o neuropeptídeo Y (*NPY*), aumentando a ingestão alimentar e reduzindo o gasto energético. O α-MSH liberado pelos neurônios POMC, estimula os receptores da melanocortina (*MCR-3* e *MCR-4*) nos núcleos paraventriculares (*NPV*), que então ativam as vias neuronais que se projetam para o núcleo do trato solitário (*NTS*), aumentando a atividade simpática e o gasto energético. O AGRP atua como um antagonista do MCR-4. Insulina, leptina e colecistocinina (*CCK*) são hormônios que inibem os neurônios AGRP-NPY e estimulam os neurônios POMC-CART adjacentes, reduzindo assim a ingestão alimentar. A grelina, um hormônio secretado pelo estômago, ativa os neurônios AGRP-NPY, estimulando a ingestão de alimentos. LepR, receptor leptínico; $Y_1R$, receptor do neuropeptídeo Y1. (Redesenhada de Barsh GS, Schwartz MW: Nature Rev Genetics 3:589, 2002.)

**Tabela 71-2** Neurotransmissores e Hormônios Que Influenciam os Centros da Fome e da Saciedade no Hipotálamo

| Diminuem a Ingestão de Alimentos (Anorexígenos) | Aumentam a Ingestão de Alimentos (Orexígenos) |
|---|---|
| Hormônio estimulante do α-melanócito (α-MSH) | Neuropeptídeo Y (NPY) |
| Leptina | Proteína relacionada à agouti (AGRP) |
| Serotonina | Hormônio concentrador de melanina (MCH) |
| Norepinefrina | Orexinas A e B |
| Hormônio liberador da corticotropina | Endorfinas |
| Insulina | Galanina (GAL) |
| Colecistocinina (CCK) | Aminoácidos (glutamato e ácido γ-aminobutírico) |
| Peptídeo semelhante ao glucagon (GLP) | Cortisol |
| Transcrito regulado pela cocaína e pela anfetamina (CART) | Grelina |
| Peptídeo YY (PYY) | Endocanabinoides |

tina estão associados à obesidade extrema. De fato, mutações do MCR-4 representam a causa conhecida mais comum de obesidade humana monogênica (gene único) e alguns estudos sugerem que as mutações MCR-4 possam responder por algo em torno de 5% a 6% da obesidade grave, de início precoce em crianças. Em contraste, a ativação excessiva do sistema da melanocortina reduz o apetite. Alguns estudos sugerem que essa ativação possa desempenhar papel na gênese da anorexia associada às infecções graves, aos tumores cancerosos ou à uremia.

O AGRP liberado pelos neurônios orexígenos do hipotálamo é antagonista natural do MCR-3 e do MCR-4 e, provavelmente, aumenta a ingestão de alimentos pela inibição dos efeitos do α-MSH na estimulação dos receptores da melanocortina (Fig. 71-2). Embora o papel do AGRP, no controle fisiológico normal da ingestão alimentar não esteja claro, a formação excessiva de AGRP em ratos e em seres humanos, causada por mutações genéticas, está associada à ingestão aumentada de alimentos e à obesidade.

O NPY também é liberado pelos neurônios orexígenos dos núcleos arqueados. Quando os estoques energéticos do corpo estão baixos, os neurônios orexígenos são ativados para liberar NPY que estimula o apetite. Ao mesmo tempo, a atividade dos neurônios POMC é reduzida, diminuindo assim a atividade da via da melanocortina e estimulando, adicionalmente, o apetite.

**Centros Neurais Que Influenciam o Processo Mecânico de Alimentação.** Outro aspecto da alimentação é o ato mecânico do próprio processo alimentar. Se o cérebro é seccionado abaixo do hipotálamo, mas acima do mesencéfalo, o animal ainda pode executar os aspectos mecânicos básicos do processo alimentar. Ele pode salivar, lamber os lábios, mastigar os alimentos e deglutir. Portanto, *os reais mecanismos da alimentação são controlados por centros no tronco encefálico.* A função de outros centros na alimentação, por conseguinte, é a de controlar a quantidade da ingestão alimentar e colocar esses centros de mecanismos alimentares em ação.

Os centros neurais superiores ao hipotálamo, também desempenham papéis importantes no controle da alimentação, particularmente, no controle do apetite. Esses centros incluem a *amígdala* e o *córtex pré-frontal*, intimamente acoplados ao hipotálamo. Deve ser lembrado, da discussão sobre o sentido do olfato, no Capítulo 53, que porções da amígdala constituem parte importante do sistema nervoso olfatório. Lesões destrutivas na amígdala demonstraram que algumas de suas áreas aumentam a ingestão de alimentos, ao passo que outras a inibem. Além disso, a estimulação de algumas áreas da amígdala evoca o ato mecânico da alimentação. Importante efeito da destruição da amígdala, em ambos os lados do cérebro, é a "cegueira psíquica", na escolha dos alimentos. Em outras palavras, o animal (e presumivelmente, os seres humanos também) perde, ou ao menos, parcialmente, o controle do apetite que determina o tipo e a qualidade da comida que ele ingere.

## Fatores Que Regulam a Quantidade Ingerida de Alimentos

A regulação da quantidade ingerida de alimento pode ser dividida em *regulação a curto prazo*, que diz respeito em grande parte, à prevenção da superalimentação a cada refeição e a *regulação a longo prazo*, que se refere também em grande parte, à manutenção de quantidades normais dos estoques energéticos no corpo.

### Regulação a Curto Prazo da Ingestão de Alimentos

Quando a pessoa é levada, pela fome, a comer voraz e rapidamente, o que é que desliga a ingestão de alimentos quando ela já comeu o bastante? Não houve tempo suficiente para que ocorressem alterações nos estoques corporais de energia, e são necessárias várias horas para que fatores nutricionais suficientes sejam absorvidos pelo sangue para que, então, provoquem a necessária inibição do apetite. Não obstante, é importante que a pessoa não coma em excesso e que ingira quantidade de alimento que se aproxime das necessidades nutricionais. A seguir, encontraremos diversos tipos de sinais rápidos de *feedback*, que são importantes para esses propósitos.

**O Enchimento Gastrointestinal Inibe a Ingestão Alimentar.** Quando o trato gastrointestinal é distendido, em especial o estômago e o duodeno, sinais inibitórios de estiramento são transmitidos, principalmente, por via vagal para suprimir o centro da fome, reduzindo assim, o desejo de comida (Fig. 71-1).

**Fatores Hormonais Gastrointestinais Suprimem a Ingestão Alimentar.** A *colecistocinina (CCK)*, liberada principalmente em resposta à entrada de gordura e de proteínas no duodeno, entra no sangue e atua como hormônio para influenciar série de funções gastrointestinais, tais como contração da vesícula biliar, esvaziamento gástrico, motilidade intestinal e secreção de ácido gástrico, como discutido nos Capítulos 62, 63 e 64. Porém, a CCK também ativa receptores em nervos sensoriais locais no duodeno, enviando mensagens para o cérebro via nervo vago, contribuindo para a saciedade e cessação da refeição. O efeito da CCK tem curta duração e a administração crônica apenas de CCK não apresenta efeito relevante na perda de peso. Assim, a CCK funciona, principalmente, para impedir o comer demasiado durante as refeições, mas não desempenha papel significativo na frequência das refeições ou no total de energia consumida.

O *peptídeo YY (PYY)* é secretado em todo o trato gastrointestinal, mas, em sua maior parte, pelo íleo e pelo cólon. A ingestão de alimentos estimula a liberação de PYY, com as concentrações máximas sanguíneas sendo atingidas em 1 a 2 horas após a ingestão da refeição. Esses picos sanguíneos de PYY são influenciados pelo número de calorias ingeridas e pela composição do alimento, com os níveis mais elevados de PYY sendo observados após refeições com alto conteúdo de gorduras. Embora injeções de PYY, em ratos, tenham demonstrado diminuir a ingestão de alimentos por 12 horas ou mais, a importância desse hormônio gastrointestinal, na regulação do apetite humano, ainda não está clara.

Por motivos que não estão completamente compreendidos, a presença de alimento nos intestinos os estimula a secretar o *peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)* que, por sua vez, acentua a produção e a secreção, pelo pâncreas, de *insulina* dependente da concentração da glicose. Tanto o peptídeo semelhante ao glucagon quanto a insulina tendem a suprimir o apetite. Consequentemente, a ingestão de refeição estimula a liberação de diversos hormônios gastrointestinais que podem induzir a saciedade e reduzir a ingestão adicional de alimento (Fig. 71-1).

**A Grelina — Hormônio Gastrointestinal — Aumenta a Ingestão de Alimentos.** A *grelina* é hormônio liberado, principalmente, pelas células oxínticas do estômago, mas também, em grau muito menor, pelo intestino. Os níveis sanguíneos de grelina se elevam durante o jejum, têm seu pico imediatamente antes da alimentação e então, caem rapidamente após a refeição, sugerindo possível papel na estimulação da ingestão alimentar. De igual modo, a administração de grelina aumenta a ingestão de alimento em animais experimentais, sustentando, adicionalmente, a possibilidade de que possa ser hormônio orexígeno. Contudo, seu papel fisiológico, em seres humanos, ainda é incerto.

**Receptores Orais Medem a Ingestão dos Alimentos.** Quando um animal com fístula esofágica é alimentado com grande quantidade de comida, embora essa comida seja imediatamente perdida de novo para o exterior, o grau de fome é reduzido depois que quantidade razoável de alimento tenha passado pela boca. Esse efeito ocorre a despeito do trato gastrointestinal não ficar nem um pouco cheio. Por isso, postula-se que diversos "fatores orais", relacionados à alimentação, tais como mastigação, salivação, deglutição e paladar, "medem" a comida à medida que ela passa pela boca e depois que certa quantidade tiver passado, o centro hipotalâmico da fome fica inibido. Porém, a inibição provocada por esse mecanismo de medição é consideravelmente menos intensa e de duração mais curta do que é a inibição provocada pelo enchimento gastrointestinal, durando, normalmente, somente 20 a 40 minutos.

## Regulação Intermediária e a Longo Prazo da Ingestão de Alimentos

Animal que tenha sido privado de alimento, por longo período, e que, então, tenha sido colocado em presença de alimento em quantidade ilimitada, ingere quantidade muito maior do que o animal que tivesse sido mantido em dieta regular. Inversamente, o animal que tenha sido forçado a comer por muitas semanas come muito menos, quando lhe é permitido comer de acordo com seu próprio desejo. Portanto, o mecanismo de controle da alimentação corporal é dependente do estado nutricional do organismo.

**Efeito das Concentrações Sanguíneas de Glicose, Aminoácidos e Lipídios sobre a Fome e a Alimentação.** Há muito tempo se sabe que redução da concentração sanguínea de glicose provoca fome, o que levou então à denominada *teoria glicostática da regulação da fome e da alimentação*. Estudos semelhantes demonstraram o mesmo efeito para as concentrações sanguíneas de aminoácidos e dos produtos de degradação dos lipídios, tais como os cetoácidos e alguns ácidos graxos, gerando as teorias regulatórias *aminostástica* e *lipostática*. Isto é, quando a disponibilidade de quaisquer dos três principais tipos de alimentos fica reduzida, o desejo por comida é aumentado, devolvendo eventualmente, as concentrações dos metabólitos sanguíneos ao normal.

Os estudos neurofisiológicos da função de áreas específicas do cérebro também corroboram as teorias glicostática, aminostástica e lipostática pelas seguintes observações: (1) aumento do nível da *glicose* sanguínea *aumenta a frequência de disparo dos neurônios glicorreceptores no centro da saciedade, nos núcleos ventromedial e paraventricular do hipotálamo.* (2) O mesmo aumento do nível sanguíneo de glicose, simultaneamente, *diminui* os disparos dos *neurônios glicossensitivos* no *centro da fome do hipotálamo lateral*. Além disso, alguns aminoácidos e substâncias lipídicas afetam a frequência de disparo desses mesmos neurônios ou de outros, intimamente associados.

**A Regulação da Temperatura e a Ingestão de Alimentos.** Quando o animal é exposto ao frio, ele tende a aumentar sua ingestão; quando exposto ao calor, tende a diminuir sua ingestão de calorias. Isso é provocado pela interação, no interior do hipotálamo, entre o sistema de

regulação da temperatura (Cap. 73) e o sistema de regulação da ingestão alimentar. Isso é importante porque a ingestão alimentar aumentada em animal com frio (1) aumenta seu metabolismo e (2) fornece gordura para isolamento, ambos tendendo a corrigir o estado de frio.

**Sinais de *Feedback* do Tecido Adiposo Regulam a Ingestão de Alimentos.** A maior parte da energia armazenada no corpo consiste em gordura, podendo sua quantidade variar, consideravelmente, em diferentes indivíduos. O que regula essa reserva de energia e por que existe tanta variabilidade entre os indivíduos?

Estudos em humanos e em animais experimentais indicam que o hipotálamo pode avaliar o estoque de energia por meio das ações da *leptina*, hormônio peptídico liberado pelos adipócitos. Quando a quantidade de tecido adiposo aumenta (sinalizando excesso de armazenamento energético), os adipócitos produzem quantidades aumentadas de leptina, que é liberada para o sangue. A leptina então circula para o cérebro, onde atravessa a barreira hematoencefálica por difusão facilitada, ocupando os receptores da leptina em múltiplos locais no hipotálamo, especialmente os neurônios POMC dos núcleos arqueados e os neurônios dos núcleos paraventriculares.

A estimulação dos receptores leptínicos nesses núcleos hipotalâmicos inicia múltiplas ações que reduzem o armazenamento das gorduras, incluindo (1) redução da produção hipotalâmica de estimuladores do apetite, como *NPY* e *AGRP*; (2) *ativação dos neurônios POMC*, provocando liberação do α-MSH e ativação dos receptores da melanocortina; (3) aumento da produção hipotalâmica de substâncias tais como o *hormônio liberador de corticotropina*, que diminui a ingestão alimentar; (4) *atividade nervosa simpática aumentada* (pelas projeções neurais do hipotálamo para os centros vasomotores), o que aumenta o metabolismo e o gasto energético; e (5) *diminuição da secreção de insulina* pelas células beta pancreáticas, o que reduz o armazenamento energético. Desse modo, a leptina pode ser meio importante por meio do qual o tecido adiposo sinaliza o cérebro que energia suficiente foi armazenada e que a ingestão de alimentos não é mais necessária.

Em camundongos ou em seres humanos com mutações que se traduzem na incapacidade de suas células adiposas produzirem leptina, ou com mutações que geram receptores leptínicos defeituosos no hipotálamo, podem ocorrer hiperfagia acentuada e obesidade mórbida. Na maioria dos obesos humanos, contudo, não parece haver deficiência na produção de leptina, uma vez que seus níveis plasmáticos aumentam em proporção com a crescente adiposidade. Portanto, alguns fisiologistas acreditam que a obesidade possa estar associada à *resistência à leptina*; isto é, os receptores da leptina ou as vias sinalizantes pós-receptor, normalmente ativadas pela leptina, podem ser deficientes entre os obesos, que continuam a comer a despeito dos níveis muito altos de leptina.

Outra explicação para a incapacidade da leptina em prevenir a crescente adiposidade nos indivíduos obesos, é que existem muitos sistemas redundantes que controlam os hábitos alimentares, assim como fatores sociais e culturais podem provocar excesso continuado de ingestão de alimentos, mesmo em presença de elevados níveis de leptina.

**Resumo da Regulação a Longo Prazo.** Embora nossa informação sobre os diferentes fatores por *feedback* na regulação a longo prazo do estado alimentar seja imprecisa, podemos fazer a seguinte afirmação: quando os estoques energéticos corporais caem abaixo do normal, os centros hipotalâmicos da fome e outras áreas do cérebro ficam muito ativos, e a pessoa apresenta aumento da fome, assim como da busca por alimento. Inversamente, quando os estoques energéticos (principalmente os gordurosos) já são abundantes, a pessoa em geral perde a sensação de fome, desenvolvendo estado de saciedade.

## A Importância de se Ter Tanto o Sistema a Longo como a Curto Prazo de Ingestão de Alimentos

O sistema regulatório de ingestão de alimentos a longo prazo que inclui todos os mecanismos nutricionais de *feedback* energético ajuda a manter os estoques constantes de nutrientes nos tecidos, impedindo que fiquem excessivamente altos ou baixos. Os estímulos regulatórios a curto prazo servem a dois outros propósitos. Em primeiro lugar, eles tendem a fazer com que a pessoa coma quantidades menores, cada vez que for se alimentar, permitindo assim, que o alimento passe pelo trato gastrointestinal em ritmo mais uniforme, de modo que seus mecanismos digestivos e absortivos possam trabalhar em níveis ideais, em vez de ficarem periodicamente sobrecarregados. Em segundo lugar, eles auxiliam a prevenir que a pessoa ingira, a cada refeição, quantidades que poderiam ser demasiadas para os sistemas metabólicos de armazenamento, uma vez que toda a comida tenha sido absorvida.

### Obesidade

A obesidade pode ser definida como um excesso de gordura corporal. Um marcador substituto para o conteúdo adiposo do corpo é o índice de massa corporal (IMC), que é calculado como:

**IMC = Peso em kg/Altura em m²**

Em termos clínicos, o IMC entre 25 e 29,9 kg/m² é denominado sobrepeso e o IMC maior que 30 kg/m² é designado como obesidade. O IMC não é estimativa direta da adiposidade e não leva em consideração o fato de que algumas pessoas tenham IMC elevado devido à grande massa muscular. Meio melhor de definir a obesidade é, realmente, se medir a porcentagem de gordura corporal total. A obesidade é, em geral, definida como 25% ou mais de gordura corporal total, em homens, e 35% ou mais, em mulheres. Embora a porcentagem de gordura corporal possa ser estimada por vários métodos, tais como a medida da espessura da prega cutânea, impedância bioelétrica ou pesagem subaquática, esses métodos raramente são usados na prática clínica, onde o IMC é comumente empregado para calcular a obesidade.

A prevalência da obesidade em crianças e adultos, nos Estados Unidos e em muitos outros países industrializados, está crescendo rapidamente, tendo aumentado por mais de 30%, ao longo da década passada. Aproximadamente, 65% dos adultos, nos Estados Unidos, estão acima do peso e quase 33% dos adultos são obesos.

**A Obesidade Resulta de Ingestão Maior do Que o Gasto Energético.** Quando entram no corpo quantidades de energia (sob a forma de alimento) maiores do que o gasto, o peso corporal aumenta e a maior parte do excesso de energia é armazenada como gordura. Portanto, a adiposidade excessiva (obesidade) é provocada pela ingestão superior à demanda energética. Para cada 9,3 Calorias de excesso energético que entram no corpo, aproximadamente 1 grama de gordura é armazenado.

A gordura é armazenada, principalmente, no tecido subcutâneo e na cavidade intraperitoneal, embora o fígado e outros tecidos corporais, com frequência, acumulem quantidades significativas de lipídios nas pessoas obesas. Os processos metabólicos, envolvidos no armazenamento lipídico, são discutidos no Capítulo 68.

Acreditava-se, anteriormente, que o número de adipócitos só pudesse aumentar de forma substancial, durante o primeiro ano de vida e na infância, e que o excesso de ingestão energética, nas crianças, acarretaria *obesidade hiperplásica*, associada a número aumentado de adipócitos e a somente pequenos aumentos de seu tamanho. Em contraposição, pensava-se que a obesidade que se desenvolvesse nos adultos só aumentasse o tamanho dos adipócitos, resultando em *obesidade hipertrófica*. Estudos recentes, contudo, demonstraram que novos adipócitos podem se diferenciar dos pré-adipócitos, células semelhantes aos fibroblastos, em qualquer período da vida, e que o desenvolvimento da obesidade em adultos é acompanhado por aumento do número e do tamanho dos adipócitos. Pessoa extremamente obesa pode ter até quatro vezes o número de adipócitos, cada um contendo até o dobro da quantidade de lipídios de pessoa magra.

Quando a pessoa fica obesa e peso estável é atingido, uma vez mais a ingestão energética iguala ao débito. Para que esse indivíduo perca peso, a ingestão de energia deverá ser muito *menor* do que o gasto energético.

### Atividade Física Diminuída e Regulação Anormal da Ingestão como Causas da Obesidade

As causas da obesidade são complexas. Embora os genes desempenhem papel importante na programação dos potentes mecanismos fisiológicos que regulam a ingestão alimentar e o metabolismo energético, o estilo de vida e os fatores ambientais podem representar papel dominante em muitas pessoas obesas. O rápido aumento na prevalência da obesidade nos últimos 20 a 30 anos, enfatiza a função importante do estilo de vida e dos fatores ambientais, uma vez que as alterações genéticas não poderiam ter ocorrido tão rapidamente.

**O Estilo de Vida Sedentário É Importante Causa de Obesidade.** Sabe-se que a atividade e o exercício físico aumentam a massa muscular e reduzem a gordura corporal, enquanto a atividade física inadequada está tipicamente associada à massa muscular diminuída e adiposidade aumentada. Por exemplo, estudos demonstraram a íntima associação entre comportamentos sedentários, tal como assistir à televisão por períodos prolongados e obesidade.

Cerca de 25% a 30% da energia utilizada, diariamente, pela média das pessoas, são consumidos pela atividade muscular, ao passo que em um operário algo em torno de 60% a 70% são utilizados dessa forma. Entre os obesos, a atividade física aumentada usualmente aumenta o gasto energético mais do que a ingestão de alimentos, resultando em perda significativa de peso. Mesmo um só episódio de exercício árduo pode aumentar o gasto energético basal por muitas horas após a cessação da atividade física. Uma vez que a atividade muscular é sem dúvida, o meio mais importante pelo qual a energia é consumida no organismo, o aumento da atividade física, frequentemente, é maneira eficaz de reduzir os estoques adiposos.

**O Comportamento Alimentar Anormal Constitui uma Importante Causa de Obesidade.** Embora poderosos mecanismos fisiológicos regulem a ingestão alimentar, também existem importantes fatores ambientais e psicológicos que podem provocar comportamento alimentar anormal, consumo alimentar excessivo e obesidade.

**Fatores Ambientais, Sociais e Psicológicos Contribuem para a Ingestão Anormal.** Como discutido antes, a importância dos fatores ambientais é evidente, a julgar pelo rápido crescimento na prevalência da obesidade, na maioria dos países industrializados, o que coincidiu com a abundância de alimentos muito energéticos (especialmente, os alimentos gordurosos) e com estilos de vida sedentários.

Fatores psicológicos podem contribuir para a obesidade em algumas pessoas. Por exemplo, as pessoas muitas vezes ganham grande quantidade de peso durante ou após situações estressantes, tais como a morte de pai ou mãe, doença grave ou mesmo a depressão mental. Parece que comer pode representar meio de liberar a tensão.

**A Supernutrição Infantil como Causa Possível de Obesidade.** Fator que pode contribuir para a obesidade é a ideia predominante de que hábitos nutricionais saudáveis exigem três refeições ao dia e que cada uma delas deva saciar plenamente. Muitas crianças pequenas são forçadas a esse hábito por pais excessivamente solícitos, e elas continuam a praticá-lo por toda a vida.

A velocidade de formação de novos adipócitos é especialmente rápida nos primeiros anos de vida e, quanto maior a intensidade do armazenamento adiposo, maior o número de adipócitos. O número dessas células nas crianças obesas, frequentemente, é de até três vezes o das crianças normais. Por conseguinte, foi sugerido que a supernutrição das crianças — em especial, no primeiro ano de vida e, em menor grau, durante os últimos anos da infância — possa levar à obesidade para a vida toda.

**Anomalias Neurogênicas como uma Causa de Obesidade.** Havíamos assinalado anteriormente que lesões dos núcleos ventromediais do hipotálamo fazem com que o animal coma excessivamente e se torne obeso. Pessoas com tumores hipofisários que invadam o hipotálamo muitas vezes desenvolvem obesidade progressiva, demonstrando que a obesidade humana também pode resultar de lesão hipotalâmica.

Embora a lesão hipotalâmica quase nunca seja encontrada entre os obesos, é possível que a organização funcional dos centros do hipotálamo ou de outros centros neurogênicos da fome, seja diferente daquela das pessoas não obesas.

Igualmente, pode haver anormalidades nos neurotransmissores ou nos mecanismos receptores das vias neurais do hipotálamo que controlam a alimentação. Para sustentar essa teoria, um obeso que tenha reduzido seu peso ao normal através de medidas dietéticas estritas geralmente desenvolve uma fome intensa, que é demonstravelmente muito maior do que aquela da pessoa normal. Isso indica que o "ponto de ajuste" do sistema de controle alimentar num obeso se situa em um nível muito mais alto de armazenamento de nutrientes do que o de um indivíduo não obeso.

Estudos em animais experimentais também indicam que quando a ingestão de alimentos é restringida nos animais obesos ocorrem acentuadas alterações dos neurotransmissores no hipotálamo que aumentam em muito a fome, opondo-se à perda de peso. Algumas dessas alterações incluem a formação de neurotransmissores orexígenos, tais como o NPY e a formação reduzida de substâncias anoréticas, tais como a leptina e o α-MSH.

**Fatores Genéticos como uma Causa de Obesidade.** A obesidade, definitivamente, ocorre em famílias. No entanto, tem sido difícil determinar o papel preciso da contribuição genética para a obesidade, uma vez que os membros de uma família, em geral, compartilham muitos dos mesmos hábitos alimentares e padrões de atividade física. Evidências atuais, todavia, sugerem que 20% a 25% dos casos de obesidade possam ser provocados por fatores genéticos.

Os genes podem contribuir para a obesidade, causando anormalidades de (1) uma ou mais das vias que regulam os centros da fome, assim como (2) do gasto energético e do armazenamento adiposo. Três das causas monogênicas (gene único) da obesidade são (1) *mutações do MCR-4*, a forma monogênica mais comum de obesidade descoberta até o momento; (2) *deficiência congênita de leptina*, provocada por mutações do gene da leptina, que são muito raras; e (3) *mutações do receptor leptínico*, igualmente muito raras. Todas essas formas monogênicas de obesidade são responsáveis por, somente, porcentagem muito pequena de obesos. É provável que muitas variações genéticas interajam com fatores ambientais, para influenciar a quantidade e a distribuição da gordura corporal.

### Tratamento da Obesidade

O tratamento da obesidade depende da redução do aporte energético abaixo do gasto de energia e da geração de balanço energético negativo sustentado, até que a perda ponderal desejada seja alcançada. Em outras palavras, isso tanto significa reduzir a ingestão energética quanto elevar seu gasto. As diretrizes atuais dos National Institutes of Health (NIH) recomendam redução do aporte calórico de 500 quilocalorias por dia para as pessoas que apresentem sobrepeso ou para os moderadamente obesos (IMC > 25, porém < 35 kg/m$^2$) para que seja atingida perda ponderal de, aproximadamente, 450 gramas por semana. Déficit energético mais agressivo, de 500 a 1.000 quilocalorias por dia, é recomendado para pessoas com IMC maiores que 35 kg/m$^2$. Tipicamente, tal déficit energético, se puder ser alcançado e mantido, provocará perda ponderal de cerca de 450 a 900 gramas por semana, ou algo em torno de 10% de perda de peso corporal após 6 meses. Para a maioria das pessoas que estão tentando perder peso, o aumento da atividade física é igualmente importante componente da perda ponderal bem-sucedida a longo prazo.

Para reduzir a ingestão energética, a maioria das dietas redutoras é concebida para ser "volumosa", o que, em geral, significa ser composta por grande quantidade de substâncias celulósicas não nutritivas. Esse volume distende o estômago, saciando assim em parte, a fome. Em animais experimentais, tal procedimento, simplesmente faz com que o animal aumente a sua ingestão alimentar ainda mais, mas os seres humanos podem, muitas vezes, enganar a si mesmos, uma vez que, às vezes, sua ingestão alimentar é controlada tanto pelo hábito quanto pela fome. Como assinalado posteriormente com relação à inanição, é importante evitar as deficiências vitamínicas, durante o período da dieta.

Diversos *fármacos para redução do grau da fome* foram usados no tratamento da obesidade. Os fármacos mais utilizados são as *anfetaminas* (ou derivados anfetamínicos), que inibem diretamente, os centros da fome no cérebro. Fármaco para o tratamento da obesidade é a *sibutramina*, simpatomimético que reduz a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético. O risco no uso desses fármacos, é que eles, simultaneamente, superexcitam o sistema nervoso central e elevam a pressão sanguínea. Além disso, o indivíduo logo se adapta ao fármaco, de modo que a perda ponderal, usualmente, não é maior do que 5% a 10%.

Outro grupo de fármacos age por meio da alteração do metabolismo lipídico. Por exemplo, o *orlistate, inibidor da lipase, reduz a digestão intestinal da gordura*. Isso provoca perda, nas fezes, de parte da gordura ingerida, reduzindo, consequentemente, a absorção de energia. Contudo, a perda fecal de gordura pode provocar desagradáveis efeitos colaterais gastrointestinais, bem como a perda das vitaminas lipossolúveis nas fezes.

Perda ponderal significativa pode ser alcançada em muitas pessoas obesas com atividade física aumentada. Quanto mais exercícios a pessoa fizer, maior o gasto energético diário e mais rápido o desaparecimento da obesidade. Portanto, o exercício forçado constitui, muitas vezes, parte essencial do tratamento. As diretrizes clínicas essenciais para o tratamento da obesidade recomendam que o primeiro passo seja a modificação do estilo de vida, o que inclui aumento da atividade física combinado com redução da ingestão calórica. Para os pacientes com obesidade mórbida, com IMCs maiores que 40, ou para pacientes com IMCs maiores que 35 e condições tais como hipertensão ou diabetes tipo II, que os predispõem a outras doenças graves, diversos procedimentos cirúrgicos podem ser utilizados para reduzir a massa adiposa corporal ou para diminuir a quantidade de comida que pode ser ingerida a cada refeição.

Dois dos procedimentos cirúrgicos mais comumente utilizados nos Estados Unidos, para tratar a obesidade mórbida, são a cirurgia de derivação gástrica e a cirurgia de bandagem gástrica. A *cirurgia de derivação gástrica* envolve a construção de pequena bolsa na porção proximal do estômago, que é então conectada ao jejuno por segmento do intestino delgado de comprimento variado; a bolsa é separada da porção remanescente do estômago com grampos. A *cirurgia de bandagem gástrica* envolve a colocação de faixa ajustável em torno do estômago, próximo à sua extremidade superior; isso também cria pequena bolsa gástrica que restringe a quantidade de alimento que pode ser ingerida a cada refeição. Embora esses procedimentos cirúrgicos, geralmente, produzam perda substancial de peso em pacientes obesos, eles são cirurgias importantes e seus

efeitos a longo prazo sobre a saúde global e a mortalidade ainda são incertos.

## Inanição, Anorexia e Caquexia

*Inanição* é o oposto de obesidade e se caracteriza por perda extrema de peso. Ela pode ser provocada por inadequada disponibilidade de comida ou por condições fisiopatológicas que reduzam, de forma muito acentuada, o desejo por alimento, incluindo distúrbios psicogênicos, anormalidades hipotalâmicas e fatores liberados pelos tecidos periféricos. Em muitos casos, especialmente nos com doenças graves tais como o câncer, o desejo reduzido por comida pode estar associado a gasto energético aumentado, ocasionando grave perda ponderal.

A *anorexia* pode ser definida como *a redução da ingestão alimentar provocada, primariamente, por apetite diminuído*, em vez da definição literal de "não comer". Essa definição enfatiza o importante papel dos mecanismos neurais centrais, na fisiopatologia da anorexia, em doenças como o câncer, quando outros problemas comuns, como dor e náusea, também podem fazer com que a pessoa ingira menos alimento. *Anorexia nervosa* é o estado psíquico alterado no qual o indivíduo perde todo o desejo por comida, chegando mesmo a ficar nauseado por ela; como resultado, ocorre inanição grave.

*Caquexia* é um distúrbio metabólico de aumento do gasto energético, acarretando perda ponderal maior do que a provocada pela redução isolada da ingestão alimentar. A anorexia e a caquexia, muitas vezes, acontecem juntas em vários tipos de câncer ou na "síndrome consumptiva", observada em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e em distúrbios inflamatórios crônicos. Quase todos os tipos de câncer causam anorexia e caquexia, e mais da metade dos pacientes cancerosos desenvolve a síndrome anorexia-caquexia, durante o curso da sua doença.

Acredita-se que fatores neurais centrais e periféricos contribuam para a anorexia e a caquexia induzidas pelo câncer. Diversas citocinas inflamatórias, incluindo o *fator de necrose tumoral* $\alpha$, *interleucina-6*, *interleucina-1*$\beta$ e um *fator indutor de proteólise*, demonstraram provocar anorexia e caquexia. A maior parte dessas citocinas inflamatórias parece mediar a anorexia pela ativação do *sistema da melanocortina* no hipotálamo. Os mecanismos precisos pelos quais as citocinas ou os produtos tumorais interagem com a via da melanocortina para reduzir a ingestão alimentar, ainda não estão claros, mas o bloqueio dos receptores melanocortínicos hipotalâmicos parece impedir, quase inteiramente, seus efeitos anoréticos e caquéticos em animais experimentais. Todavia, ainda é necessária pesquisa adicional para melhor compreender os mecanismos fisiopatológicos da anorexia e da caquexia, nos pacientes cancerosos, e para desenvolver agentes terapêuticos que melhorem seu estado nutricional e sobrevida.

## Inanição

**Depleção dos Depósitos Alimentares dos Tecidos Corporais durante a Inanição.** Embora os tecidos usem, preferencialmente, os carboidratos em vez das gorduras e proteínas como fonte de energia, a quantidade de carboidratos armazenada, nas condições normais, em todo o corpo é apenas de poucas centenas de gramas (principalmente glicogênio no fígado e nos músculos), podendo suprir a energia requerida pelas funções corporais por, talvez, meio dia. Portanto, exceto pelas primeiras horas iniciais da inanição, os efeitos principais são a progressiva depleção da proteína e da gordura teciduais. Uma vez que a gordura é a fonte principal de energia (na pessoa normal, algo em torno de 100 vezes a energia dos carboidratos está armazenada sob a forma de energia das gorduras), a intensidade de depleção adiposa continua constante, conforme mostra a Figura 71-3, até que a maior parte dos depósitos gordurosos corporais tenha se esgotado.

A proteína passa por três fases de depleção: a princípio, depleção rápida, seguida por perda com velocidade muito diminuída e, por fim, nova depleção rápida, logo antes da morte. A depleção rápida inicial é provocada pelo uso da proteína facilmente mobilizável, para metabolização direta, ou para conversão à glicose e então, para o metabolismo glicídico, principalmente pelo cérebro. Depois que os depósitos proteicos prontamente mobilizáveis tiverem sido depletados, durante a fase inicial da privação, a proteína restante não é tão facilmente removida. Nesse momento, a gliconeogênese diminui de um terço a um quinto de seu nível anterior, e a depleção proteica fica extremamente diminuída. A disponibilidade reduzida de glicose precipita então, série de eventos que levam à excessiva utilização de gordura e à conversão de alguns dos produtos da degradação lipídica a corpos cetônicos, produzindo o estado de *cetose* discutido no Capítulo 68. Os corpos cetônicos, como a glicose, podem cruzar a barreira hematoencefálica e ser utilizados pelas células neurais, como fonte de energia. Portanto, cerca de dois terços da energia do cérebro são agora derivados desses corpos cetônicos, principalmente, $\beta$-hidroxibutirato. Essa sequência de eventos leva, pelo menos, à preservação parcial dos depósitos proteicos do corpo.

Finalmente, chega o momento em que os depósitos gordurosos estão quase completamente depletados e em que a única fonte remanescente de energia é a proteína. Nesse momento, os depósitos proteicos, uma vez mais, entram em estágio de depleção rápida. Como as proteínas são igualmente essenciais para a manutenção das funções celulares,

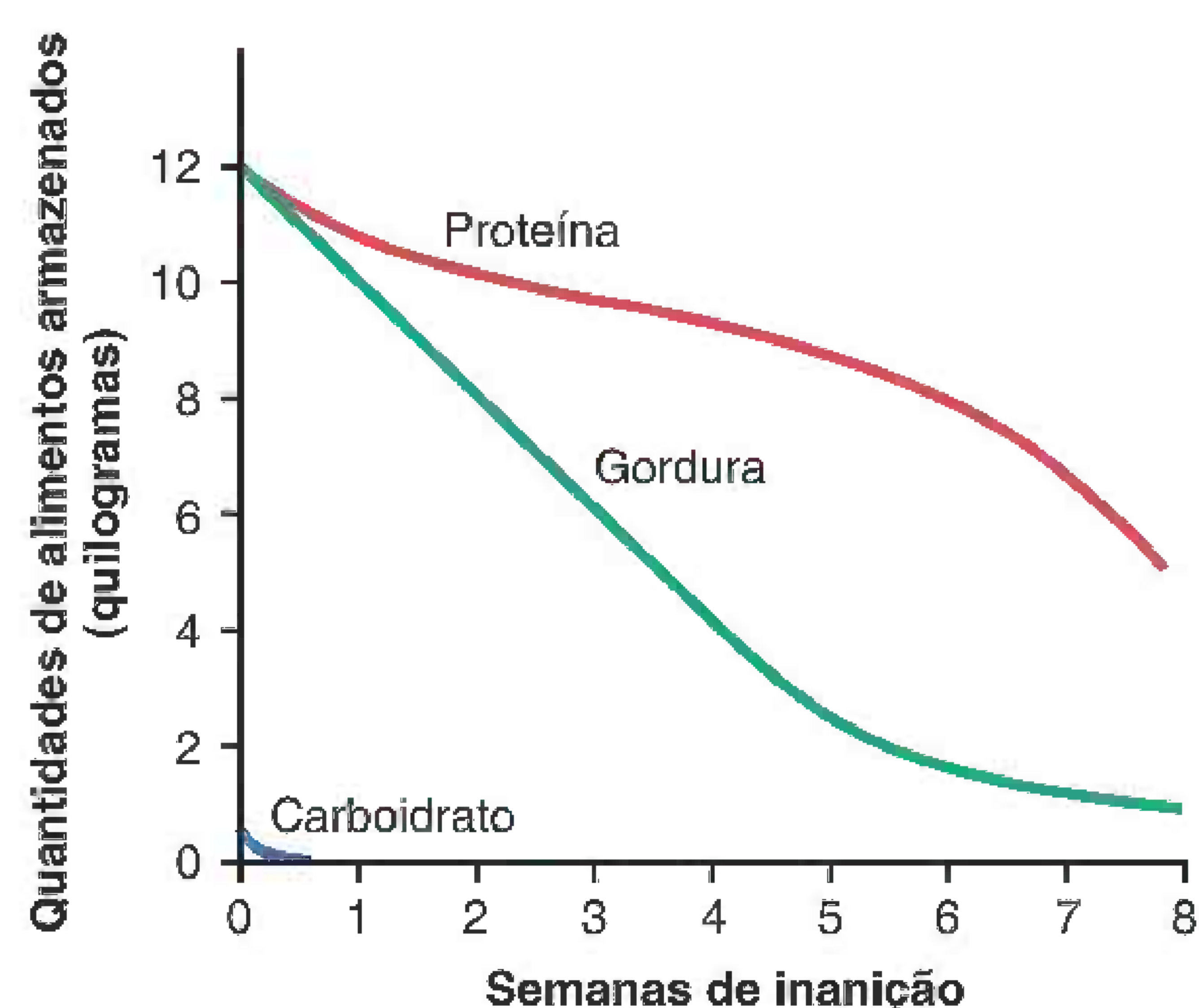



**Figura 71-3** Efeito da inanição sobre os depósitos alimentares do corpo.

a morte, de forma comum, sobrevém quando as proteínas corporais estão depletadas acerca da metade de seu nível normal.

**Deficiências Vitamínicas na Inanição.** Os depósitos de algumas das vitaminas, especialmente as hidrossolúveis — o grupo da vitamina B e a vitamina C — não duram muito durante a inanição. Consequentemente, depois de 1 semana ou mais de privação, deficiências vitamínicas leves, usualmente começam a surgir e, após várias semanas, grave deficiência vitamínica pode sobrevir. Essas deficiências podem se somar à debilidade que leva à morte.

## Vitaminas

**Necessidades Diárias de Vitaminas.** Vitaminas são compostos orgânicos necessários em pequenas quantidades para o metabolismo normal e que não podem ser fabricadas pelas células do corpo. A carência de vitaminas na dieta, pode provocar importantes déficits metabólicos. A Tabela 71-3 lista as quantidades das vitaminas importantes necessárias diariamente, para a pessoa média. Essas necessidades variam muito, dependendo de fatores como o tamanho corporal, a velocidade do crescimento, a quantidade de exercício e a gestação.

**Armazenamento de Vitaminas no Corpo.** As vitaminas são armazenadas em quantidades desprezíveis em todas as células. Algumas vitaminas são estocadas, em maior grau, pelo fígado. Por exemplo, a quantidade de vitamina A armazenada no fígado pode ser suficiente para manter a pessoa por 5 a 10 meses sem nenhuma ingestão de vitamina A. Os estoques hepáticos de vitamina D, normalmente, são suficientes para manter a pessoa por 2 a 4 meses sem nenhuma ingestão adicional dessa vitamina.

O armazenamento da maioria das vitaminas hidrossolúveis é relativamente desprezível. Isso se aplica, especialmente, à maioria dos compostos da vitamina B. Quando a dieta da pessoa é deficiente dos compostos da vitamina B, sintomas clínicos da deficiência podem, por vezes, ser reconhecidos dentro de poucos dias (exceto pela vitamina $B_{12}$, que pode se conservar no fígado sob forma ligada, por 1 ano ou mais). A ausência de vitamina C, outra vitamina hidrossolúvel, pode provocar sintomas dentro de poucas semanas, podendo causar a morte por escorbuto em 20 a 30 semanas.

**Tabela 71-3** Quantidade de Vitaminas Exigida Diariamente

| Vitamina | Quantidade |
|---|---|
| A | 5.000 UI |
| Tiamina | 1,5 mg |
| Riboflavina | 1,8 mg |
| Niacina | 20 mg |
| Ácido ascórbico | 45 mg |
| D | 400 UI |
| E | 15 UI |
| K | 70 μg |
| Ácido fólico | 0,4 mg |
| $B_{12}$ | 3 μg |
| Piridoxina | 2 mg |
| Ácido pantotênico | Desconhecida |

### Vitamina A

A vitamina A existe nos tecidos animais sob a forma de *retinol*. Essa vitamina não existe nos alimentos de origem vegetal, mas as *provitaminas* para a formação da vitamina A existem em abundância, em muitos alimentos vegetais. Elas são os *pigmentos carotenoides* amarelos e vermelhos, que devido à semelhança entre as suas estruturas químicas e da vitamina A, podem ser convertidas a ela no fígado.

**A Deficiência de Vitamina A Provoca "Cegueira Noturna" e Crescimento Anormal das Células Epiteliais.** A função básica da vitamina A é o seu uso na formação dos pigmentos retinianos dos olhos, discutido no Capítulo 50. A vitamina A é necessária para a formação dos pigmentos visuais e, consequentemente, para prevenir a cegueira noturna.

A vitamina A é igualmente necessária para o crescimento normal da maior parte das células corporais e, em especial, para o crescimento e proliferação normal dos diferentes tipos de células epiteliais. Quando ocorre carência de vitamina A, as estruturas epiteliais do corpo tendem a ficar estratificadas e queratinizadas. A deficiência da vitamina A se manifesta por (1) descamação da pele e, às vezes, acne; (2) deficiência de crescimento de animais jovens, incluindo a cessação do crescimento esquelético; (3) deficiência reprodutiva, especialmente associada à atrofia do epitélio germinativo dos testículos e, às vezes, à interrupção do ciclo sexual feminino; e (4) queratinização da córnea, com resultante opacificação e cegueira.

Na deficiência de vitamina A, as estruturas epiteliais danificadas, frequentemente, são infectadas (p. ex., a conjuntiva dos olhos, o revestimento do trato urinário e as vias aéreas). A vitamina A tem sido denominada vitamina "anti-infecção".

### Tiamina (Vitamina $B_1$)

A tiamina opera nos sistemas metabólicos do corpo, principalmente sob a forma de *pirofosfato de tiamina*; esse composto funciona como *carboxilase*, agindo em sua maior parte em conjunção com uma descarboxilase proteica, para a descarboxilação do ácido pirúvico e de outros α-cetoácidos, como discutido no Capítulo 67.

A deficiência da tiamina (*beribéri*) provoca diminuição da utilização do ácido pirúvico e de alguns aminoácidos pelos tecidos, mas aumenta a utilização das gorduras. Portanto, a tiamina é, especificamente, necessária para o metabolismo final dos carboidratos e de muitos aminoácidos. A utilização diminuída desses nutrientes é responsável por muitas debilidades associadas à deficiência da tiamina.

**A Deficiência da Tiamina Provoca Lesões dos Sistemas Nervoso Central e Periférico.** O sistema nervoso central, normalmente, depende de forma quase completa do metabolismo dos carboidratos para obtenção de energia. Na deficiência da tiamina, a utilização de glicose pelo tecido nervoso pode estar reduzida por 50% a 60%, sendo substituída pela utilização de corpos cetônicos derivados do metabolismo lipídico. Os neurônios do sistema nervoso central, frequentemente, apresen-

tam cromatólise e intumescimento durante a deficiência da tiamina, características das células neuronais com desnutrição. Essas alterações podem interromper a comunicação em muitas regiões do sistema nervoso central.

A deficiência de tiamina pode provocar *degeneração das bainhas de mielina* das fibras nervosas, tanto nos nervos periféricos quanto no sistema nervoso central. As lesões nos nervos periféricos, frequentemente, fazem com que tornem extremamente excitáveis, resultando em "polineurite", caracterizada pela dor irradiada ao longo do trajeto de um ou de muitos nervos periféricos. Do mesmo modo, os tratos de fibras na medula espinhal podem degenerar em tal extensão que *paralisia*, ocasionalmente, sobrevém; mesmo na ausência da paralisia, os músculos atrofiam, resultando em debilidade grave.

**A Deficiência da Tiamina Enfraquece o Coração e Produz Vasodilatação Periférica.** A pessoa com deficiência tiamínica grave, desenvolve *insuficiência cardíaca*, devida ao enfraquecimento do músculo cardíaco. Além disso, o retorno do sangue venoso para o coração pode estar aumentado por até duas vezes o normal. Isso ocorre porque a deficiência da tiamina provoca *vasodilatação periférica* em todo o sistema circulatório, presumivelmente, como resultado da liberação diminuída de energia metabólica pelos tecidos, gerando dilatação vascular local. Os efeitos cardíacos da deficiência de tiamina são devidos, em parte, ao elevado fluxo sanguíneo para o coração e, em parte, à fraqueza primária do músculo cardíaco. O *edema periférico* e a *ascite* também ocorrem em algumas pessoas com deficiência tiamínica, principalmente devido à insuficiência cardíaca.

**A Deficiência de Tiamina Provoca Distúrbios do Trato Gastrointestinal.** Entre os sintomas gastrointestinais da deficiência da tiamina encontram-se indigestão, constipação grave, anorexia, atonia gástrica e hipocloridria. Todos esses efeitos, presumivelmente, resultam da insuficiência da musculatura lisa e das glândulas do trato gastrointestinal, em obter energia suficiente do metabolismo dos carboidratos.

O quadro global da deficiência tiamínica, incluindo polineurite, sintomas cardiovasculares e distúrbios gastrointestinais é, frequentemente, denominado *beribéri* — em especial, quando os sintomas cardiovasculares predominam.

## Niacina

A niacina, também denominada *ácido nicotínico*, funciona no organismo como coenzima, sob a forma de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e de nicotiamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP). Essas coenzimas são aceptoras de hidrogênio; elas se combinam com os átomos de hidrogênio, à medida que eles são removidos dos substratos alimentares, por diversos tipos de desidrogenases. A operação típica dessas duas coenzimas é apresentada no Capítulo 67. Quando existe deficiência de niacina, a intensidade normal de desidrogenação não pode ser mantida; consequentemente, a transferência oxidativa da energia dos alimentos para os elementos funcionantes de todas as células não pode ocorrer em níveis normais.

Nos estágios iniciais da deficiência da niacina, alterações fisiológicas simples, tais como fraqueza muscular e secreção glandular insuficiente podem ocorrer, mas na deficiência niacínica grave, sobrevém verdadeira morte tecidual. As lesões patológicas surgem em diversas partes do sistema nervoso central, podendo resultar em demência permanente ou em diversos tipos de psicose. Do mesmo modo, a pele desenvolve descamação quebradiça e pigmentada em áreas expostas à irritação mecânica ou à irradiação solar; portanto, parece que, em indivíduos com deficiência de niacina, a pele se torna incapaz de reparar o dano irritativo.

A deficiência de niacina provoca intensa irritação e inflamação das membranas mucosas da boca e de outras porções do trato gastrointestinal, resultando em várias anormalidades digestivas que podem levar, nos casos mais graves, à hemorragia gastrointestinal disseminada. É possível que isso resulte da depressão generalizada do metabolismo do epitélio gastrointestinal e à insuficiência do reparo epitelial adequado.

A entidade clínica denominada *pelagra* e a doença canina conhecida como *língua negra* são causadas, principalmente, pela deficiência de niacina. A pelagra é intensamente exacerbada em pessoas submetidas à dieta à base de milho, por ser deficiente do aminoácido triptofano, que pode ser convertido à niacina, em quantidades limitadas pelo organismo.

## Riboflavina (Vitamina $B_2$)

A riboflavina, normalmente se combina nos tecidos com o ácido fosfórico para formar duas coenzimas, a *flavina mononucleotídeo (FMN)* e a *flavina-adenina dinucleotídeo (FAD)*. Elas funcionam como transportadores de hidrogênio, em importantes sistemas oxidativos das mitocôndrias. A NAD, funcionando em associação com desidrogenases específicas, normalmente, aceita o hidrogênio removido dos diversos substratos alimentares, repassando-o então à FMN ou à FAD; por fim, o hidrogênio é liberado como íon dentro da matriz mitocondrial, para ser oxidado pelo oxigênio (descrito no Cap. 67).

A deficiência de riboflavina em animais experimentais, provoca dermatite grave, vômitos, diarreia e espasticidade muscular que, finalmente, se transforma em fraqueza muscular, coma e declínio da temperatura corporal e então, morte. Portanto, a deficiência grave de riboflavina pode provocar muitos dos mesmos efeitos da carência dietética de niacina; presumivelmente, as debilidades resultantes em cada caso são devidas à depressão generalizada dos processos oxidativos no interior das células.

Em seres humanos, não existem casos conhecidos de deficiência de riboflavina grave o bastante para provocar as debilidades acentuadas, observadas nos animais experimentais, mas a deficiência leve dessa vitamina, provavelmente, é comum. Tal deficiência provoca distúrbios digestivos, sensações de queimação da pele e dos olhos, rachaduras dos cantos da boca, cefaleias, depressão mental, esquecimento e assim por diante.

Embora as manifestações da deficiência de riboflavina normalmente sejam discretas, essa deficiência ocorre frequentemente em associação com a deficiência de tiamina, niacina ou ambas. Muitas síndromes de deficiência, incluindo *pelagra, beribéri, espru* e *kwashiorkor*, provavelmente se devem a uma deficiência combinada de uma série de vitaminas, assim como outros aspectos da desnutrição.

## Vitamina $B_{12}$

Diversos compostos da *cobalamina* que têm em comum o grupo protético mostrado a seguir exibem a denominada atividade da vitamina $B_{12}$. Perceba que esse grupo protético contém cobalto, que possui ligações semelhantes às do ferro

na molécula da hemoglobina. É provável que o átomo de cobalto funcione, quase do mesmo modo, que o de ferro, para se combinar reversivelmente com outras substâncias.

**A Deficiência de Vitamina $B_{12}$ Provoca Anemia Perniciosa.** A vitamina $B_{12}$ desempenha diversas funções metabólicas, atuando como coenzima aceptora de hidrogênio. Sua função mais importante é agir como coenzima para reduzir ribonucleotídeos a desoxirribonucleotídeos, passo necessário na replicação genética. Isso poderia explicar as funções principais da vitamina $B_{12}$: (1) promoção do crescimento e (2) promoção da formação e maturação das hemácias. Essa função eritrocitária é descrita, em detalhes, no Capítulo 32, em relação à anemia perniciosa, tipo de anemia causada pela deficiência de maturação das hemácias, quando a vitamina $B_{12}$ é deficiente.

**A Deficiência de Vitamina $B_{12}$ Provoca Desmielinização das Grandes Fibras Nervosas da Medula Espinhal.** A desmielinização das fibras nervosas, em pessoas com deficiência de vitamina $B_{12}$ ocorre, de modo especial, nas colunas posteriores e, ocasionalmente, nas colunas laterais da medula espinhal. Como resultado, muitas pessoas com anemia perniciosa ficam paralisadas.

A causa usual da deficiência de vitamina $B_{12}$ não é a carência alimentar dessa vitamina, mas o déficit de formação do *fator intrínseco* que, normalmente, é secretado pelas células parietais das glândulas gástricas, sendo essencial para a absorção da vitamina $B_{12}$ pela mucosa do íleo. Isso é discutido nos Capítulos 32 e 66.

### Ácido Fólico (Ácido Pteroilglutâmico)

Vários ácidos pteroilglutâmicos apresentam o "efeito do ácido fólico". Este ácido funciona como transportador dos grupos hidroximetil e formil. *Talvez, seu uso mais importante no corpo, seja na síntese das purinas e da timina, necessárias para a formação do DNA.* Portanto, o ácido fólico, como a vitamina $B_{12}$, é necessário para a replicação dos genes celulares. Isso pode explicar uma das mais importantes funções do ácido fólico — promover o crescimento. De fato, o animal crescerá muito pouco se o ácido fólico estiver ausente da dieta.

O ácido fólico é promotor do crescimento ainda mais potente do que a vitamina $B_{12}$ e, como esta, é importante para a maturação das hemácias, como discutido no Capítulo 32. Contudo, a vitamina $B_{12}$ e o ácido fólico desempenham, cada um, funções químicas específicas e diferentes na promoção do crescimento e maturação das hemácias. Um dos efeitos significativos da deficiência do ácido fólico é o desenvolvimento de *anemia macrocítica*, quase idêntica à que ocorre na anemia perniciosa. Esta, com frequência, pode ser eficazmente tratada com ácido fólico isolado.

### Piridoxina (Vitamina $B_6$)

A piridoxina existe nas células, sob a forma de *piridoxal fosfato*, atuando como coenzima para muitas reações químicas, relacionadas ao metabolismo dos aminoácidos e das proteínas. *Seu papel mais importante é o de coenzima no processo de transaminação para a síntese de aminoácidos.* Como resultado, a piridoxina desempenha muitos papéis metabólicos, especialmente no metabolismo proteico. De igual modo, acredita-se que aja no transporte de alguns aminoácidos através das membranas celulares.

A carência de piridoxina em animais inferiores, pode provocar dermatite, redução do crescimento, desenvolvimento de esteatose hepática, anemia e evidências de deterioração mental. Raramente, nas crianças, a deficiência da piridoxina foi reconhecida como causa de convulsões, dermatite e distúrbios gastrointestinais tais como náusea e vômitos.

### Ácido Pantotênico

O ácido pantotênico é incorporado ao organismo, principalmente na *coenzima A* (CoA), que apresenta muitos papéis metabólicos nas células. Dois deles, extensamente discutidos nos Capítulos 67 e 68, são (1) conversão do ácido pirúvico descarboxilado em acetil-CoA, antes de sua entrada no ciclo do ácido cítrico e (2) degradação das moléculas dos ácidos graxos, em múltiplas moléculas de acetil-CoA. *Portanto, a carência do ácido pantotênico pode levar à depressão do metabolismo dos carboidratos e dos lipídios.*

A deficiência do ácido pantotênico em animais inferiores pode provocar retardo do crescimento, incapacidade reprodutiva, pelos acinzentados, dermatite, esteatose hepática e necrose adrenocortical hemorrágica. Em seres humanos, nenhuma síndrome carencial definida foi comprovada, presumivelmente, devido à ampla ocorrência dessa vitamina em quase todos os alimentos e porque, com muita probabilidade, pequenas quantidades podem ser sintetizadas pelo corpo. Isso não significa que o ácido pantotênico não tenha importância nos sistemas metabólicos do corpo; de fato, ele é talvez tão necessário quanto qualquer outra vitamina.

### Ácido Ascórbico (Vitamina C)

**A Deficiência de Ácido Ascórbico Enfraquece as Fibras Colágenas por Todo o Corpo.** O ácido ascórbico é essencial para a ativação da enzima *prolil hidroxilase* que promove a etapa hidroxilativa da formação da hidroxiprolina, constituinte integral do colágeno. Sem o ácido ascórbico, as fibras colágenas formadas em, virtualmente, todos os tecidos corporais, são defeituosas e fracas. Por conseguinte, essa vitamina é essencial para o crescimento e para a força das fibras no tecido subcutâneo, cartilagem, ossos e dentes.

**A Deficiência de Ácido Ascórbico Causa Escorbuto.** A deficiência do ácido ascórbico, por 20 a 30 semanas, que ocorria frequentemente durante as longas viagens marítimas do passado, provoca o *escorbuto*. Um dos efeitos mais importantes do escorbuto é a *incapacidade de cicatrização das feridas*. Isso é provocado pela deficiência das células em depositar fibrilas colágenas e substâncias que servem de cimento intercelular. Como resultado, a cicatrização de ferimento pode exigir várias semanas, em vez dos alguns dias, normalmente necessários.

A carência de ácido ascórbico também provoca a *cessação do crescimento ósseo*. As células das epífises de crescimento continuam a proliferar, mas nenhum colágeno novo é depositado entre elas, fazendo com que os ossos fraturem com facilidade no local de crescimento, devido à incapacidade de ossificação. Da mesma forma, quando um osso já ossificado é fraturado, em pessoa com deficiência de ácido ascórbico, os osteoblastos não conseguem formar nova matriz óssea. Consequentemente, o osso fraturado não forma o calo ósseo.

As *paredes dos vasos sanguíneos ficam extremamente frágeis* no escorbuto, devido à (1) incapacidade das células

endoteliais serem adequadamente cimentadas em conjunto e (2) à incapacidade de formar as fibrilas colágenas, normalmente presentes nas paredes vasculares. Os capilares são de modo especial propensos à ruptura e, como resultado, diversas pequenas hemorragias petequiais ocorrem por todo o corpo. A hemorragia subcutânea provoca manchas purpúricas, algumas vezes disseminadas. A fim de testar a deficiência do ácido ascórbico, as hemorragias petequiais podem ser produzidas ao se inflar manguito de pressão arterial sobre o braço; isso ocluirá o retorno venoso do sangue, elevando a pressão capilar e fazendo surgir manchas vermelhas no antebraço, caso a deficiência do ácido ascórbico seja grave.

No escorbuto extremo, as células musculares, às vezes, se fragmentam; ocorrem lesões gengivais, com perda dos dentes; infecções orais se desenvolvem; e hematêmese, melena e hemorragia cerebral podem sobrevir. Finalmente, febre alta, frequentemente, se desenvolve antes da morte.

### Vitamina D

*A vitamina D aumenta a absorção gastrointestinal de cálcio, auxiliando o controle da deposição óssea deste mineral.* O mecanismo pelo qual a vitamina D aumenta a absorção do cálcio é, principalmente, por meio da promoção do seu transporte ativo através do epitélio do íleo. Em particular, ela aumenta a formação de proteína ligadora de cálcio nas células epiteliais intestinais, o que auxilia a sua absorção. As funções específicas da vitamina D, em relação ao metabolismo global do cálcio corporal e à formação óssea, estão apresentadas no Capítulo 79.

### Vitamina E

Diversos compostos relacionados exibem a denominada atividade da vitamina E. Somente raros casos de deficiência comprovada de vitamina E ocorreram em seres humanos. Em animais experimentais, a deficiência de vitamina E pode levar à degeneração do epitélio germinativo dos testículos e, consequentemente, ocasionar esterilidade masculina. Nas fêmeas, a carência de vitamina E também pode provocar reabsorção do feto, após a concepção. Devido às consequências de sua deficiência, a vitamina E é, eventualmente, denominada "vitamina antiesterilidade". Sua carência impede o crescimento normal, provocando, às vezes, a degeneração das células tubulares renais e musculares.

*Acredita-se que a vitamina E desempenhe papel protetor na prevenção da oxidação das gorduras não saturadas.* Na ausência de vitamina E, a quantidade de gorduras não saturadas nas células fica diminuída, provocando anormalidades estruturais e funcionais de organelas celulares tais como as mitocôndrias, os lisossomos e, até mesmo, a membrana celular.

### Vitamina K

A vitamina K é um cofator essencial para a enzima hepática que adiciona grupo carboxila aos fatores II (protrombina), VII (proconvertina), IX e X, todos os quais são importantes para a coagulação do sangue. Sem essa carboxilação, esses fatores de coagulação são inativos. Consequentemente, quando ocorre a deficiência da vitamina K, a coagulação sanguínea é retardada. A função dessa vitamina e sua relação com alguns dos anticoagulantes, como o dicumarol, são apresentadas, em maiores detalhes, no Capítulo 36.

Diversos compostos, tanto naturais quanto sintéticos, exibem atividade de vitamina K. Uma vez que ela é sintetizada pelas bactérias no cólon, é raro que a pessoa apresente tendência hemorrágica devido à sua deficiência dietética. Contudo, quando as bactérias colônicas são destruídas pela administração de grande quantidade de fármacos antibióticos, a deficiência da vitamina K ocorre rapidamente, devido à pequena quantidade desse composto na dieta normal.

## Metabolismo Mineral

As funções de diversos minerais, tais como o sódio, o potássio e o cloreto, são apresentadas nos locais apropriados do texto. Somente funções específicas dos minerais, não abordadas em outra parte, estão aqui mencionadas. O conteúdo corporal dos minerais mais importantes está listado na Tabela 71-4 e suas necessidades diárias são fornecidas na Tabela 71-5.

**Magnésio.** A concentração celular de magnésio é cerca de um sexto da do potássio. O magnésio é necessário como catalisador para muitas reações enzimáticas intracelulares, particularmente as relacionadas ao metabolismo dos carboidratos.

A concentração de magnésio no líquido extracelular é desprezível, apenas 1,8 a 2,5 mEq/L. Aumento da concentração extracelular de magnésio deprime a atividade do sistema nervoso, bem como a contração muscular esquelética. Esta última pode ser bloqueada pela administração de cálcio. Concentração baixa de magnésio provoca irritabilidade aumentada do sistema nervoso, vasodilatação periférica e arritmias cardíacas, especialmente após infarto agudo do miocárdio.

**Cálcio.** O cálcio está presente no corpo, principalmente sob a forma de fosfato nos ossos. Esse tópico é discutido, em detalhes, no Capítulo 79, bem como o conteúdo de cálcio do líquido extracelular. Quantidades excessivas de íons cálcio,

**Tabela 71-4** Composição Média de Um Homem de 70 kg

| Componente | Quantidade (gramas) |
|---|---|
| Água | 41.400 |
| Gordura | 12.600 |
| Proteína | 12.600 |
| Carboidrato | 300 |
| Sódio | 63 |
| Potássio | 150 |
| Cálcio | 1.160 |
| Magnésio | 21 |
| Cloreto | 85 |
| Fósforo | 670 |
| Enxofre | 112 |
| Ferro | 3 |
| Iodo | 0,014 |

**Tabela 71-5** Média da Quantidade Diária de Minerais Exigida para Um Adulto

| Mineral | Quantidade |
|---|---|
| Sódio | 3,0 g |
| Potássio | 1,0 g |
| Cloreto | 3,5 g |
| Cálcio | 1,2 g |
| Fósforo | 1,2 g |
| Ferro | 18,0 mg |
| Iodo | 150,0 μg |
| Magnésio | 0,4 g |
| Cobalto | Desconhecida |
| Cobre | Desconhecida |
| Manganês | Desconhecida |
| Zinco | 15 mg |

no líquido extracelular, podem provocar parada cardíaca em sístole e agir como depressor mental. No outro extremo, baixos níveis de cálcio podem provocar a ativação espontânea das fibras nervosas, resultando em tetania, como discutido no Capítulo 79.

**Fósforo.** *O fosfato é o principal ânion do líquido intracelular.* Os fosfatos têm a capacidade de se combinarem reversivelmente com diversas coenzimas e múltiplos outros compostos que são necessários para a operação dos processos metabólicos. Muitas reações importantes dos fosfatos foram catalogadas em outros pontos deste texto, especialmente em relação às funções do trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfocreatinina e assim por diante. Além disso, os ossos contêm tremenda quantidade de fosfato de cálcio, o que é discutido no Capítulo 79.

**Ferro.** A função do ferro no corpo, especialmente em relação à formação da hemoglobina, é abordada no Capítulo 32. *Dois terços do ferro corporal estão sob a forma de hemoglobina,* embora quantidades menores estejam presentes sob outras formas, especialmente no fígado e na medula óssea. Carreadores de elétrons contendo ferro (em especial, os citocromos) são encontrados nas mitocôndrias de todas as células do corpo, sendo essenciais para a maioria das oxidações que ocorrem nas células. Portanto, o ferro é absolutamente essencial tanto para o transporte de oxigênio para os tecidos como para o funcionamento dos sistemas oxidativos, no interior das células teciduais, sem os quais a vida poderia cessar em poucos segundos.

**Oligoelementos Importantes para o Organismo.** Alguns elementos estão presentes no organismo em quantidades tão pequenas que são denominados *oligoelementos.* As quantidades desses elementos nos alimentos, são normalmente diminutas. Porém, sem qualquer um deles, síndrome de deficiência específica, provavelmente se desenvolverá. Três dos mais importantes são o iodo, o zinco e o flúor.

**Iodo.** O oligoelemento mais conhecido é o iodo. Esse elemento é discutido no Capítulo 76, em conexão com a formação e função dos hormônios tireoidianos; como mostrado na Tabela 71-4, todo o corpo contém, em média, apenas, 14 miligramas. O iodo é essencial na formação da *tiroxina* e da *tri-iodotironina,* os dois hormônios tireoidianos que são essenciais para a manutenção do metabolismo normal em todas as células corporais.

**Zinco.** O zinco constitui parte integral de diversas enzimas, das quais uma das mais importantes é a *anidrase carbônica,* presente em concentrações especialmente elevadas nas hemácias. Essa enzima é responsável pela rápida combinação do dióxido de carbono com a água, nas hemácias do sangue capilar periférico e pela rápida liberação de dióxido de carbono, pelo sangue capilar pulmonar para os alvéolos. A anidrase carbônica também está presente em maior grau, na mucosa gastrointestinal, nos túbulos renais e nas células epiteliais de diversas glândulas do corpo. Consequentemente, o zinco em pequenas quantidades, é essencial para a realização de diversas reações relacionadas ao metabolismo do dióxido de carbono.

O zinco também é componente da *desidrogenase lática* sendo, consequentemente, importante para as interconversões entre o ácido pirúvico e o ácido lático. Finalmente, ele é componente de algumas *peptidases,* sendo importante para a digestão proteica no trato gastrointestinal.

**Flúor.** O flúor não parece ser um elemento necessário para o metabolismo, mas a presença de pequena quantidade no organismo, durante o período da vida em que os dentes estão se formando, protege, subsequentemente, contra as cáries. O flúor não deixa os dentes mais fortes, mas tem efeito mal compreendido na supressão do processo cariogênico. Sugeriu-se que o flúor se deposite nos cristais de hidroxiapatita do esmalte dentário, com o qual se combina, bloqueando, por conseguinte, as funções de diversos oligoelementos necessários para a ativação das enzimas bacterianas que causam as cáries. Portanto, quando o flúor está presente, as enzimas permanecem inativas e não provocam as cáries.

A ingestão excessiva de flúor ocasiona a *fluorose,* que se manifesta em sua forma mais branda, por manchas dentárias e, em seu quadro mais grave, por ossos aumentados. Foi postulado que, nessa condição, o flúor se combina com os oligoelementos em algumas enzimas metabólicas, incluindo as fosfatases, de modo que diversos sistemas metabólicos ficam parcialmente inativados. De acordo com essa teoria, os dentes manchados e os ossos aumentados se devem a sistemas enzimáticos anormais nos odontoblastos e nos osteoblastos. Embora os dentes manchados sejam muito resistentes ao desenvolvimento de cáries, sua força estrutural pode estar consideravelmente diminuída pelo processo de manchamento.

## Referências

Bray GA: Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S81, 2008.

Coll AP: Effects of pro-opiomelanocortin (POMC) on food intake and body weight: mechanisms and therapeutic potential?, *Clin Sci (Lond)* 113:171, 2007.

Cone RD: Studies on the physiological functions of the melanocortin system, *Endocr Rev* 27:736, 2006.

da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE: Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin, *Hypertension* 43:1312, 2004.

Davy KP, Hall JE: Obesity and hypertension: two epidemics or one?, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R803, 2004.

Farooqi IS, O'Rahilly S: Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:569, 2008.

Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals, *Nature* 395:763, 1998.

Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294(5):E817, 2008.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity, *Hypertension* 4:625, 2003.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.

Hall JE, Jones DW: What can we do about the "epidemic" of obesity, *Am J Hypertens* 15:657, 2002.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2007.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D, *Physiol Rev* 78:1193, 1998.

Laviano A, Inui A, Marks DL, et al: Neural control of the anorexia-cachexia syndrome, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E1000, 2008.

Lucock M: Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention?, *BMJ* 328:211, 2004.

Marty N, Dallaporta M, Thorens B: Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis, *Physiology (Bethesda)* 22:241, 2007.

Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al: Central nervous system control of food intake and body weight, *Nature* 443:289, 2006.

National Institutes of Health: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*, Bethesda MD, 1998, National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm.

Powers HJ: Riboflavin (vitamin $B_2$) and health, *Am J Clin Nutr* 77:1352, 2003.

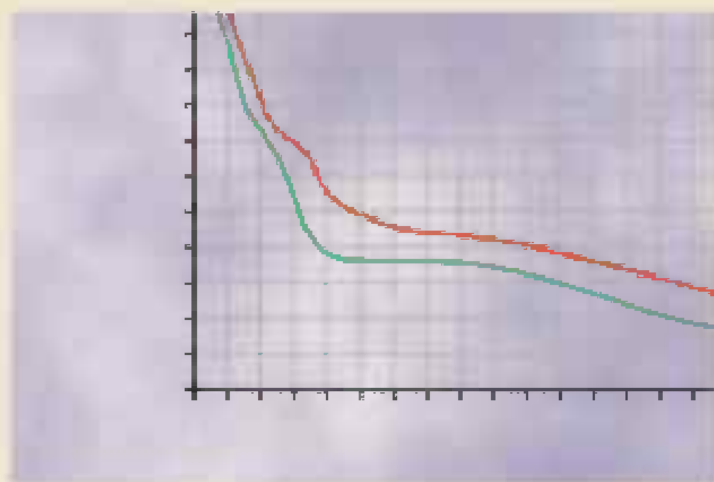
Tallam LS, da Silva AA, Hall JE: Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin, *Hypertension* 48:58, 2006.

Woods SC, D'Alessio DA: Central control of body weight and appetite, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S37, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 72

# Energética Celular e o Metabolismo Basal



## O Trifosfato de Adenosina (ATP) Atua no Metabolismo como "Moeda Metabólica"

Os carboidratos, as gorduras e as proteínas podem ser utilizados pelas células para sintetizar grandes quantidades de trifosfato de adenosina (ATP), que pode ser usado como fonte de energia para quase todas as outras funções celulares. Por esse motivo, o ATP tem sido chamado de "moeda" energética do metabolismo celular. De fato, a transferência de energia, das matérias-primas alimentares para a maioria dos sistemas funcionais celulares, só pode ser feita por meio desse intermediário, o ATP (ou por nucleotídeo semelhante, o trifosfato de guanosina, GTP). Muitos dos atributos do ATP foram apresentados no Capítulo 2.

Atributo do ATP que o torna altamente valioso como moeda energética, é a sua grande quantidade de energia livre (cerca de 7.300 calorias, ou 7,3 Calorias [quilocalorias], por mol em condições-padrão, e de até 12.000 calorias em condições fisiológicas), presente em cada uma das suas ligações de fosfato extremamente energéticas. A quantidade de energia de cada ligação, quando liberada pela decomposição do ATP, é suficiente para fazer com que, praticamente, qualquer etapa de qualquer uma das reações químicas do organismo aconteça, se a transferência adequada de energia for atingida. Algumas reações químicas que exigem a energia do ATP utilizam, somente, poucas centenas das 12.000 calorias disponíveis, e o restante dessa energia se perde sob a forma de calor.

**O ATP É Gerado pela Combustão dos Carboidratos, Gorduras e Proteínas.** Em capítulos anteriores, discutimos a transferência de energia dos diversos alimentos para o ATP. Resumidamente, o ATP é produzido a partir dos seguintes processos:

1. *Combustão dos carboidratos* — principalmente a glicose, mas também, de quantidades menores de outros açúcares, como a frutose. Isso acontece no citoplasma celular, pelo processo anaeróbico da *glicólise* e nas mitocôndrias, por meio do *ciclo aeróbico do ácido cítrico (Krebs)*.
2. *Combustão dos ácidos graxos* nas mitocôndrias celulares por *beta-oxidação*.
3. *Combustão das proteínas*, o que requer hidrólise até seus aminoácidos constitutivos e a sua degradação em compostos intermediários do ciclo do ácido cítrico e então, à acetilcoenzima A e ao dióxido de carbono.

**O ATP Fornece Energia para a Síntese dos Componentes Celulares Mais Importantes.** Dentre os processos intracelulares mais importantes que necessitam da energia do ATP, encontra-se a formação das ligações peptídicas entre os aminoácidos, durante a síntese proteica. As diferentes ligações peptídicas, dependendo de quais tipos de aminoácidos estejam ligados, demandam 500 a 5.000 calorias de energia por mol. Recordemos, da discussão sobre a síntese proteica no Capítulo 3, que quatro ligações de fosfato de alta energia são gastas durante a cascata de reações necessárias para formar cada ligação peptídica. Isso fornece total de 48.000 calorias de energia, o que é muito mais do que as 500 a 5.000 calorias, eventualmente, armazenadas em cada uma das ligações peptídicas.

A energia do ATP também é empregada na síntese de glicose, a partir do ácido lático, e na síntese ácidos graxos, a partir da acetilcoenzima A. Além disso, a energia do ATP é usada na síntese do colesterol, dos fosfolipídios, dos hormônios e quase todas as outras substâncias do corpo. Até a ureia, excretada pelos rins, necessita de ATP para induzir sua formação a partir da amônia. Alguém poderia questionar por que a energia é gasta para formar a ureia, já que ela será, simplesmente, descartada pelo corpo. Todavia, recordando a extrema toxicidade da amônia nos líquidos corporais, poder-se-ia perceber a importância dessa reação que mantém a concentração de amônia nos líquidos corporais em nível baixo.

**O ATP Fornece Energia para a Contração Muscular.** A contração muscular não acontece sem a energia do ATP. A miosina, uma das proteínas contráteis mais importantes das fibras musculares, age como enzima, provocando a quebra do ATP em difosfato de adenosina (ADP), liberando, desse modo, a energia exigida para provocar contração. Quando a contração muscular não está ocorrendo, somente pequena quantidade de ATP é, normalmente, degradada pelos músculos, mas esse uso do ATP pode aumentar por, pelo menos, 150 vezes a do nível de repouso, durante curtas explosões de contração máxima. O mecanismo postulado, pelo qual a energia do ATP é utilizada para provocar a contração muscular, é discutido no Capítulo 6.

**O ATP Fornece Energia para o Transporte Ativo Através da Membrana.** Nos Capítulos 4, 27 e 65 discutiu-se o trans-

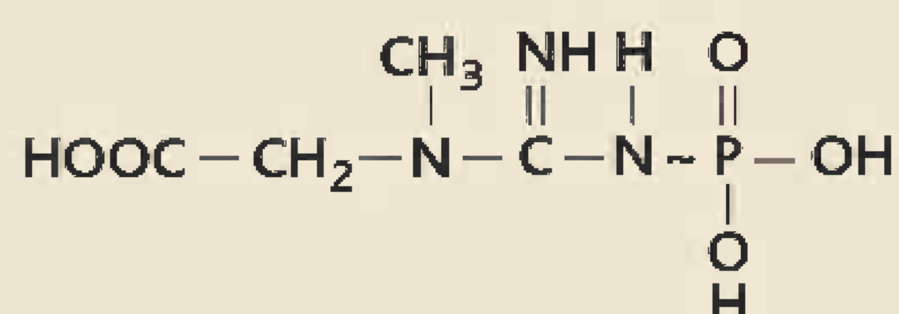
porte ativo dos eletrólitos e dos diversos nutrientes, através das membranas celulares, como também, através dos túbulos renais e do trato gastrointestinal para o sangue. Em cada um desses exemplos, notamos que o transporte ativo da maioria dos eletrólitos e de substâncias como a glicose, os aminoácidos e o acetoacetato pode ocorrer contra um gradiente eletroquímico, embora a difusão natural das substâncias pudesse se dar na direção oposta. A oposição ao gradiente eletroquímico requer energia, fornecida pelo ATP.

**O ATP Fornece Energia para a Secreção Glandular.** Os mesmos princípios se aplicam tanto à secreção glandular, como à absorção de substâncias contra gradientes de concentração, uma vez que a concentração dessas substâncias, à medida que são secretadas pelas células glandulares, demanda energia. Além disso, a energia é necessária para a síntese dos compostos orgânicos a serem secretados.

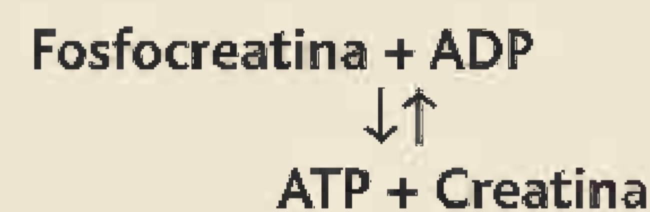
**O ATP Fornece Energia para a Condução Nervosa.** A energia utilizada durante a propagação do impulso nervoso é proveniente do potencial energético armazenado sob a forma de diferenças da concentração de íons através das membranas. Isto é, alta concentração de potássio no interior da fibra e baixa concentração externa constituem tipo de armazenamento energético. Da mesma forma, concentração elevada de sódio do lado externo da membrana e baixa concentração, em sua parte interna, representam outro depósito energético. A energia necessária para a passagem de cada potencial de ação ao longo da membrana da fibra, é oriunda desse estoque energético, com a transferência de pequenas quantidades de potássio para fora e de sódio para dentro da célula, durante cada potencial de ação. Porém, os sistemas de transporte ativo, que recebem energia do ATP, transportam os íons de volta, através da membrana, para as suas posições anteriores.

### A Fosfocreatina Funciona como um Depósito Acessório de Armazenamento Energético e como um "Tampão do ATP"

A despeito da importância soberana do ATP como agente de acoplamento para a transferência energética, essa substância não é o reservatório celular mais abundante de ligações de fosfato de alta energia. A *fosfocreatina,* que também contém ligações fosfáticas de alta energia, é três a oito vezes mais abundante do que o ATP. De igual modo, a ligação de alta energia (~) da fosfocreatina contém cerca de 8.500 calorias por mol em condições padrão, e algo em torno de 13.000 calorias por mol nas condições corporais (37°C e baixas concentrações de reagentes). Isso representa pouco mais do que as 12.000 calorias por mol em cada uma das duas ligações fosfáticas de alta energia do ATP. A fórmula para o fosfato de creatinina é a seguinte:




Ao contrário do ATP, a fosfocreatina não pode agir como agente acoplador direto para a transferência de energia entre os alimentos e os sistemas funcionais celulares, mas pode transferir energia de modo intercambiável com o ATP. Quando quantidades extras de ATP estão disponíveis na célula, grande parte da sua energia é usada para sintetizar fosfocreatina, construindo, assim, esse armazém de energia. Em seguida, quando o ATP começa a ser usado, a energia da fosfocreatina é rapidamente transferida de volta para o ATP e daí, para os sistemas funcionais das células. Essa inter-relação reversível entre o ATP e a fosfocreatina é demonstrada pela seguinte equação:




Observe que o nível energético mais elevado da ligação fosfatídica de alta energia da fosfocreatina (1.000 a 1.500 calorias por mol maior que a do ATP) faz com que a reação entre a fosfocreatina e o ADP ocorra mais rapidamente, em direção à formação de novo ATP, toda vez que a mais leve quantidade de ATP gastar a sua energia em outra parte. Portanto, mesmo o mais discreto uso de ATP pelas células evoca a energia da fosfocreatina para a síntese de novo ATP. Esse efeito mantém a concentração do ATP, quase constantemente em nível alto, desde que ainda reste alguma fosfocreatina. Por essa razão, podemos chamar o sistema ATP-fosfocreatina de sistema "tampão" do ATP. Pode-se, com facilidade, compreender a importância da manutenção da concentração do ATP praticamente constante, uma vez que as intensidades/velocidades de quase todas as reações metabólicas do corpo dependem dessa constância.

### Energia Anaeróbica *versus* Energia Aeróbica

*Energia anaeróbica* define que pode ser obtida dos alimentos, sem utilização simultânea de oxigênio; *energia aeróbica* significa que só pode ser obtida dos alimentos pelo metabolismo oxidativo. Nas discussões dos Capítulos 67 a 69, notamos que tanto os carboidratos quanto as gorduras e as proteínas podem ser oxidados para provocar a síntese de ATP. Porém, *os carboidratos são os únicos alimentos significativos que podem ser usados para fornecer energia, sem a utilização de oxigênio*; essa liberação de energia ocorre durante a quebra glicolítica da glicose ou do glicogênio em ácido pirúvico. Para cada mol de glicose que é quebrado em ácido pirúvico, 2 moles de ATP são formados. Entretanto, quando o glicogênio armazenado na célula é clivado a ácido pirúvico, cada mol de glicose do glicogênio dá origem a 3 moles de ATP. O motivo para essa diferença é que a glicose livre que entra na célula deve ser fosforilada com o uso de 1 mol de ATP, antes que possa começar a ser quebrada; isso não é verdadeiro em relação à glicose derivada do glicogênio, uma vez que ela provém de glicogênio que já está em seu estado fosforilado, sem o gasto adicional de ATP. *Portanto, a melhor fonte de energia, em condições anaeróbicas, é o glicogênio armazenado nas células.*

**Utilização da Energia Anaeróbica durante a Hipoxia.** Um dos principais exemplos de utilização de energia anaeróbica ocorre na hipoxia aguda. Quando a pessoa para de respirar, ainda existe pequena quantidade de oxigênio armazenada nos pulmões e volume adicional estocado na hemoglobina do sangue. Esse oxigênio só é suficiente para manter os processos metabólicos funcionando por cerca de 2 minutos. A continuação da vida, além desse tempo, requer fonte adicional de energia. Ela pode ser obtida por mais ou menos 1 minuto, por meio da glicólise — isto é, o glicogênio celular sendo degradado em ácido pirúvico e este se transformando em ácido lático, que se difunde para fora da célula, como descrito no Capítulo 67.

**A Energia Anaeróbica, Utilizada durante Picos de Atividade Intensa É Principalmente Proveniente da Glicólise.** Os músculos esqueléticos podem realizar proezas extremas de força por poucos segundos, mas são muito menos capazes de fazê-lo durante a atividade prolongada. A maior parte da energia extra, exigida durante esses picos de atividade, não pode vir dos processos oxidativos porque eles são lentos demais em sua resposta. Em vez disso, a energia extra provém de fontes anaeróbicas: (1) o ATP já presente nas células musculares, (2) a fosfocreatina celular e (3) a energia anaeróbica, liberada pela quebra glicolítica do glicogênio em ácido lático.

A quantidade máxima de ATP no músculo é, somente, de cerca de 5 mmol/L de líquido intracelular e essa quantidade pode manter contração muscular máxima por não mais do que cerca de 1 segundo. A quantidade de fosfocreatina, nas células, é de três a oito vezes essa, mas mesmo empregando toda a fosfocreatina, a contração máxima só pode ser mantida por 5 a 10 segundos.

A liberação de energia pela glicólise pode ocorrer muito mais rapidamente do que sua liberação oxidativa. Consequentemente, a maior parte da energia extra, exigida durante a atividade vigorosa, que perdure por mais 5 a 10 segundos, porém, menos do que 1 a 2 minutos, é originada da glicólise anaeróbica. Como consequência, o conteúdo de glicogênio dos músculos, durante os picos de atividade vigorosa é reduzido, enquanto a concentração de ácido lático, no sangue, aumenta. Após o término do exercício, o metabolismo oxidativo é utilizado para reconverter cerca de quatro quintos do ácido lático em glicose; o restante se transforma em ácido pirúvico, sendo degradado e oxidado no ciclo do ácido cítrico. A reconversão da glicose ocorre, em sua maior parte, nos hepatócitos, e a glicose é então transportada pelo sangue de volta aos músculos, onde é armazenada, mais uma vez, sob a forma de glicogênio.

**O Consumo Extra de Oxigênio Compensa o Débito de Oxigênio Após Conclusão de Exercício Vigoroso.** Após período de exercício vigoroso, a pessoa continua a respirar com dificuldade e a consumir grande quantidade de oxigênio por, no mínimo, uns poucos minutos e às vezes, por até 1 hora depois. Esse oxigênio adicional é usado (1) para reconverter o ácido lático que se acumulou durante o exercício, novamente em glicose, (2) para reconverter o monofosfato de adenosina e o ADP em ATP, (3) para reconverter a creatina e o fosfato em fosfocreatina, (4) para restabelecer as concentrações normais de oxigênio ligado à hemoglobina e à mioglobina e (5) para elevar a concentração de oxigênio, nos pulmões, até seu nível normal. Esse consumo extra de oxigênio, após o término do exercício, se denomina saldar o *déficit de oxigênio*.

O princípio do déficit de oxigênio será discutido, mais adiante, no Capítulo 84, em relação à fisiologia dos esportes; a capacidade do indivíduo em fazer um débito de oxigênio é de especial importância em muitos tipos de atletismo.

### Resumo da Utilização de Energia pelas Células

Com base nos últimos capítulos e na discussão precedente, podemos, agora, sintetizar o quadro complexo da utilização global de energia pelas células, como exposto na Figura 72-1. Essa figura mostra a utilização anaeróbica de glicogênio e de glicose para formar ATP e a utilização aeróbica dos compostos derivados de carboidratos, gorduras, proteínas e outras substâncias, para formar ATP adicional. Por sua vez, o ATP se encontra em equilíbrio reversível com a fosfocreatina nas células e, uma vez que estão presentes nas células, quantidades maiores de fosfocreatina do que de ATP, muita da energia armazenada na célula fica nesse armazém energético.

A energia do ATP pode ser usada por diferentes sistemas funcionais celulares para suprir a síntese e o crescimento, a contração muscular, a secreção glandular, a condução do impulso nervoso, a absorção ativa e outras atividades da célula. Se forem necessárias quantidades maiores de energia para as atividades celulares do que as fornecidas pelo metabolismo oxidativo, os depósitos de fosfocreatina serão utilizados em primeiro lugar, seguidos rapidamente pela quebra energética do glicogênio. Consequentemente, o metabolismo oxidativo não pode liberar picos extremos de energia para as células, quase tão rapidamente, quanto podem os processos anaeróbicos, mas em intensidades mais lentas de uso, o processo oxidativo pode continuar, enquanto os estoques energéticos (principalmente, a gordura) existirem.

## Controle da Liberação Energética na Célula

**Controle da Velocidade das Reações Catalisadas por Enzimas.** Antes de discutirmos o controle da liberação de energia pela célula, é necessário que consideremos os prin-

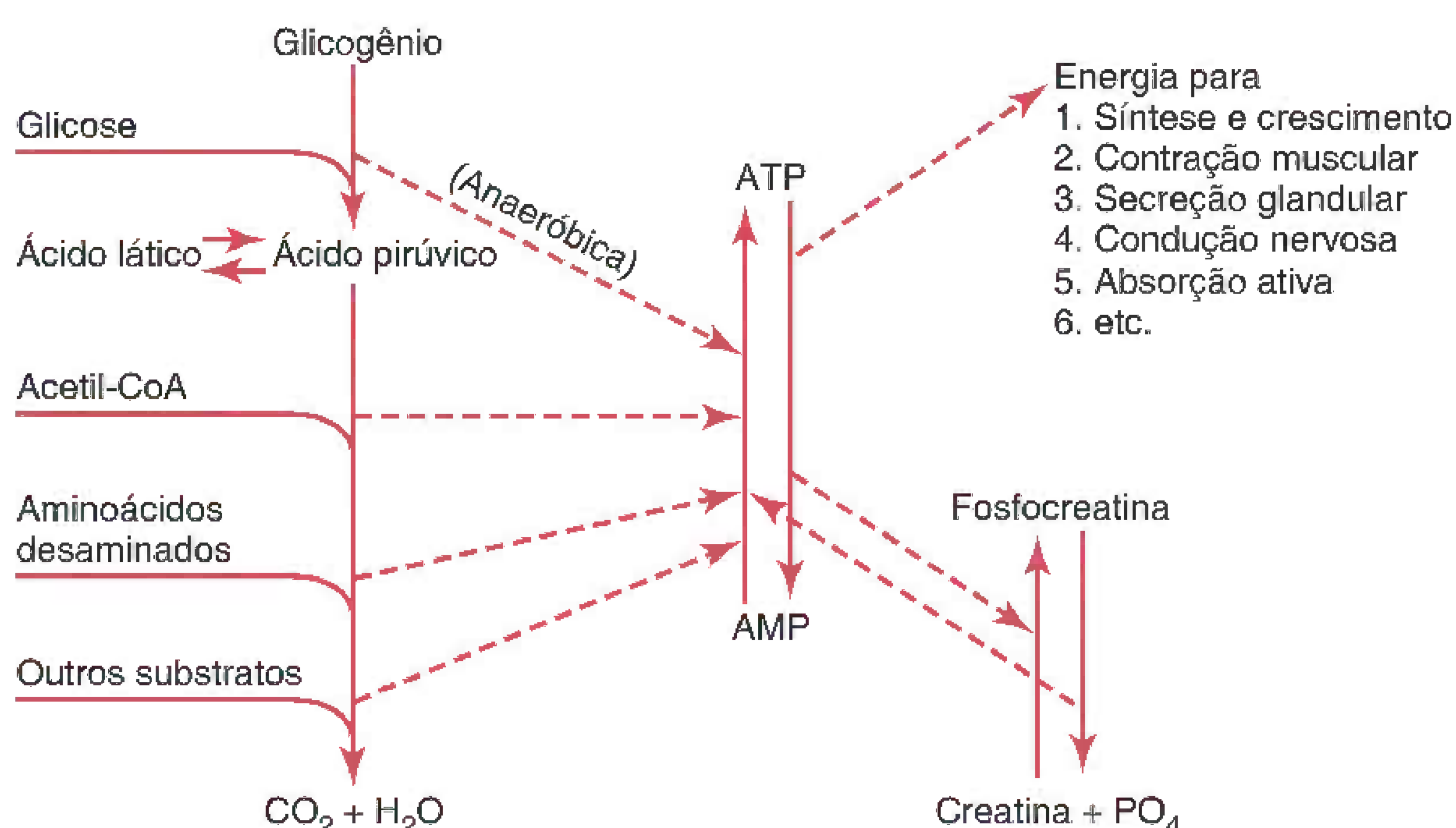



**Figura 72-1** Esquema global da transferência energética dos alimentos para o sistema do ácido adenílico e daí, para os elementos funcionais das células. (Modificada de Soskin S, Levine R: Carbohydrate Metabolism. Chicago: University of Chicago Press, 1946, 1952.)

cípios básicos do *controle da velocidade* das reações químicas catalisadas por enzimas, que são os tipos de reações que ocorrem quase que universalmente, em todo o corpo.

O mecanismo pelo qual a enzima catalisa uma reação química, consiste na enzima, inicialmente, se combinar livremente com um dos substratos da reação. Isso altera, suficientemente, as forças de ligação do substrato, de modo que ele possa reagir com outras substâncias. Portanto, a velocidade global da reação química é determinada, tanto pela concentração da enzima quanto pela concentração do substrato que se liga à enzima. A equação básica é a seguinte:

$$\text{Velocidade da reação} = \frac{K_1 \times [\text{Enzima}] \times [\text{Substrato}]}{K_2 + [\text{Substrato}]}$$

Essa é a chamada *equação de Michaelis-Menten*. A Figura 72-2 demonstra a aplicação dessa equação.

**Papel da Concentração Enzimática na Regulação das Reações Metabólicas.** A Figura 72-2 demonstra que, *quando a concentração do substrato é alta*, como mostrado na metade direita da figura, a velocidade da reação química é quase completamente determinada pela concentração da enzima. Consequentemente, à medida que concentração enzimática aumenta de valor arbitrário de 1 para 2, 4 ou 8, a velocidade da reação aumenta proporcionalmente, como mostrado pelos níveis crescentes das curvas. Por exemplo, quando grande quantidade de glicose chega aos túbulos renais em pessoa com diabetes mellitus — isto é, o substrato glicose encontra-se em grande excesso nos túbulos — aumentos adicionais da glicose tubular têm pouco efeito sobre sua reabsorção, uma vez que as enzimas de transporte se encontram saturadas. Sob essas condições, a velocidade de reabsorção da glicose é limitada pela concentração das enzimas de transporte, nas células tubulares proximais, e não pela concentração da própria glicose.

**Papel da Concentração do Substrato na Regulação das Reações Metabólicas.** Observe também na Figura 72-2, que quando a concentração do substrato fica baixa o suficiente para que apenas pequena porção da enzima seja necessária para a reação, sua velocidade fica diretamente proporcional à concentração do substrato, assim como à concentração enzimática. Esta é a relação observada na absorção de substâncias a partir do trato intestinal e dos túbulos renais, quando as suas concentrações são baixas.

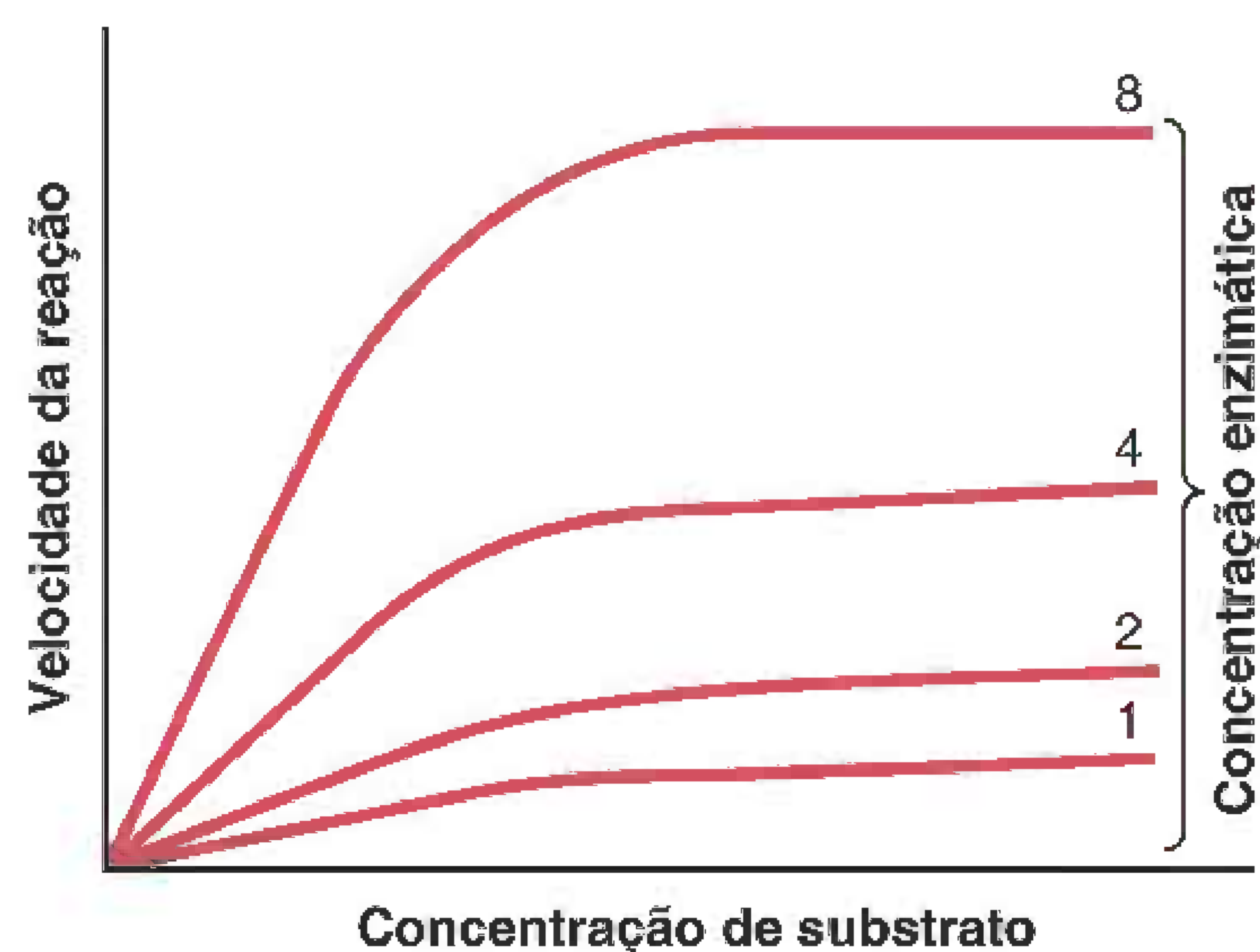



**Figura 72-2** Efeito das concentrações de substrato e enzima sobre a taxa de uma reação catalisadora por enzima.

**Limitação da Velocidade das Reações em Série.** Quase todas as reações químicas do corpo acontecem em série, com o produto de uma reação agindo como substrato para a próxima, e assim por diante. Por conseguinte, a velocidade global de série complexa de reações químicas é determinada, principalmente, pela velocidade da reação na etapa mais lenta da série. Esse é conhecido como *etapa limitante da velocidade* de toda a sequência.

**Concentração do ADP como Fator Controlador da Velocidade de Liberação de Energia.** Em condições de *repouso* a concentração do ADP nas células, é extremamente baixa, de modo que as reações químicas que dependem dele como substrato são muito lentas. Essas reações incluem todas as vias metabólicas oxidativas que liberam energia dos alimentos, bem como, essencialmente, todas as outras vias de liberação de energia pelo organismo. Portanto, o *ADP é importante fator limitante da velocidade* para quase todo o metabolismo energético do corpo.

Quando as células ficam ativas, a despeito do tipo de atividade, o ATP é convertido a ADP, aumentando sua concentração em proporção direta ao grau de atividade da célula. Esse ADP então eleva, automaticamente, as velocidades de todas as reações de liberação metabólica de energia dos alimentos. Portanto, por meio desse simples processo, a quantidade de energia liberada na célula é controlada pelo grau de atividade celular. Na ausência de atividade celular, a liberação de energia cessa, uma vez que o ADP logo se transforma em ATP.

## Metabolismo Corporal Total e a Intensidade do Metabolismo

O *metabolismo* corporal significa, simplesmente, a totalidade das reações químicas em todas as células do organismo e a *intensidade metabólica* é, nas condições normais, expressa em termos da liberação de calor durante as reações químicas.

**Calor É o Produto Final de Quase Toda a Energia Liberada no Corpo.** Nos capítulos precedentes, ao discutirmos muitas das reações metabólicas, observamos que nem toda a energia dos alimentos é transferida para o ATP; em vez disso, grande parte dessa energia se transforma em calor. Em média, 35% da energia dos alimentos se transformam em calor, durante a formação do ATP. Em seguida, ainda mais energia se transforma em calor, à medida que é transferida do ATP para os sistemas funcionais das células, de modo que, mesmo sob condições ideais, não mais do que 27% de toda a energia dos alimentos sejam, finalmente, utilizados pelos sistemas funcionais.

Mesmo quando 27% da energia chegam aos sistemas funcionais das células, a maior parte dessa energia, eventualmente, se transforma em calor. Por exemplo, quando as proteínas são sintetizadas, grandes quantidades de ATP são utilizadas para formar as ligações peptídicas e isso armazena energia nessas ligações. Contudo, também existe renovação proteica contínua — algumas proteínas sendo degradadas enquanto outras estão sendo formadas. Quando as proteínas são degradadas, a energia armazenada nas ligações peptídicas é liberada no corpo, sob a forma de calor.

Outro exemplo é a energia usada na atividade muscular. Grande parte dessa energia, simplesmente, é usada para ven-

cer a viscosidade dos próprios músculos ou dos tecidos, para que os membros possam se mover. Esse movimento viscoso causa fricção nos tecidos, o que gera calor.

Considere, igualmente, a energia despendida pelo coração no bombeamento de sangue. O sangue distende o sistema arterial e a própria distensão representa reservatório de energia potencial. À medida que o sangue flui pelos vasos periféricos, a fricção das diferentes camadas do sangue, fluindo umas sobre as outras, e a fricção do sangue contra as paredes dos vasos, transformam toda essa energia em calor.

Essencialmente, toda a energia despendida pelo corpo é, eventualmente, convertida em calor. A única exceção significativa ocorre quando os músculos são usados para realizar alguma forma de trabalho exterior ao corpo. Por exemplo, quando os músculos elevam um objeto a certa altura ou impelem o corpo degraus acima, um tipo de energia potencial é gerado pela elevação da massa contra a gravidade. Mas quando o gasto externo de energia não está ocorrendo, toda a energia liberada pelos processos metabólicos, eventualmente, se transforma em calor corporal.

**Caloria.** Para discutirmos o metabolismo do organismo e outros tópicos em termos quantitativos, é necessário usar alguma unidade para expressar a quantidade de energia liberada dos diferentes alimentos ou despendida pelos diversos processos funcionais do organismo. Mais frequentemente, a *Caloria* é a unidade usada para esse propósito. Lembraremos que 1 *caloria* — grafada com "c" minúsculo e, muitas vezes, denominada *caloria-grama* — é a quantidade de calor necessária para elevar a temperatura de 1 grama de água por 1°C. A caloria é unidade muito pequena, quando nos referimos à energia corporal. Consequentemente, a Caloria — às vezes, grafada com "C" maiúsculo e, muitas vezes, denominada *quilocaloria*, que equivale a 1.000 calorias — é a unidade ordinariamente usada no metabolismo energético.

### Aferição do Metabolismo Total do Corpo

**A Calorimetria Direta Mede o Calor Liberado pelo Corpo.** Uma vez que o indivíduo, normalmente, não se encontra realizando qualquer trabalho externo, o metabolismo corporal total pode ser determinado, simplesmente, medindo-se a quantidade total de calor liberado do corpo, em dado momento.

Na determinação do metabolismo pela calorimetria direta, deve-se medir a quantidade de calor liberado do corpo em grande *calorímetro*, especialmente construído para isso. O indivíduo é colocado em câmara de ar tão bem isolada que nenhum calor possa passar pelas suas paredes. O calor formado pelo corpo do indivíduo aquece o ar da câmara. Todavia, a temperatura do ar no interior da câmara, é mantida em valor constante, forçando-se o ar a passar através de tubos imersos em banho de água fria. O calor ganho pelo banho de água que pode ser medida com termômetro preciso, é igual ao calor que é liberado pelo corpo do indivíduo.

A calorimetria direta é fisicamente difícil de realizar, sendo somente utilizada para fins de pesquisa.

**Calorimetria Indireta — "Energia Equivalente" do Oxigênio.** Uma vez que mais de 95% da energia despendida pelo corpo são derivados das reações do oxigênio com os diferentes alimentos, o metabolismo total do corpo também pode ser calculado, com alto grau de precisão, a partir da utilização de oxigênio. Quando 1 litro de oxigênio é metabolizado com glicose, 5,01 Calorias de energia são liberadas; quando metabolizado com amido, 5,06 Calorias são liberadas; com a gordura, 4,70 Calorias; e com as proteínas, 4,60 Calorias.

Utilizando estes números, é impressionante como são quase equivalentes as quantidades de energia liberadas por litro de oxigênio, a despeito do tipo de alimento que está sendo metabolizado. Com dieta comum, a *quantidade de energia liberada por litro de oxigênio usado pelo corpo é, em média, de 4,825 Calorias.* Isso é conhecido como *equivalente de energia* do oxigênio. Utilizando esse equivalente de energia, podemos calcular, com alto grau de precisão, o calor liberado pelo corpo a partir da quantidade de oxigênio utilizada em dado período de tempo.

Se o indivíduo metabolizar apenas carboidratos, durante o período de determinação do metabolismo, a quantidade calculada de energia liberada, com base no valor médio do equivalente de energia do oxigênio (4,825 Calorias/L), poderia ser não mais do que, aproximadamente, 4%. Ao contrário, se a pessoa obtiver a maior parte de sua energia das gorduras, o valor calculado será maior do que esses 4%.

## Metabolismo Energético — Fatores Que Influenciam o Débito Energético

Como discutido no Capítulo 71, a ingestão energética contrabalança o débito de energia nos adultos sadios, que conservam peso corporal estável. Com dieta norte-americana comum, cerca de 45% da ingestão energética diária são provenientes dos carboidratos, 40% das gorduras e 15% das proteínas. O débito energético também pode ser dividido em diversos componentes mensuráveis, incluindo a energia utilizada para (1) realizar as funções metabólicas essenciais do corpo (o metabolismo "basal"); (2) executar diversas atividades físicas; (3) digerir, absorver e processar os alimentos; e (4) manter a temperatura corporal.

### Necessidades Energéticas Globais para as Atividades Diárias

Homem mediano, que pese 70 quilogramas e que passe o dia inteiro deitado na cama, utiliza cerca de 1.650 Calorias de energia. O processo de ingerir e digerir o alimento eleva a quantidade de energia utilizada a cada dia por 200 Calorias adicionais ou mais, de modo que esse mesmo homem, deitado na cama e ingerindo dieta razoável, exigirá ingesta dietética de cerca de 1.850 Calorias por dia. Se permanecer o dia todo sentado em uma cadeira, sem se exercitar, sua necessidade energética total atingirá de 2.000 a 2.250 Calorias. Portanto, a demanda energética diária para homem muito sedentário, desempenhando somente as tarefas essenciais é de, aproximadamente, 2.000 Calorias.

A quantidade de energia utilizada para realizar as atividades físicas diárias, normalmente, é de cerca de 25% do gasto energético total, podendo variar de forma acentuada, nos diferentes indivíduos, dependendo do tipo e da quantidade de atividade física. Por exemplo, subir escadas exige cerca de 17 vezes mais energia do que adormecer deitado na cama. Em geral, ao longo de período de 24 horas, a pessoa que realize trabalho pesado pode atingir intensidade máxima de utilização de energia da ordem de 6.000 a 7.000 Calorias, ou tanto quanto 3,5 vezes a energia utilizada em condições de nenhuma atividade física.

**Metabolismo Basal (MB) — O Gasto Energético Mínimo para a Existência do Corpo**

Mesmo quando a pessoa se encontra em completo repouso, energia considerável é requerida para a realização de todas as reações químicas do corpo. Esse nível mínimo de energia necessária para a existência, é conhecido como *metabolismo basal* (MB), sendo responsável por cerca de 50% a 70% de todo o gasto energético diário, na maioria dos indivíduos sedentários (Fig. 72-3).

Uma vez que o nível de atividade física é muito variável entre as diferentes pessoas, a determinação do MB representa meio útil de comparação entre o metabolismo de uma pessoa e a de outra. O método usual de aferição do MB consiste em medir a utilização de oxigênio ao longo de período de tempo sob as seguintes condições:

1. O indivíduo não deve ter ingerido alimentos por pelo menos, 12 horas.
2. O MB é determinado após noite de sono tranquilo.
3. Nenhuma atividade enérgica é realizada por, pelo menos, 1 hora antes do teste.
4. Todos os fatores físicos e psíquicos, que provoquem excitação, devem ser eliminados.
5. A temperatura do ar deve ser confortável, situando-se entre 20 e 26,5°C.
6. Nenhuma atividade física é permitida durante o teste.

O MB normalmente varia entre 65 e 70 Calorias, em média por hora, em homem com peso médio de 70 quilogramas. Embora a maior parte do MB seja atribuível à atividade essencial do sistema nervoso central, coração, rins e outros órgãos, as *variações* do MB entre as diferentes pessoas se relacionam, principalmente, às diferenças da quantidade de músculo esquelético e ao tamanho corporal.

O músculo esquelético, mesmo em condições de repouso, é responsável por 20% a 30% do MB. Por este motivo, o MB normalmente é corrigido em função das diferenças do tamanho corporal, expressas como Calorias por hora por metro quadrado de área de superfície corporal, calculada a partir do peso e da altura. Os valores médios para homens e mulheres, em diferentes idades, estão expostos na Figura 72-4.

Grande parte da redução do MB, com o avanço da idade, é provavelmente devido à perda de massa muscular e à sua substituição por tecido adiposo, que apresenta uma intensidade metabólica mais baixa. De igual modo, os MBs um pouco mais baixos entre as mulheres, se comparadas às dos homens, são devidos, em parte, a seu menor percentual de massa muscular e à maior porcentagem de tecido adiposo. Porém, existem outros fatores que podem influenciar o MB, como discutiremos em seguida.

**O Hormônio Tireoidiano Aumenta a Taxa Metabólica.** Quando a glândula tireoide secreta quantidade máxima de tiroxina, o metabolismo aumenta em 50% a 100% acima do normal. Inversamente, a perda completa da secreção tireoidiana reduz o metabolismo por 40% a 60% do normal. Como discutido no Capítulo 76, a tiroxina eleva a intensidade das reações químicas de muitas células no corpo, aumentando, por conseguinte, o metabolismo. A adaptação da glândula tireoide — com secreção aumentada nos climas frios e diminuída nos quentes — contribui para as diferenças do MB entre as pessoas que vivem em zonas geográficas diferentes; por exemplo, os que vivem nas regiões árticas têm MBs 10% a 20% mais elevado do que as pessoas que habitam as regiões tropicais.

**O Hormônio Masculino Eleva o Metabolismo.** O hormônio sexual masculino, a testosterona, pode aumentar o metabolismo por cerca de 10% a 15%. Os hormônios sexuais femininos podem elevar um pouco o MB, mas em geral, não o bastante para que esse aumento seja significativo. Grande parte do efeito do hormônio sexual masculino se relaciona a seu efeito anabólico de aumento da massa muscular esquelética.

**O Hormônio do Crescimento Aumenta o Metabolismo.** O hormônio do crescimento pode aumentar o metabolismo por estimular o metabolismo celular, ao aumentar a massa muscular. Nos adultos com deficiência de hormônio do crescimento, a terapia de reposição com hormônio do crescimento recombinante, aumenta o metabolismo por cerca de 20%.

**A Febre Eleva o Metabolismo.** A febre, não importando sua causa, aumenta as reações químicas corporais em cerca de 120%, em média, para cada 10°C de elevação da temperatura. Isso é discutido, em maiores detalhes, no Capítulo 73.

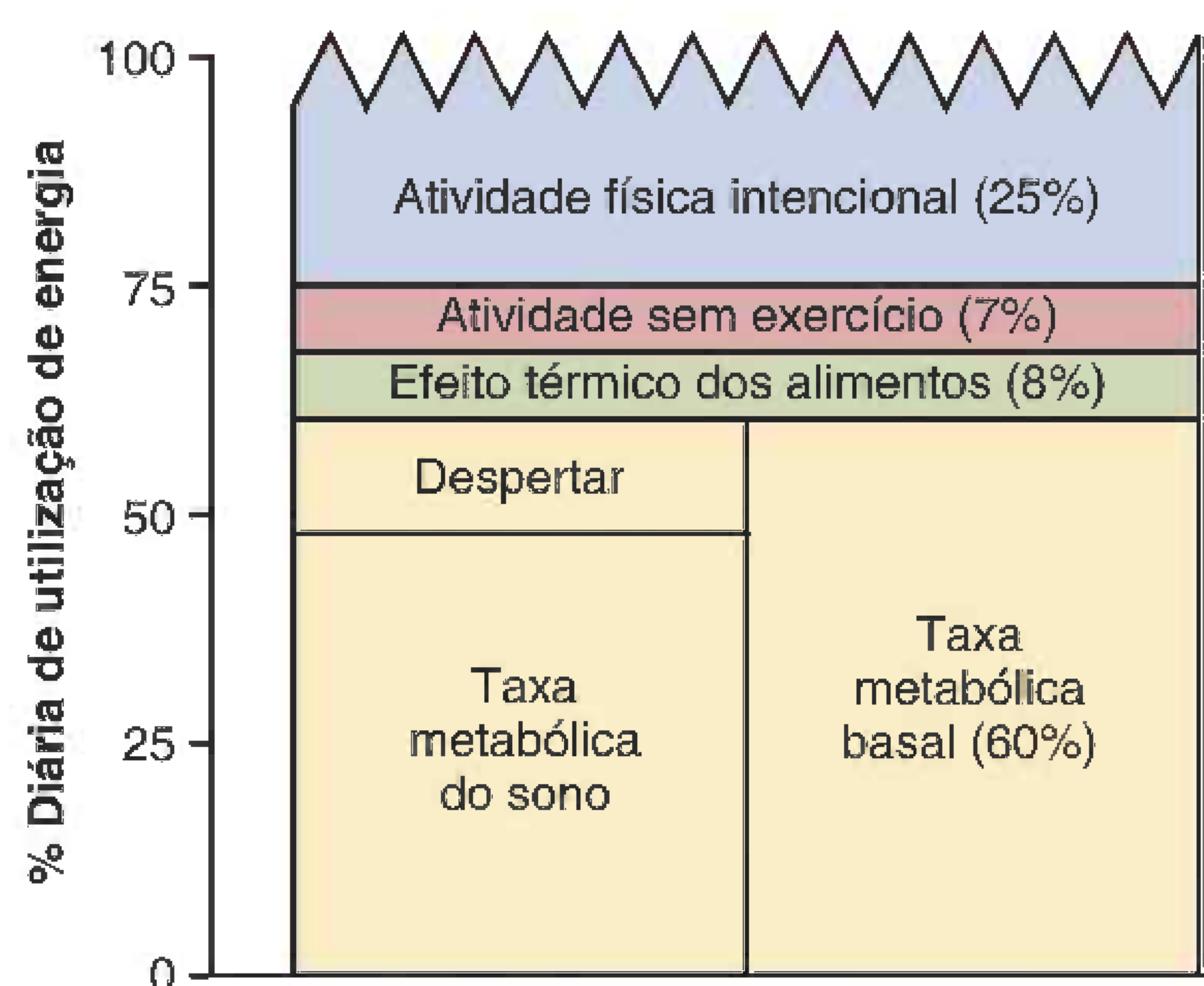



**Figura 72-3** Componentes do gasto energético.

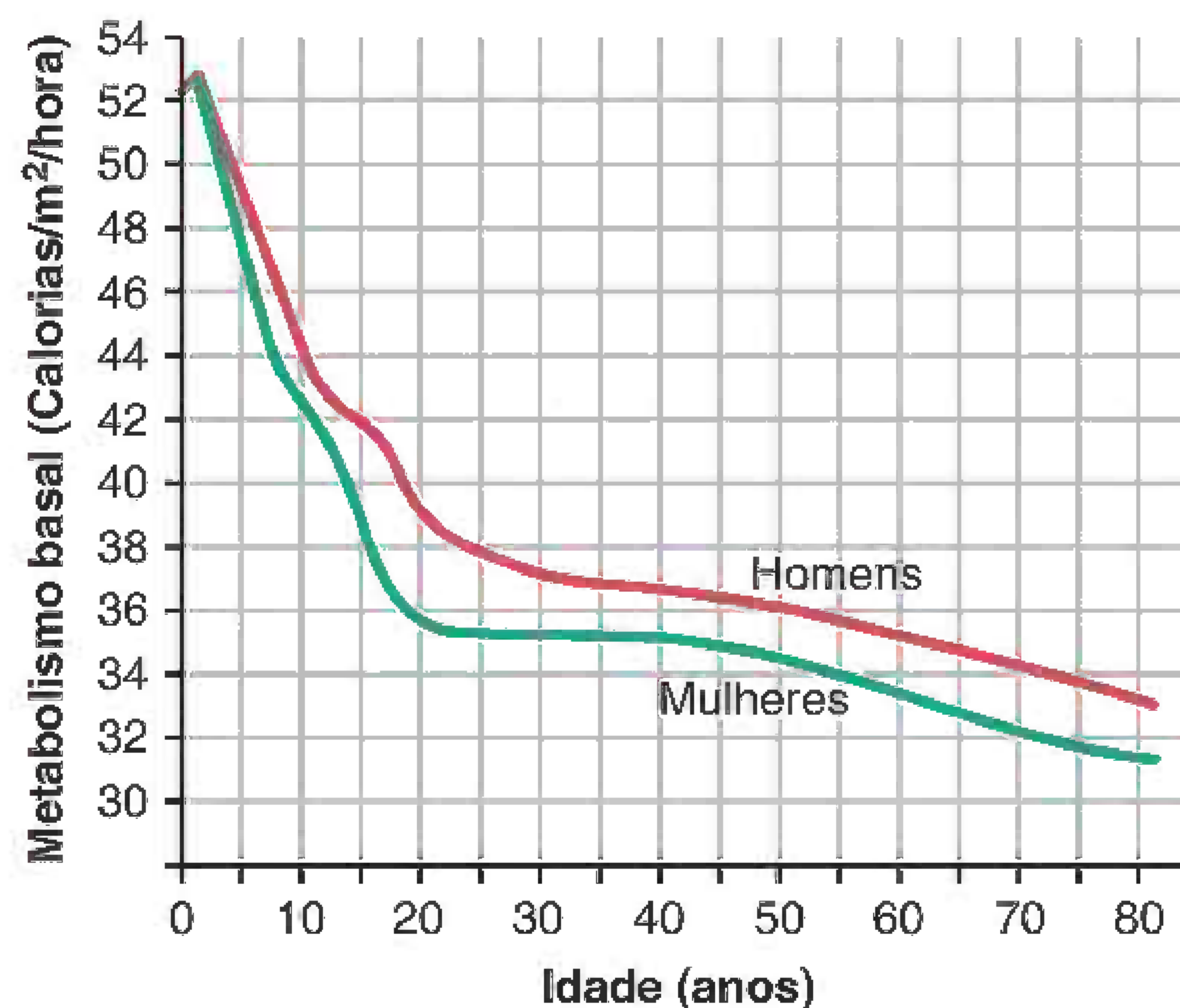



**Figura 72-4** Taxas metabólicas basais normais por sexo nas diferentes idades.

**O Sono Diminui o Metabolismo.** O metabolismo cai em 10% a 15% abaixo dos níveis normais durante o sono. Essa queda se deve a dois fatores principais: (1) redução do tônus da musculatura esquelética, durante o sono e (2) diminuição da atividade do sistema nervoso central.

**A Desnutrição Reduz o Metabolismo.** A desnutrição prolongada pode reduzir o metabolismo por 20% a 30%, presumivelmente, devido à pequena quantidade de substâncias alimentares nas células. Nos estágios finais de diversas condições patológicas, a inanição que acompanha a doença provoca acentuada redução do metabolismo, até o ponto em que a temperatura corporal pode cair vários graus, imediatamente antes do óbito.

### Energia Usada nas Atividades Físicas

O fator que aumenta mais dramaticamente o metabolismo é o exercício intenso. Pequenos picos de contração muscular máxima em um só músculo podem liberar, por poucos segundos, até 100 vezes sua quantidade normal de calor de repouso. Em todo o corpo, o exercício muscular máximo pode aumentar a produção global de calor corporal, por poucos segundos, por cerca de 50 vezes o normal, ou algo em torno de 20 vezes o normal para exercício constante em indivíduo bem treinado.

A Tabela 72-1 mostra o gasto energético durante os diferentes tipos de atividade física para homem de 70 quilogramas. Devido à grande variação da quantidade de atividade física entre os indivíduos, esse componente do gasto energético constitui o principal motivo para as diferenças da ingestão calórica, necessárias à manutenção do balanço energético. Todavia, nos países industrializados, em que a oferta de alimentos é abundante, como nos Estados Unidos, a ingestão calórica, periodicamente, excede o gasto energético e esse excesso de energia é armazenado principalmente como gordura. Isso realça a importância da manutenção de patamar individual de atividade física, a fim de prevenir o excesso de armazenamento gorduroso e a obesidade.

Mesmo nos indivíduos sedentários que executam pouco ou nenhum exercício diário ou atividade física, quantidade significativa de energia é despendida na atividade física espontânea, necessária à manutenção do tônus muscular, da postura corporal e de outras atividades que não constituem exercícios, tais como "ficar preocupado". Em conjunto, essas atividades, que não constituem exercícios, são responsáveis por cerca de 7% do gasto energético diário da pessoa.

**Tabela 72-1** Gasto Energético durante os Diferentes Tipos de Atividade para Homem de 70 kg

| Tipo de Atividade | Calorias por Hora |
|---|---|
| Dormindo | 65 |
| Acordado, permanecendo deitado | 77 |
| Sentado em repouso | 100 |
| De pé, relaxado | 105 |
| Vestir-se e despir-se | 118 |
| Datilografar rapidamente | 140 |
| Caminhar vagarosamente (3,2 quilômetros por hora) | 200 |
| Carpintaria, metalurgia, pintura industrial | 240 |
| Serrar madeira | 480 |
| Nadar | 500 |
| Correr (8 quilômetros por hora) | 570 |
| Subir escadas rapidamente | 1.100 |

Extraído de dados compilados pelo Prof. M.S. Rose.

### Energia Utilizada no Processamento dos Alimentos — Efeito Termogênico dos Alimentos

Após a ingestão de refeição, o metabolismo aumenta como resultado das diferentes reações químicas associadas à digestão, absorção e armazenamento dos alimentos no corpo. Isso é conhecido como o *efeito termogênico dos alimentos*, devido ao fato de que esses processos exigem energia e geram calor.

Após refeição que contenha grande quantidade de carboidratos ou gorduras, o metabolismo, normalmente, aumenta por cerca de 4%. Contudo, após refeição rica em proteínas, o metabolismo, normalmente, começa a se elevar dentro de 1 hora, alcançando máximo de 30% acima do normal e assim permanecendo por 3 a 12 horas. Esse efeito das proteínas sobre o metabolismo é conhecido como *ação dinâmica específica das proteínas*. O efeito termogênico dos alimentos é responsável por 8% do gasto energético diário, na maioria das pessoas.

### Energia Utilizada na Termogênese não Provocada por Calafrios — Papel da Estimulação Simpática

Embora a atividade física e o efeito termogênico dos alimentos provoquem a liberação de calor, esses mecanismos não têm como objetivo, primariamente, a regulação da temperatura corporal. Os calafrios representam meio regulado de produção de calor, pelo aumento da atividade muscular, em resposta ao estresse do frio, como discutido no Capítulo 73. Outro mecanismo, a *termogênese não provocada por calafrios*, também pode produzir calor, em resposta ao estresse do frio. Esse tipo de termogênese é estimulado pela ativação do sistema nervoso simpático, que libera norepinefrina e epinefrina que, por sua vez, aumentam a atividade metabólica e a geração de calor.

Em certos tipos de tecido adiposo, conhecidos como *gordura marrom*, a estimulação nervosa simpática provoca a liberação de grande quantidade de calor. Esse tipo de gordura contém grande número de mitocôndrias e pequenos glóbulos de gordura, em vez de um só e grande glóbulo. Nessas células, o processo de fosforilação oxidativa mitocondrial é, em grande parte, "desacoplado". Isto é, quando as células são estimuladas pelos nervos simpáticos, as mitocôndrias produzem grande quantidade de calor, mas quase nenhum ATP, de modo que quase toda a energia oxidativa liberada se transforma imediatamente em calor.

O neonato tem número considerável de células gordurosas marrons e a estimulação simpática máxima pode aumentar o metabolismo da criança por mais de 100%. A magnitude desse tipo de termogênese, no ser humano adulto que, virtualmente, não tem qualquer gordura marrom, provavelmente

é menor que 15%, embora isso possa aumentar, significativamente, após a adaptação ao frio.

A termogênese não provocada por calafrios também pode servir como tampão contra a obesidade. Estudos recentes indicam que a atividade do sistema nervoso simpático está aumentada nas pessoas obesas que apresentam excesso persistente de ingesta calórica. O mecanismo responsável pela ativação simpática entre os obesos, é incerto, mas pode ser parcialmente mediado pelos efeitos do aumento da leptina, que ativa os neurônios da pró-opiomelanocortina no hipotálamo. A estimulação simpática pelo aumento da termogênese, ajuda a limitar o excesso de ganho ponderal.

## Referências


Argyropoulos G, Harper ME: Uncoupling proteins and thermoregulation, *J Appl Physiol* 92:2187, 2002.

Cahill GF Jr: Fuel metabolism in starvation, *Annu Rev Nutr* 26:1, 2006.

Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol Rev* 84:277, 2004.

Harper ME, Green K, Brand MD: The efficiency of cellular energy transduction and its implications for obesity, *Annu Rev Nutr* 28:13, 2008.

Harper ME, Seifert EL: Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics, *Thyroid* 18:145, 2008.

Kim B: Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate, *Thyroid* 18:141, 2008.

Levine JA: Measurement of energy expenditure, *Public Health Nutr* 8:1123, 2005.

Levine JA, Vander Weg MW, Hill JO, Klesges RC: Non-exercise activity thermogenesis: the crouching tiger, hidden dragon of societal weight gain, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:729, 2006.

Lowell BB, Bachman ES: Beta-adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity, *J Biol Chem* 278:29385, 2003.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals, *Exp Physiol* 93:773, 2008.

Murphy E, Steenbergen C: Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury, *Physiol Rev* 88:581, 2008.

National Institutes of Health: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*, Bethesda, MD, 1998, National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm.

Saks V, Favier R, Guzun R, Schlattner U, Wallimann T: Molecular system bioenergetics: regulation of substrate supply in response to heart energy demands, *J Physiol* 15:577, 769, 2006.

Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation, *Physiol Rev* 86:435, 2006.

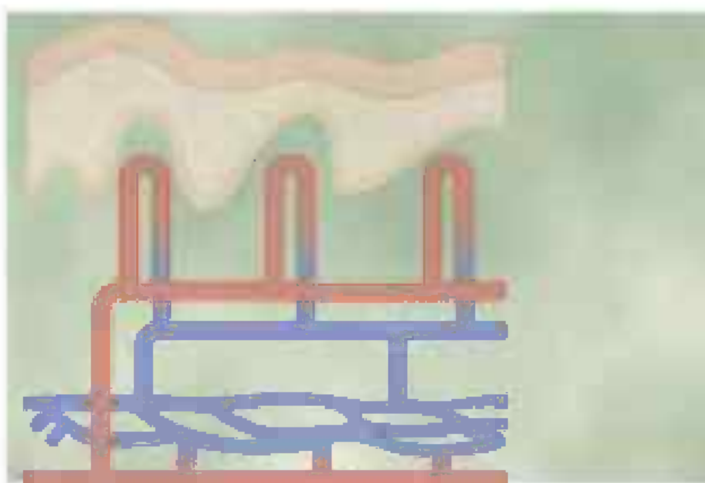
van Baak MA: Meal-induced activation of the sympathetic nervous system and its cardiovascular and thermogenic effects in man, *Physiol Behav* 94:178, 2008.

Westerterp KR: Limits to sustainable human metabolic rate, *J Exp Biol* 204:3183, 2001.

Westerterp KR: Impacts of vigorous and non-vigorous activity on daily energy expenditure, *Proc Nutr Soc* 62:645, 2003..

CAPÍTULO 73

# Temperatura Corporal, Regulação da Temperatura e Febre



## Temperaturas Corporais Normais

**Temperatura Corporal Central e Temperatura Cutânea.** A temperatura dos tecidos profundos do corpo — o "centro" do corpo — permanece em níveis bastante constantes, dentro de ±1°F (±0,6°C), dia após dia, exceto quando a pessoa desenvolve doença febril. Na verdade, a pessoa nua pode ser exposta a temperaturas que variam de 13 a 60°C, no ar *seco*, e ainda manter sua temperatura central quase constante. Os mecanismos para a regulação da temperatura corporal representam belo sistema planejado de controle. Neste capítulo, discutimos esse sistema e como ele opera na saúde e na doença.

A *temperatura da pele*, em contraste com a *temperatura central*, se eleva e diminui de acordo com a temperatura a seu redor. A temperatura da pele é importante quando nos referimos à capacidade de a pessoa perder calor para o ambiente.

**Temperatura Central Normal.** Nenhuma temperatura central pode ser considerada normal, pois as medidas feitas em várias pessoas saudáveis demonstraram *variação* das temperaturas normais aferidas na boca, como mostrado na Figura 73-1, de menos de 97°F (36°C) até temperaturas superiores a 99,5°F (37,5°C). A temperatura central média normal, em geral, é considerada como entre 36,5 e 37°C, quando medida por via oral e, aproximadamente, 0,6°C mais alta, quando medida por via retal.

A temperatura corporal se eleva durante o exercício e varia com as temperaturas extremas do ambiente porque os mecanismos regulatórios da temperatura não são perfeitos. Quando calor excessivo é produzido no corpo pelo exercício vigoroso, a temperatura pode se elevar, temporariamente, para até 38,3 a 40°C. De forma inversa, quando o corpo é exposto a frio extremo, a temperatura, em geral, pode cair até valores abaixo de 36,6°C.

## A Temperatura Corporal É Controlada pelo Balanço Entre a Produção e a Perda de Calor

Quando a intensidade/velocidade da produção de calor no corpo é superior à da perda de calor, o calor se acumula no corpo e a temperatura corporal se eleva. Inversamente, quando a perda de calor é maior, tanto o calor corporal como a temperatura corporal diminuem. Grande parte do restante deste capítulo trata desse balanço entre a produção e a perda de calor, além dos mecanismos por meio dos quais o corpo controla cada um deles.

### Produção de Calor

A produção de calor é um dos principais produtos finais do metabolismo. No Capítulo 72, que resume a energética corporal, discutimos os diferentes fatores que determinam a produção de calor, chamada de *metabolismo do organismo*. Os fatores envolvidos mais importantes são novamente listados aqui: (1) intensidade do metabolismo basal de todas as células do corpo; (2) intensidade extra do metabolismo causada pela atividade muscular, incluindo as contrações musculares, causadas pelo calafrio; (3) metabolismo extra causado pelo efeito da tiroxina (e, em menor grau, por outros hormônios, como

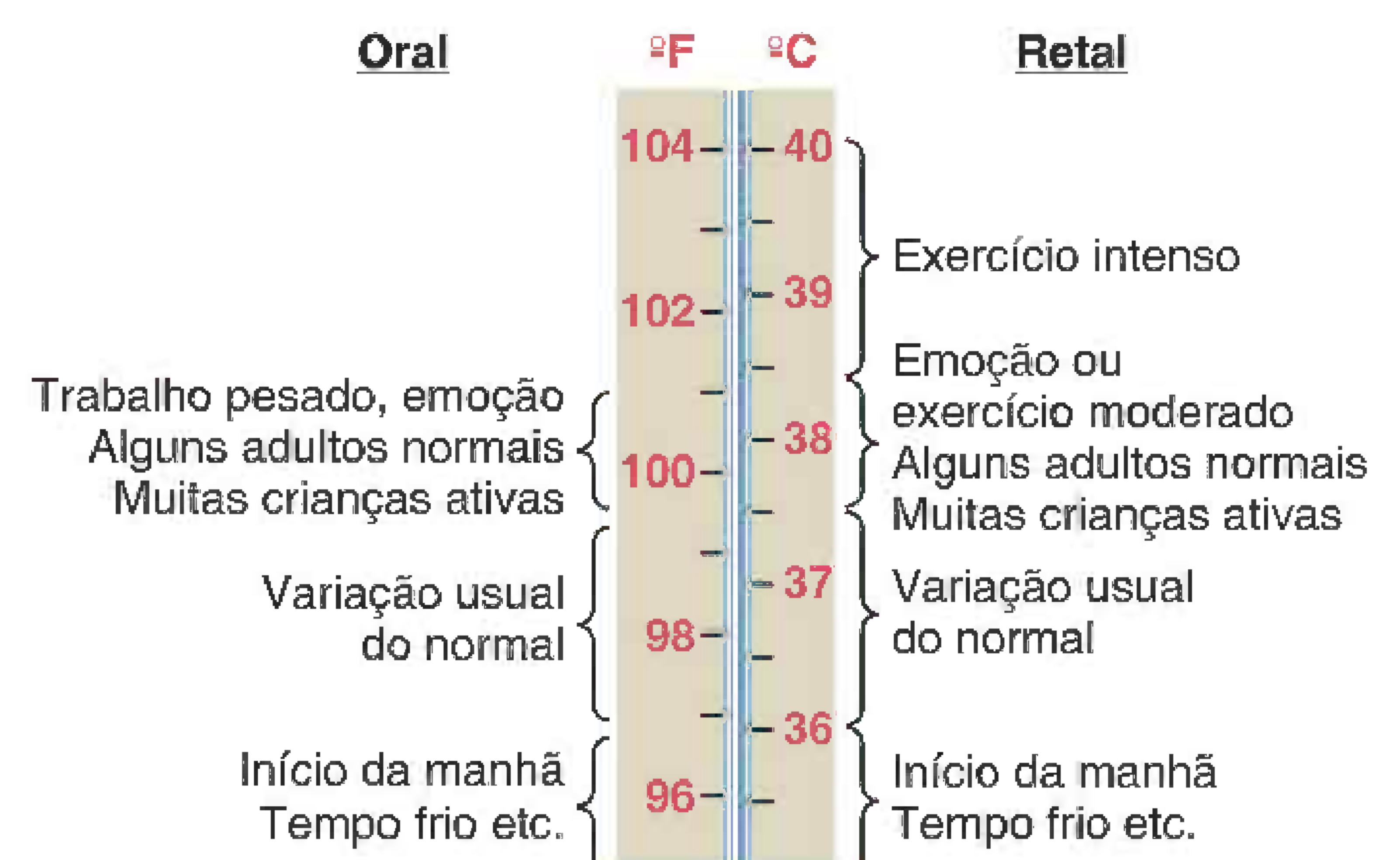



**Figura 73-1** Variação estimada da temperatura "central" em uma pessoa normal. (Redesenhada de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948.)

o hormônio do crescimento e a testosterona) sobre as células; (4) metabolismo extra causado pelo efeito da epinefrina, norepinefrina e pela estimulação simpática sobre as células; (5) metabolismo extra causado pelo próprio aumento da atividade química das células, em especial, quando a temperatura da célula se eleva; e (6) metabolismo extra necessário para digestão, absorção e armazenagem de alimentos (efeito termogênico dos alimentos).

## Perda de Calor

Grande parte do calor produzido pelo corpo é gerada nos órgãos profundos, especialmente no fígado, no cérebro e no coração, e nos músculos esqueléticos durante o exercício. A seguir, esse calor é transferido dos órgãos e tecidos profundos para a pele, onde ele é perdido para o ar e para o meio ambiente. Portanto, a velocidade da perda de calor é determinada, quase completamente, por dois fatores: (1) a velocidade de condução do calor de onde ele é produzido, no centro do corpo até a pele e (2) a velocidade de transferência do calor entre a pele e o meio ambiente. Começaremos discutindo o sistema que isola a região central do corpo da superfície da pele.

### Sistema de Isolamento do Corpo

A pele, os tecidos subcutâneos e, em especial, o tecido adiposo, atuam em conjunto como isolantes do corpo. O tecido adiposo é importante porque conduz apenas *um terço* do calor conduzido pelos outros tecidos. Quando sangue não flui dos órgãos internos aquecidos para a pele, as propriedades isolantes do corpo do homem normal são, aproximadamente, iguais a três quartos das propriedades isolantes de um terno. Nas mulheres, esse isolamento é ainda melhor.

O isolamento debaixo da pele é meio eficiente de manter a temperatura central interna normal, mesmo que a temperatura da pele se aproxime da temperatura do ambiente.

### O Fluxo Sanguíneo do Centro do Corpo para a Pele É Responsável pela Transferência de Calor

Vasos sanguíneos estão profusamente distribuídos por baixo da pele. Especialmente importante é o plexo venoso contínuo, suprido pelo influxo de sangue dos capilares da pele, mostrado na Figura 73-2. Nas áreas mais expostas do corpo — mãos, pés e orelhas — o sangue também é suprido por *anastomoses arteriovenosas.*

A velocidade do fluxo sanguíneo no plexo venoso da pele pode variar imensamente — de valores próximos a zero, até cerca de 30% do débito cardíaco. A alta velocidade do fluxo na pele faz com que o calor seja conduzido do centro do corpo para a pele com grande eficiência, enquanto a redução da velocidade do fluxo para a pele pode diminuir a condução do calor do centro do corpo até valores bastante baixos.

A Figura 73-3 mostra quantitativamente o efeito da temperatura do ar ambiente sobre a condutância do calor do centro para a superfície da pele e depois, a condutância para o ar, demonstrando aumento de, aproximadamente, oito vezes na condutância do calor entre o estado com vasoconstrição total e o estado de vasodilatação total.

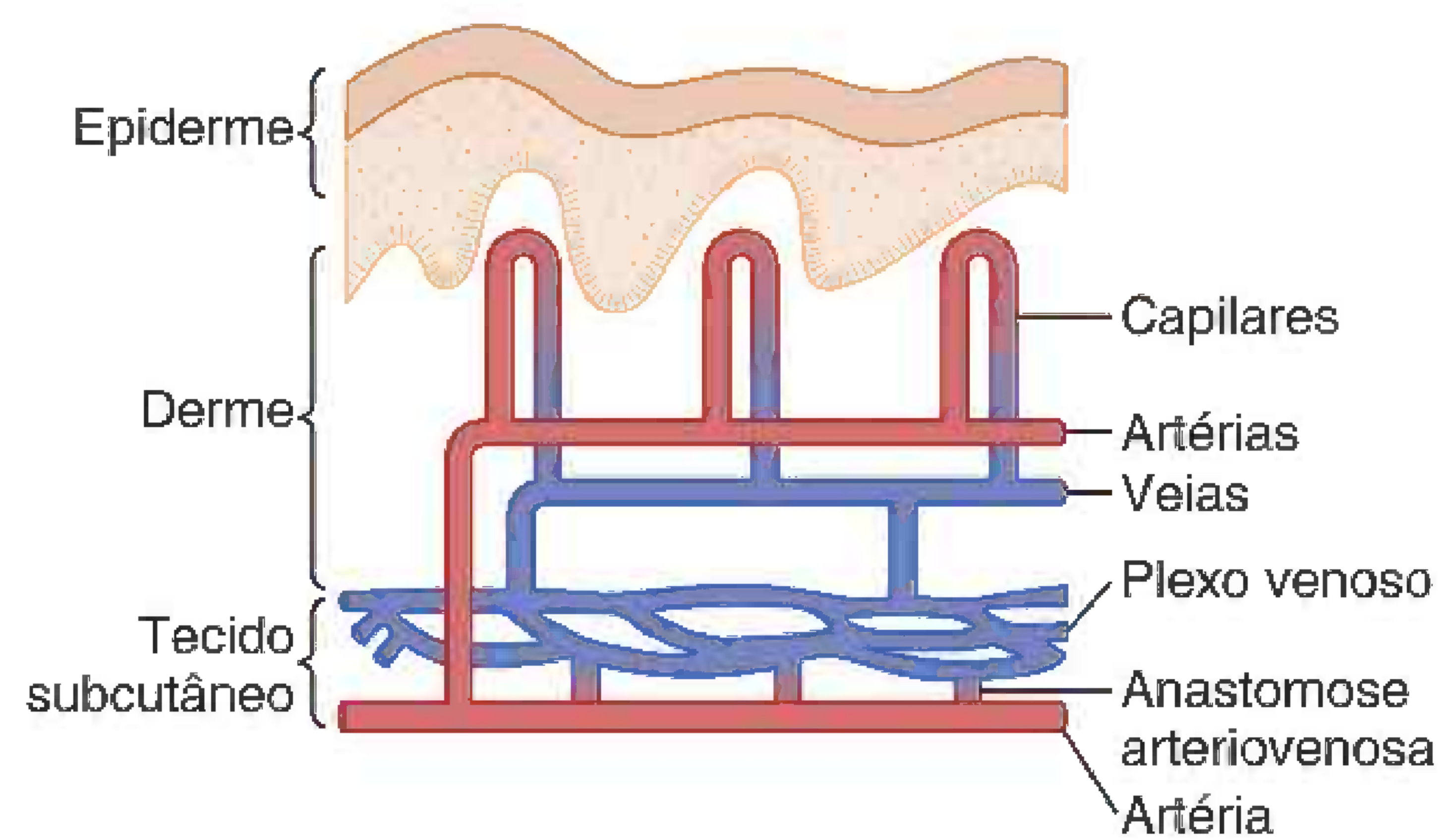



**Figura 73-2** Circulação da pele.

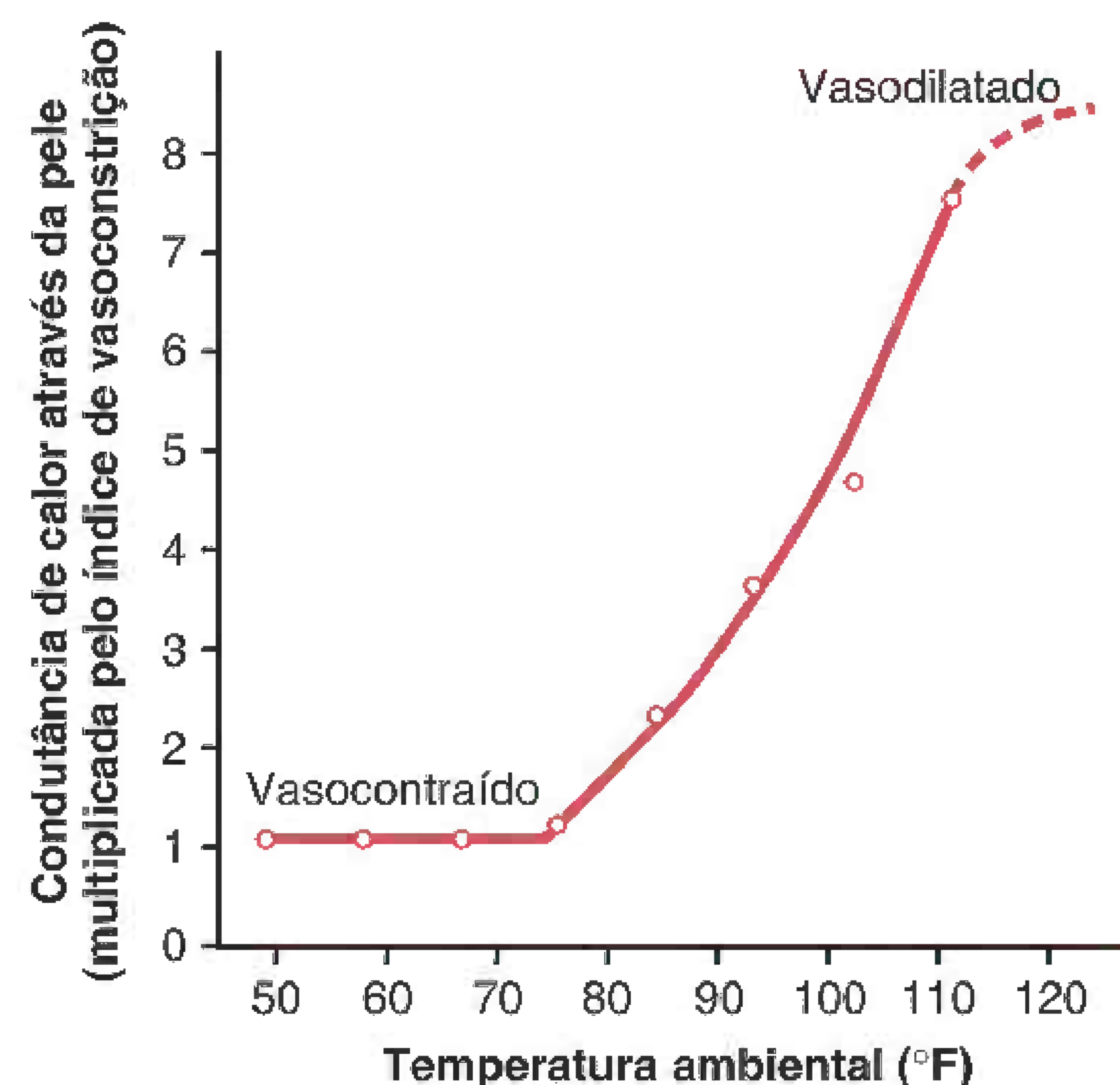



**Figura 73-3** Efeito das alterações na temperatura ambiente sobre a condutância do calor do centro do corpo para a superfície da pele. (Modificada de Benzinger TH: Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. New York: Dowden, Hutchinson & Ross, 1980.)

Portanto, a pele se constitui em *sistema controlado de "radiador de calor"* eficiente e o fluxo de sangue para a pele é o mecanismo mais eficaz para a transferência de calor do centro do corpo para a pele.

**Controle da Condução do Calor para a Pele pelo Sistema Nervoso Simpático.** A condução de calor para a pele pelo sangue é controlada pelo grau de vasoconstrição das arteríolas e das anastomoses arteriovenosas que suprem sangue para os plexos venosos da pele. Essa vasoconstrição é controlada quase completamente pelo sistema nervoso simpático, em resposta às alterações da temperatura central do corpo e alterações da temperatura ambiente. Esse fenômeno é discutido adiante, neste capítulo, juntamente com o controle da temperatura corporal pelo hipotálamo.

## Física Básica de Como o Calor É Perdido pela Superfície Cutânea

Os diversos métodos pelos quais o calor é perdido pela pele para o meio ambiente, são demonstrados na Figura 73-4. Eles incluem a *radiação*, a *condução* e a *evaporação*, explicadas a seguir.

**Radiação.** Como mostrado na Figura 73-4, em pessoa desnuda sentada dentro de sala com temperatura normal, aproximadamente 60% da perda total de calor se dão por radiação.

A perda de calor por meio da radiação se dá na forma de raios de calor infravermelhos, tipo de onda eletromagnética. A maior parte dos raios infravermelhos que se irradiam do corpo apresenta comprimentos de onda entre 5 e 20 micrômetros, 10 a 30 vezes o comprimento de onda dos raios de luz. Todos os objetos que não apresentem temperatura de zero absoluto irradiam tais raios. O corpo humano irradia os raios de calor em todas as direções. Os raios de calor também são irradiados pelas paredes e por outros objetos na sala, na direção do corpo. Se a temperatura do corpo é maior do que a temperatura do ambiente, maior quantidade de calor é irradiada pelo corpo do que a que é irradiada para o corpo.

**Condução.** Como mostrado na Figura 73-4, somente diminutas quantidades de calor, aproximadamente 3% são perdidas pelo corpo por condução direta a partir da superfície corporal para *objetos sólidos*, como uma cadeira ou uma cama. A perda de calor pela *condução para o ar*, entretanto, representa proporção considerável da perda de calor do corpo (aproximadamente 15%), mesmo em condições normais.

Deve ser lembrado que o calor, na verdade, é a energia cinética do movimento molecular e que as moléculas da pele são submetidas a movimento vibratório contínuo. Grande parte da energia desse movimento pode ser transferida para o ar se este for mais frio do que a pele, aumentando dessa forma a velocidade do movimento das moléculas do ar. Assim que a temperatura do ar adjacente à pele se iguala à temperatura da pele, não ocorre mais perda de calor por esse mecanismo, pois agora quantidade igual de calor é conduzida do ar para o corpo. Portanto, a condução de calor do corpo para o ar é autolimitada, *a menos que o ar aquecido se mova para longe da pele*, de modo que novo ar, não aquecido, seja continuamente trazido para o contato com a pele, fenômeno denominado *convecção do ar*.

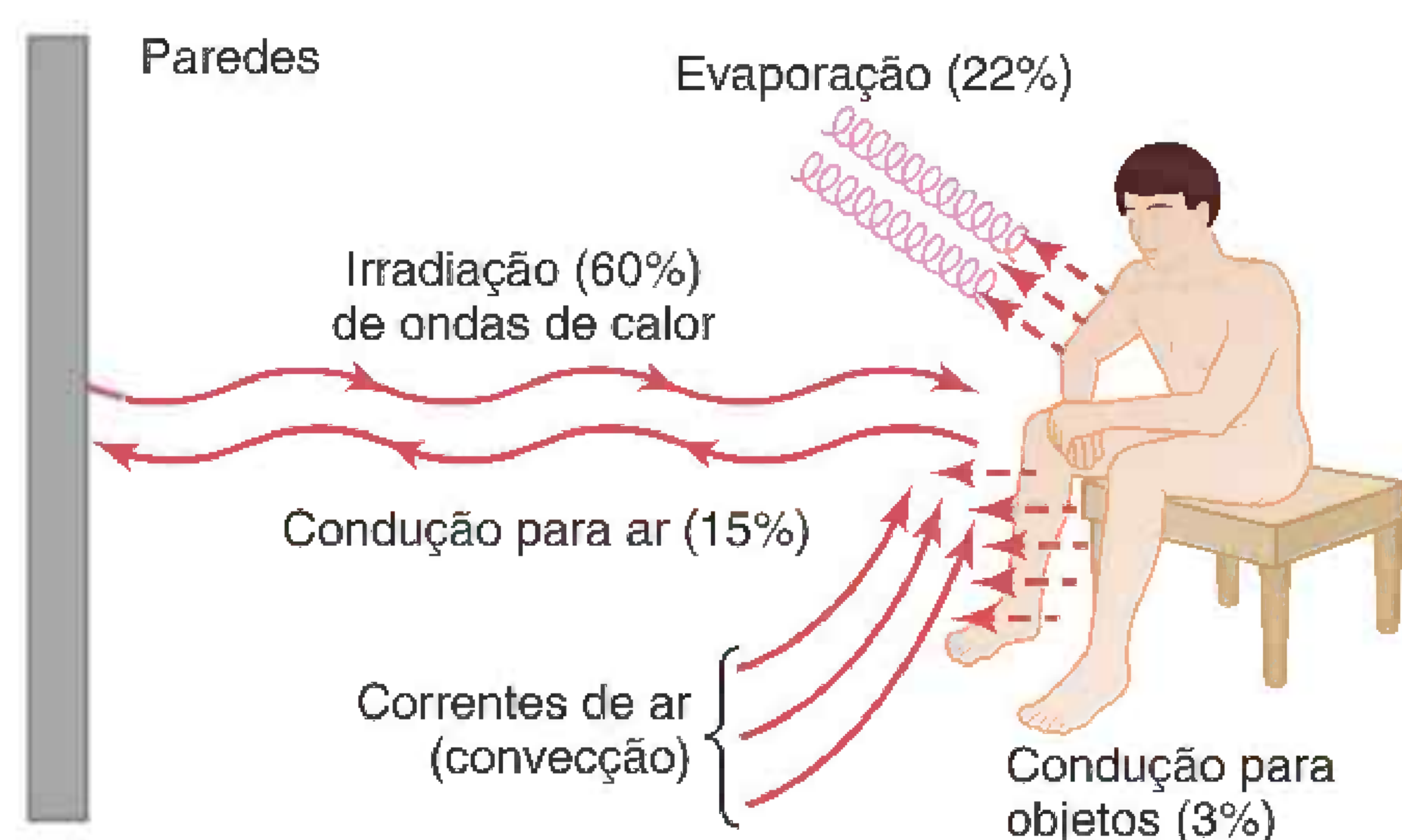



**Figura 73-4** Mecanismos de perda de calor pelo corpo.

**Convecção.** A remoção do calor do corpo pela convecção de correntes aéreas é comumente denominada *perda de calor por convecção*. Na verdade, o calor primeiro deve ser *conduzido* para o ar e depois, removido pela convecção das correntes de ar.

Pequena quantidade de convecção quase sempre ocorre ao redor do corpo, devido à tendência de o ar adjacente à pele ascender quando aquecido. Portanto, na pessoa desnuda sentada em sala confortável sem movimento acentuado de ar, aproximadamente 15% de sua perda total de calor ocorrem pela condução para o ar e depois, pela convecção do ar para longe do corpo.

**Efeito Resfriador do Vento.** Quando o corpo é exposto ao vento, a camada de ar, imediatamente adjacente à pele, é substituída por ar novo com velocidade muito maior do que a normal e a perda de calor por convecção aumenta proporcionalmente. O efeito resfriador do vento, em baixas velocidades, é proporcional à *raiz quadrada da velocidade do vento*. Por exemplo, vento de 6,44 quilômetros (4 milhas) por hora é duas vezes mais eficiente para resfriamento do que um vento de 1,61 quilômetro (1 milha) por hora.

**Condução e Convecção do Calor por Pessoa Suspensa na Água.** A água tem um calor específico centenas de vezes superior ao do ar, de modo que cada unidade de água adjacente à pele, pode absorver quantidade muito maior de calor do que o ar. Além disso, a condutividade do calor na água é muito grande em comparação com a do ar. Consequentemente, é impossível para o corpo formar delgada camada de água junto ao corpo, para formar "zona de isolamento", como ocorre no ar. Portanto, a velocidade de perda de calor para a água, em geral, é muito superior à velocidade de perda de calor para o ar.

**Evaporação.** Quando a água evapora da superfície do corpo, 0,58 Caloria (quilocaloria) de calor é perdida por cada grama de água que evapora. Mesmo quando a pessoa não está suando a água ainda se evapora, *insensivelmente*, a partir da pele e dos pulmões na intensidade de 600 a 700 mL/dia. Isso causa perda contínua de calor de 16 a 19 Calorias por hora. Essa evaporação insensível pela pele e pelos pulmões, não pode ser controlada pelo propósito de regulação da temperatura, pois resulta de difusão contínua de moléculas de água, através da pele e das superfícies respiratórias. Entretanto, a perda de calor por *evaporação de suor* pode ser controlada pela regulação da intensidade da sudorese, discutida adiante, neste capítulo.

**A Evaporação É Mecanismo de Resfriamento Necessário em Temperaturas Muito Altas do Ar.** Sempre que a temperatura da pele é superior à temperatura do ambiente, o calor pode ser eliminado por radiação e condução. Mas, quando a temperatura do ambiente é superior à da pele, ao invés de perder calor, o corpo ganha calor, tanto por radiação como por condução. Nessas circunstâncias, *o único meio do corpo perder calor é pela evaporação*.

Portanto, qualquer coisa que impeça a evaporação adequada, quando a temperatura do ambiente é maior do que a da pele, irá elevar a temperatura interna. Isso ocorre, ocasionalmente, em seres humanos que nascem com ausência congênita das glândulas sudoríparas. Essas pessoas podem tolerar temperaturas frias da mesma forma que pessoas normais, mas provavelmente, morrerão pelo calor em zonas tropicais, pois sem o sistema evaporativo de refrigeração eles não poderão se proteger contra a elevação da temperatura corporal quando a temperatura ambiente for maior que a do corpo.

**Efeito das Roupas sobre a Perda de Calor por Condução.** As roupas aprisionam o ar próximo à pele nas fibras dos tecidos, aumentando a espessura da chamada *zona privada* de ar adjacente à pele e diminuindo o fluxo das correntes de convecção do ar. Consequentemente, a velocidade da perda de calor do corpo, por condução e convecção, diminui bastante. Conjunto de roupas comuns diminui a velocidade da perda de calor em, aproximadamente, a metade da de corpo desnudo, mas tipo de roupa especial para o frio, como o utilizado nas regiões árticas, pode diminuir essa perda de calor por até um sexto.

Cerca da metade do calor transmitido da pele para as roupas é irradiada para os tecidos, em vez de ser conduzida através do pequeno espaço interveniente. Assim, o forro das roupas com fina camada de ouro, que reflete o calor irradiante de volta para o corpo, torna as propriedades isolantes das roupas ainda mais eficazes. Com o uso dessa técnica, as roupas para uso no ártico, podem diminuir em, aproximadamente, a metade de seu peso.

A eficiência da roupa na manutenção da temperatura corporal é quase completamente perdida quando fica úmida, porque a alta condutividade da água aumenta a velocidade de transmissão do calor através das roupas por 20 vezes ou mais. Portanto, um dos fatores mais importantes para a proteção do corpo contra o frio nas regiões árticas, é o extremo cuidado contra o umedecimento das roupas. Na verdade, deve-se tomar cuidado para evitar o calor excessivo, mesmo que temporário, pois a sudorese em contato com o tecido, faz com que as roupas fiquem menos eficientes como isolantes.

## Sudorese e Sua Regulação pelo Sistema Nervoso Autônomo

A estimulação dá área pré-óptica-hipotalâmica anterior do cérebro provoca sudorese tanto eletricamente como por excesso de calor. Os impulsos neurais oriundos dessa área, que causam sudorese são transmitidos por vias autônomas para a medula espinhal e depois, pelo simpático para a pele em todas as partes do corpo.

Deve ser lembrado, da discussão sobre o sistema nervoso autônomo no Capítulo 60, que as glândulas sudoríparas são inervadas por fibras nervosas *colinérgicas* (fibras que secretam acetilcolina, mas que cursam pelos nervos simpáticos junto com as fibras adrenérgicas). Essas glândulas também podem ser estimuladas em certo grau, pela epinefrina ou pela norepinefrina que circulam no sangue, mesmo que as glândulas propriamente ditas não tenham inervação adrenérgica. Isso é importante durante o exercício, quando esses hormônios são secretados pela medula adrenal e o corpo precisa perder quantidades excessivas do calor produzido pelos músculos em atividade.

**Mecanismo da Secreção do Suor.** Na Figura 73-5, a glândula sudorípara é mostrada como estrutura tubular que consiste em duas partes: (1) uma *porção enovelada* subdérmica profunda que secreta o suor e (2) um *ducto* que passa através da derme e da epiderme da pele. Assim como para outras glândulas, a porção secretória da glândula sudorípara secreta líquido chamado *secreção primária* ou *secreção precursora*; as concentrações dos constituintes do líquido são modificadas durante sua passagem pelo ducto.

A secreção precursora é produto secretório ativo das células epiteliais que revestem a porção enovelada da glândula sudorípara. Fibras nervosas simpáticas colinérgicas que terminam sobre ou próximo às células da glândula desencadeiam a secreção.

A composição da secreção precursora é similar à do plasma, exceto por não conter proteínas plasmáticas. A concentração de sódio é de aproximadamente 142 mEq/L e a de cloreto é cerca de 104 mEq/L, com concentrações

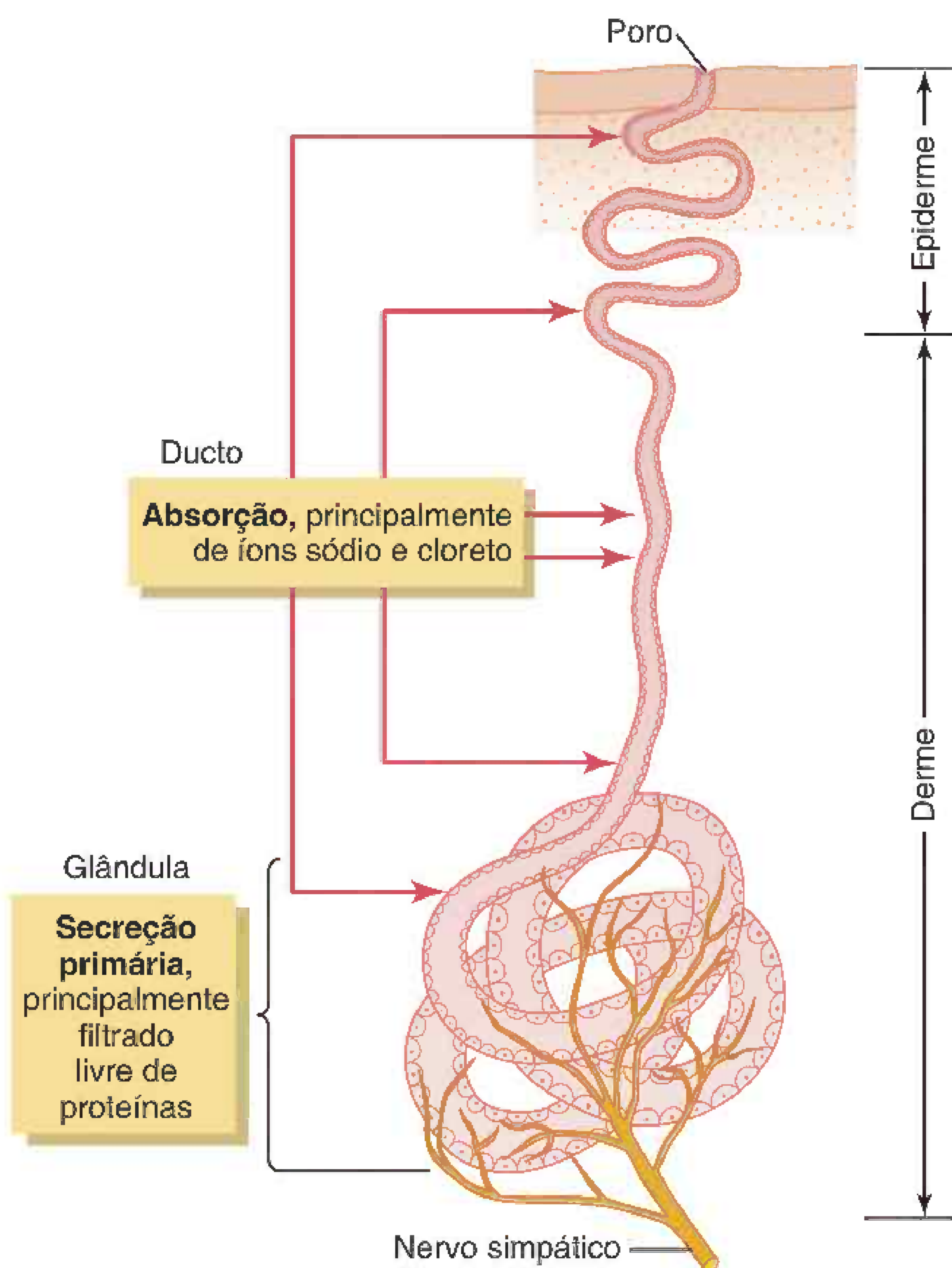



**Figura 73-5** A glândula sudorípara é inervada por um nervo simpático que secreta acetilcolina. Uma *secreção primária livre de proteínas* é formada pela porção glandular, mas grande parte dos eletrólitos é reabsorvida no ducto, sendo expelida uma secreção aquosa e diluída.

muito menores dos outros solutos do plasma. Conforme essa solução precursora flui pelo ducto da glândula, ela é modificada pela reabsorção de grande parte dos íons sódio e dos íons cloreto. A intensidade dessa reabsorção depende da sudorese, como descrito adiante.

Quando as glândulas sudoríparas são fracamente estimuladas, o líquido precursor passa lentamente pelo ducto. Nesses casos, essencialmente todos os íons sódio e íons cloreto são reabsorvidos e a concentração de cada um desses constituintes cai para, aproximadamente, 5 mEq/L. Isto reduz a pressão osmótica do suor para nível em que grande parte da água também é reabsorvida, concentrando ainda mais, os outros constituintes. Portanto, em baixos índices de sudorese constituintes como ureia, ácido lático e íons potássio em geral estão bastante concentrados.

Inversamente, quando as glândulas sudoríparas são intensamente estimuladas pelo sistema nervoso simpático, grande quantidade de secreção precursora é formada e o ducto pode reabsorver somente pouco mais da metade do cloreto de sódio; as concentrações de sódio e de íons cloreto, então atingem (em pessoa *não aclimatada*) máximo de 50 a 60 mEq/L, pouco menos da metade da concentração no plasma. Além disso, o suor flui pelos túbulos glandulares, tão rapidamente que pouca água é reabsorvida. Portanto, os outros constituintes dissolvidos no suor, têm sua concentração moderadamente elevada — a ureia, por cerca de duas vezes à do plasma, o ácido lático por cerca de quatro vezes e o potássio, aproximadamente, por 1,2 vez.

Ocorre perda significativa de cloreto de sódio no suor de pessoa não aclimatada ao calor. Ocorre perda muito menor de eletrólitos, a despeito da maior capacidade da sudorese, depois que a pessoa está aclimatada, como descrito a seguir.

**Aclimatação do Mecanismo de Sudorese ao Calor — O Papel da Aldosterona.** Apesar de a pessoa normal não aclimatada raramente produzir mais de 1 litro de suor por hora, quando essa pessoa é exposta a tempo quente durante 1 a 6 semanas, ela começa a suar de modo mais profuso, em geral, aumentando a produção de suor para 2 a 3 L/hora. A evaporação dessa quantidade de suor pode remover o calor do corpo com velocidade *mais de 10 vezes* superior à intensidade basal normal da produção de calor. Essa maior efetividade do mecanismo do suor é causada por alteração nas glândulas sudoríparas internas, para aumentar sua capacidade de produção de suor.

Também associada à aclimatação é a diminuição adicional da concentração de cloreto de sódio no suor, o que permite conservação progressivamente melhor, do sal corporal. Grande parte desse efeito é causada pela *secreção aumentada de aldosterona* pelas glândulas adrenocorticais, o que resulta de discreta diminuição da concentração de cloreto de sódio no líquido extracelular e no plasma. A *pessoa não aclimatada*, que sua profusamente, em geral, perde de 15 a 30 gramas de sal a cada dia durante os primeiros dias. Depois de 4 a 6 semanas de aclimatação, a perda, em geral, é de 3 a 5 g/dia.

**Perda de Calor pela Respiração Ofegante (Arquejo)**

Muitos animais inferiores têm pouca capacidade de perder calor a partir das superfícies corporais, por dois motivos: (1) as superfícies geralmente estão cobertas por pelos e (2) a pele da maioria dos animais inferiores não contém glândulas sudoríparas, o que impede grande parte da perda evaporativa de calor pela pele. Mecanismo substituto, o mecanismo do *arquejo*, é utilizado por muitos animais como meio de dissipação do calor.

O fenômeno do arquejo é "acionado" pelos centros termorreguladores do cérebro. Ou seja, quando o corpo fica superaquecido, o hipotálamo emite sinais neurogênicos para diminuir a temperatura corporal. Um desses sinais desencadeia a respiração ofegante. O arquejo, de fato, é controlado pelo *centro do arquejo*, associado ao centro respiratório pneumotáxico, localizado na ponte.

Quando o animal fica ofegante, ele respira mais rapidamente, de modo que grande quantidade de ar novo do exterior entra em contato com as porções superiores das passagens respiratórias; isto resfria o sangue nas mucosas respiratórias, como resultado da evaporação do ar nas superfícies mucosas, em especial a evaporação da saliva da língua. Ainda assim, o arquejo não aumenta a ventilação alveolar acima do necessário para o controle adequado dos gases sanguíneos, uma vez que cada ciclo respiratório é muito superficial; portanto, grande parte do ar que entra nos alvéolos, é ar do espaço morto oriundo, em sua maior parte da traqueia e não da atmosfera.

## Regulação da Temperatura Corporal — O Papel do Hipotálamo

A Figura 73-6 mostra o que acontece com a temperatura "central" em pessoa desnuda após algumas horas de exposição a ar *seco*, variando de 30 a 160°F (–1 a 71°C). As dimensões precisas dessa curva dependem do movimento do ar causado pelo vento, da quantidade de umidade do ar e mesmo da natureza do meio ambiente. Em geral, a pessoa desnuda no ar seco com temperatura entre

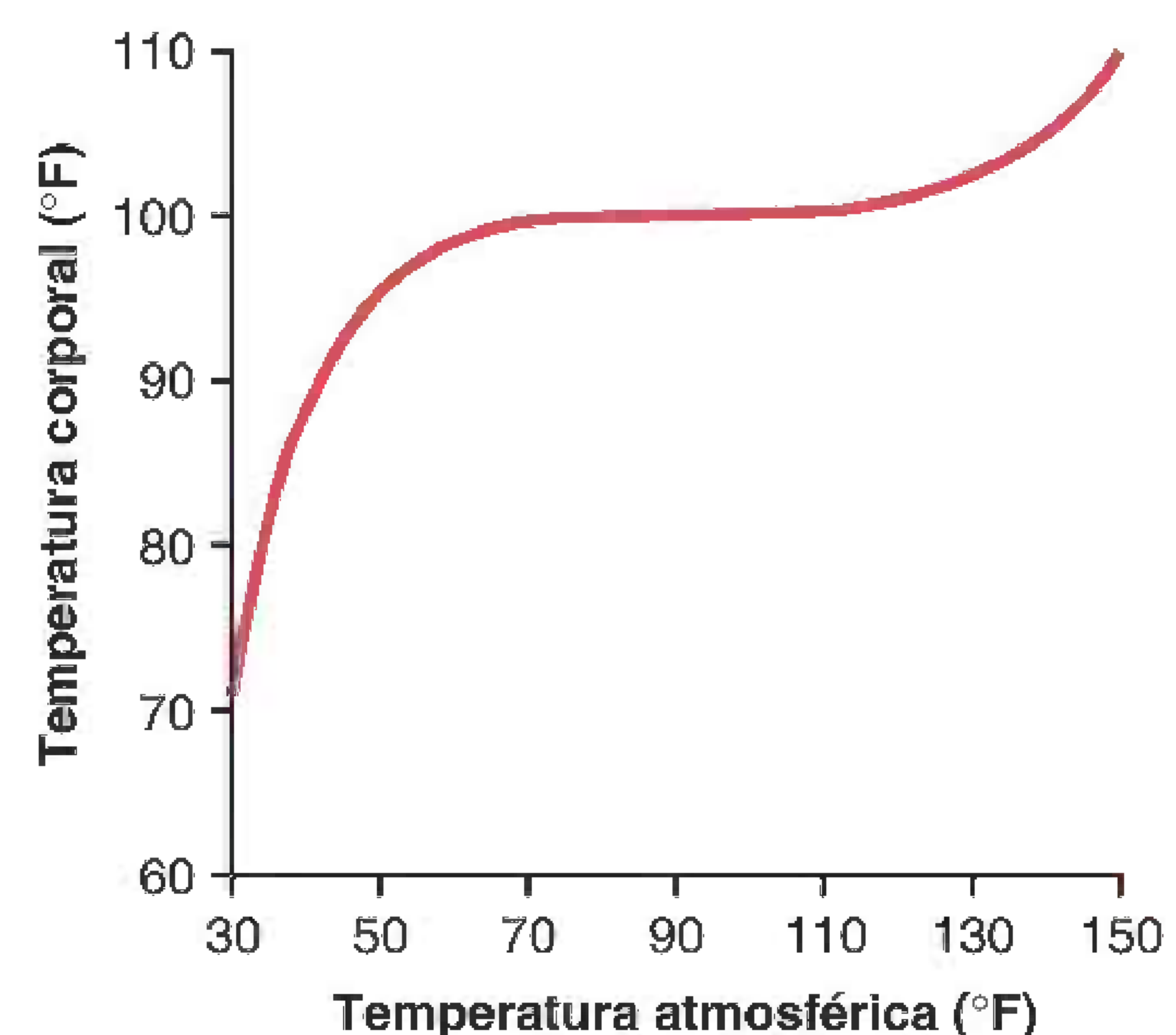



**Figura 73-6** Efeito das temperaturas atmosféricas altas e baixas de várias horas de duração sobre a temperatura corporal "central". Observe que a temperatura corporal interna permanece estável a despeito de amplas alterações na temperatura atmosférica.

55 e 130°F (13 a 54,5°C), é capaz de manter a temperatura central normal entre 97 e 100°F (36,1 a 37,8°C).

A temperatura do corpo é regulada quase inteiramente por mecanismos de *feedback* neurais e quase todos esses mecanismos operam por meio de *centros regulatórios da temperatura*, localizados no *hipotálamo*. Para que esses mecanismos de *feedback* operem, deve haver detectores de temperatura para determinar quando a temperatura do corpo está muito alta ou muito baixa.

## O Papel da Área Pré-óptica-hipotalâmica Anterior na Detecção Termostática da Temperatura

Experimentos foram realizados nos quais pequenas áreas do cérebro do animal foram aquecidas ou resfriadas, com o uso de *termódio*. Esse pequeno instrumento semelhante a uma agulha, é aquecido eletricamente ou pela passagem em água quente ou é resfriado com água fria. As principais áreas do cérebro, onde o calor ou o frio do termódio afetam o controle da temperatura corporal, são os núcleos pré-óptico e hipotalâmico anterior do hipotálamo.

Utilizando o termódio, concluiu-se que a área hipotalâmica anterior pré-óptica contém grande número de neurônios sensíveis ao calor, bem como cerca de um terço de neurônios sensíveis ao frio. Acredita-se que esses neurônios atuem como sensores de temperatura, para o controle da temperatura corporal. Os neurônios sensíveis ao calor aumentam sua atividade por duas e 10 vezes, em resposta a aumento de 10°C da temperatura corporal. Os neurônios sensíveis ao frio, por sua vez, aumentam sua atividade quando a temperatura corporal cai.

Quando a área pré-óptica é aquecida, a pele de todo o corpo, imediatamente, produz sudorese profusa, enquanto os vasos sanguíneos da pele de todo o corpo, ficam muito dilatados. Essa é reação imediata que causa perda de calor, ajudando a temperatura corporal a retornar aos níveis normais. Além disso, qualquer excesso de produção de calor pelo corpo é inibido. Portanto, está claro que a área hipotalâmica anterior pré-óptica tem a capacidade de funcionar como centro de controle termostático da temperatura corporal.

## Detecção da Temperatura por Receptores na Pele e nos Tecidos Corporais Profundos

Apesar de os sinais gerados pelos receptores de temperatura do hipotálamo serem extremamente potentes no controle da temperatura corporal, os receptores, em outras partes do corpo, desempenham papéis adicionais na regulação da temperatura. Isso é especialmente verdadeiro quando se trata dos receptores de temperatura na pele e em alguns tecidos profundos específicos do corpo.

Também deverá ser lembrado, da discussão sobre receptores sensoriais no Capítulo 48, que a pele é dotada de receptores para o *frio* e para o *calor*. Existem muito mais receptores para o frio do que para o calor — de fato, 10 vezes mais, em várias partes da pele. Portanto, a detecção periférica da temperatura diz respeito, principalmente, à detecção de temperaturas mais frias, ao invés das temperaturas quentes.

Quando a pele é resfriada em todo o corpo, efeitos reflexos imediatos são evocados e começam a aumentar a temperatura corporal de várias formas: (1) gerando forte estímulo para causar calafrios com aumento resultante da produção de calor corporal; (2) pela inibição do processo da sudorese, se este estiver ocorrendo; e (3) promovendo a vasoconstrição da pele para diminuir a perda de calor corporal pela pele.

Os receptores corporais profundos são encontrados, principalmente, na *medula espinhal*, nas *vísceras abdominais* e dentro ou ao redor das *grandes veias* na região superior do abdome e do tórax. Esses receptores profundos atuam diferentemente dos receptores da pele, pois eles são expostos à temperatura central do corpo, em vez da temperatura da superfície corporal. Além disso, como os receptores de temperatura da pele, eles detectam, em sua maior parte o frio, ao invés do calor. É provável que tanto os receptores da pele como os receptores profundos do corpo se destinem à prevenção da *hipotermia*, ou seja, impedir a baixa temperatura corporal.

## O Hipotálamo Posterior Integra os Sinais Sensoriais da Temperatura Central e Periférica

Mesmo que muitos dos sinais sensoriais para a temperatura surjam nos receptores periféricos, esses sinais contribuem para o controle da temperatura corporal, principalmente, por meio do hipotálamo. A área do hipotálamo que eles estimulam está localizada, bilateralmente, no hipotálamo posterior, aproximadamente, no nível dos corpos mamilares. Os sinais sensoriais de temperatura da área hipotalâmica anterior pré-óptica também são transmitidos para essa área no hipotálamo posterior. Aí, os sinais da área pré-óptica e os sinais de outros locais do corpo são combinados e integrados para controlar as reações de produção e de conservação de calor do corpo.

## Mecanismos Efetores Neuronais Que Diminuem ou Aumentam a Temperatura Corporal

Quando os centros hipotalâmicos de temperatura detectam que a temperatura do organismo está muito alta ou muito baixa, eles instituem os procedimentos apropriados para a diminuição ou para a elevação da temperatura. O leitor provavelmente está familiarizado com a maioria desses procedimentos devido à sua experiência pessoal, mas as características especiais são as seguintes.

### Mecanismos de Diminuição da Temperatura Quando o Corpo Está Muito Quente

O sistema de controle da temperatura utiliza três mecanismos importantes para reduzir o calor do corpo, quando a temperatura corporal é muito elevada:

1. *Vasodilatação dos vasos sanguíneos cutâneos.* Em quase todas as áreas do corpo, os vasos sanguíneos da pele se dilatam intensamente. Essa dilatação é causada

pela inibição dos centros simpáticos no hipotálamo posterior que causam vasoconstrição. A dilatação total pode aumentar a transferência de calor para a pele por até oito vezes.

2. *Sudorese.* O efeito do aumento da temperatura corporal sobre a sudorese é demonstrado pela curva azul na Figura 73-7, que mostra elevação súbita da perda de calor evaporativo, resultante da sudorese, quando a temperatura central do corpo se eleva acima do nível crítico de 37°C (98,6°F). Aumento adicional de 1°C na temperatura corporal causa sudorese suficiente para remover por 10 vezes a intensidade basal da produção de calor pelo corpo.
3. *Diminuição da produção de calor.* Os mecanismos que causam o excesso de produção de calor, como os calafrios e a termogênese química, são intensamente inibidos.

## Mecanismos de Elevação da Temperatura Quando o Corpo Está Muito Frio

Quando o corpo está muito frio, o sistema de controle de temperatura institui procedimentos exatamente opostos. São eles:

1. *Vasoconstrição da pele por todo o corpo.* Essa vasoconstrição é causada pela estimulação dos centros simpáticos hipotalâmicos posteriores.
2. *Piloereção.* Piloereção significa "pelos eriçados". O estímulo simpático faz com que os músculos eretores dos pelos presos aos folículos pilosos, se contraiam, colocando os pelos na posição vertical. Esse mecanismo não é importante em seres humanos, mas nos animais inferiores, a projeção vertical dos pelos permite que eles retenham uma espessa camada de "ar isolante" próximo à pele, de modo que a transferência de calor para o meio ambiente, diminui significativamente.
3. *Aumento na termogênese (produção de calor).* A produção de calor pelos sistemas metabólicos é aumentada pela promoção de calafrios, excitação simpática da produção de calor e secreção de tiroxina. Esses métodos de elevação da temperatura necessitam de mais explicações, que são as seguintes.

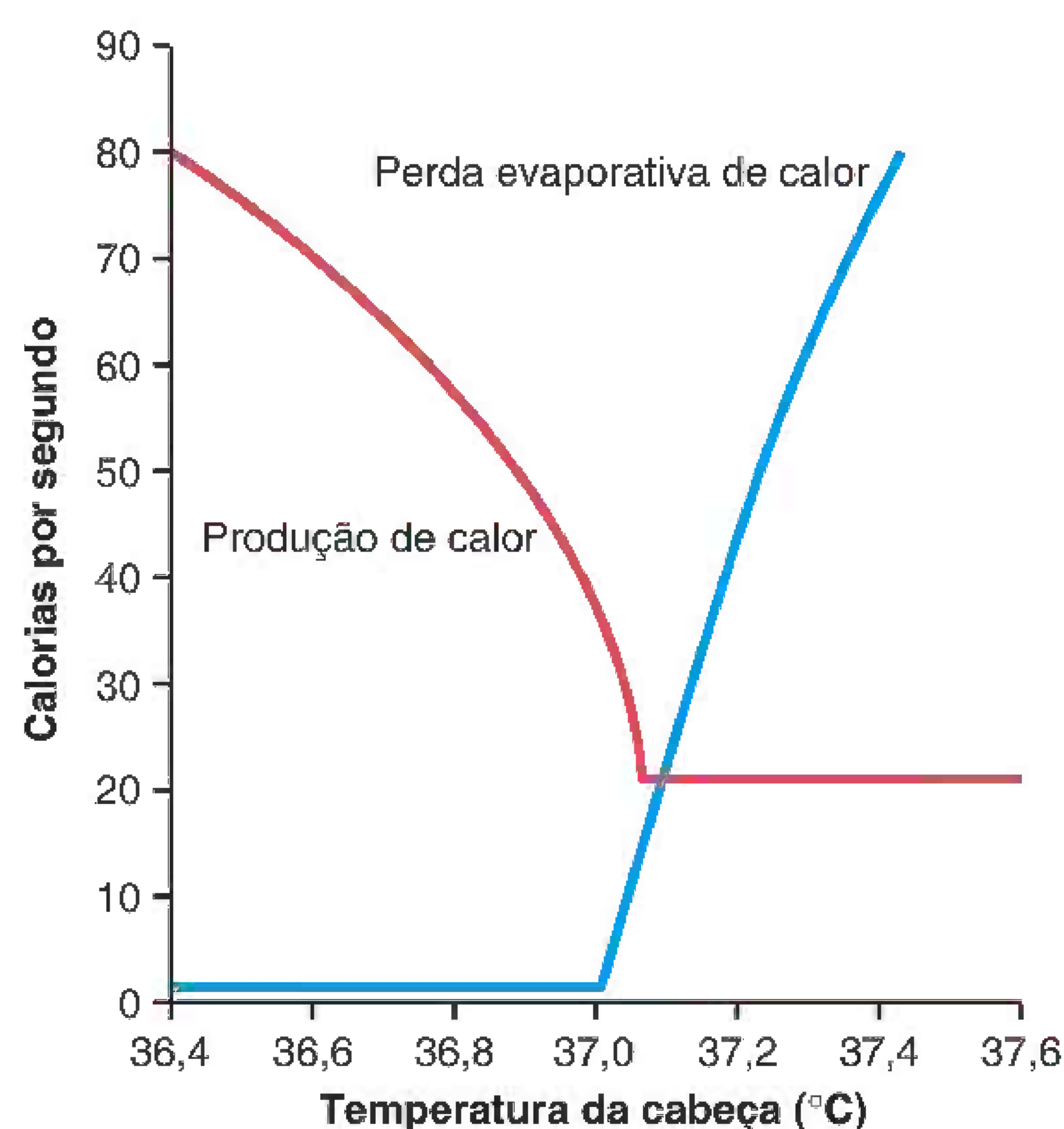



**Figura 73-7** Efeito da temperatura hipotalâmica sobre a perda de calor evaporativa do corpo e sobre a produção de calor causada primariamente pela atividade muscular e pelos calafrios. Esta figura demonstra o nível de temperatura extremamente crítico no qual se inicia uma perda elevada de calor e a produção de calor atinge um nível mínimo estável.

**Estimulação Hipotalâmica dos Calafrios.** Localizada na porção dorsomedial do hipotálamo posterior, próximo à parede do terceiro ventrículo, encontra-se a área chamada *centro motor primário para os calafrios.* Essa área, normalmente, é inibida pelos sinais oriundos do centro de calor na área hipotalâmica anterior pré-óptica, mas é excitada por sinais de frios, oriundos da pele e da medula espinhal. Portanto, como mostrado pela elevação súbita da "produção de calor" (ver a curva vermelha na Fig. 73-7), esse centro fica ativado quando a temperatura corporal cai, mesmo por fração de grau, abaixo do nível crítico. A seguir, ele transmite sinais que causam os calafrios por tratos bilaterais, pelo tronco encefálico, na direção das colunas laterais da medula espinhal e, finalmente, para os neurônios motores. Esses sinais não são rítmicos e não causam real contração muscular. Em vez disto, eles aumentam o tônus dos músculos esqueléticos por todo o corpo, pela facilitação da atividade dos neurônios motores. Quando o tônus se eleva acima de certo nível crítico, os calafrios começam. Esses calafrios, provavelmente, resultam da oscilação por *feedback* do mecanismo reflexo de estiramento dos fusos musculares, discutido no Capítulo 54. *Durante o calafrio máximo, a produção de calor pelo corpo pode se elevar por quatro a cinco vezes o normal.*

**Excitação "Química" Simpática de Produção de Calor.** Como destacado no Capítulo 72, um aumento na estimulação simpática ou na circulação de norepinefrina e epinefrina no sangue pode causar elevação imediata do metabolismo celular. Esse efeito é chamado *termogênese química* ou *termogênese sem calafrios.* Ele resulta, pelo menos em parte, da capacidade da norepinefrina e da epinefrina de *desacoplar* a fosforilação oxidativa, que significa a oxidação do excesso de alimentos liberando energia em forma de calor, mas não causa a formação de ATP.

O grau da termogênese química que ocorre no animal é quase diretamente proporcional à quantidade de *gordura marrom* existente nos tecidos animais. Esse é tipo de tecido adiposo que contém grande número de mitocôndrias especiais, onde ocorre o desacoplamento dos processos oxidativos, como descrito no Capítulo 72. A gordura marrom é ricamente inervada por fibras simpáticas que liberam norepinefrina, que estimula a expressão tecidual da *proteína desacopladora das mitocôndrias* (também chamada *thermogenin*) e aumenta a termogênese.

A aclimatação afeta bastante a intensidade da termogênese química; alguns animais, como os ratos, expostos ao ambiente frio durante várias semanas, apresentaram aumento de 100% a 500% da produção de calor quando expostos agudamente ao frio, em contraste com o animal não aclimatado, que responde com elevação de um terço, no máximo. Essa termogênese elevada também leva ao aumento correspondente da ingestão de alimentos.

No ser humano adulto, que quase não tem qualquer gordura marrom, é raro que a termogênese química aumente a produção de calor por mais de 10% a 15%. Entretanto, em lactentes que *têm* pequena quantidade de gordura marrom no espaço interescapular, a termogênese química pode aumentar a produção de calor por 100%, o que, provavelmente, é fator importante na manutenção da temperatura normal nos neonatos.

**Aumento da Secreção de Tiroxina como Causa da Produção Elevada de Calor de Longa Duração.** O resfriamento da área hipotalâmica anterior pré-óptica também aumenta a produção do *hormônio liberador de tireotropina* pelo hipotálamo. Esse hormônio é levado pelas veias portas hipotalâmicas para a hipófise anterior, onde estimula a secreção do *hormônio estimulador da tireoide.*

O hormônio estimulador da tireoide, por sua vez, estimula o aumento da secreção de *tiroxina* pela glândula tireoide, como explicado no Capítulo 76. A elevação dos níveis de tiroxina ativa a proteína desacopladora e aumenta o metabolismo celular em todo o corpo, que é outro mecanismo da *termogênese química*. Esse aumento do metabolismo não ocorre imediatamente, mas requer exposição de várias semanas ao frio, para causar hipertrofia da glândula tireoide e para que ela atinja seu novo nível de secreção de tiroxina.

A exposição de animais ao frio extremo, durante várias semanas, pode causar aumento de suas glândulas tireoides por até 20% a 40%. Entretanto, seres humanos, raramente, se permitem exposição ao mesmo grau de frio a que os animais são submetidos. Portanto, ainda não sabemos, quantitativamente, a importância do mecanismo da tireoide de adaptação ao frio nos seres humanos.

Medidas isoladas demonstraram que militares que residem, durante vários meses, no ártico desenvolvem intensidades metabólicas mais elevadas; alguns esquimós também apresentam índices metabólicos basais anormalmente altos. Além disso, o efeito estimulatório contínuo do frio sobre a tireoide, pode explicar a incidência mais elevada de bócio tireotóxico em pessoas que vivem em climas frios do que em pessoas que vivem em locais mais quentes.

## Conceito do "Ponto de Ajuste" para o Controle da Temperatura

No exemplo da Figura 73-7, fica claro que na temperatura corporal central crítica de, aproximadamente, 37,1°C (98,8°F), ocorrem alterações drásticas, tanto nos índices de perda de calor, como nos de produção de calor. Em temperaturas acima desse nível, o índice de perda de calor é mais elevado que o da produção de calor, de modo que a temperatura do corpo cai e se aproxima do nível de 37,1°C. Em temperaturas abaixo desse nível, a produção de calor é maior que a de perda de calor, de modo que a temperatura se eleva novamente e se aproxima dos 37,1°C. Esse nível crítico de temperatura é chamado "ponto de ajuste" (ou ponto fixo) do mecanismo de controle da temperatura. Ou seja, todos os mecanismos de controle da temperatura tentam continuamente trazer a temperatura corporal para o nível desse ponto crítico de ajuste.

**Ganho do *Feedback* para o Controle da Temperatura Corporal.** Vamos relembrar a discussão sobre o sistema de *feedback*, apresentado no Capítulo 1. O ganho do *feedback* é a medida da eficácia do sistema de controle. No caso do controle da temperatura corporal, é importante para a temperatura central interna que ela se altere o mínimo possível, mesmo que a temperatura do ambiente se altere a cada dia, ou mesmo, a cada hora. O *ganho do feedback* do sistema de controle da temperatura é igual à proporção da alteração na temperatura ambiental, em relação à alteração da temperatura central menos 1,0 (procure por essa fórmula no Capítulo 1). Experimentos demonstraram que a temperatura corporal em humanos varia por 1°C para cada alteração de 25 a 30°C na temperatura ambiental. Portanto, o ganho do *feedback* do mecanismo total para o controle da temperatura corporal é em média 27 (28/1,0 – 1,0 = 27), que é ganho extremamente elevado para um sistema de controle biológico (o sistema barorreceptor para o controle da pressão arterial, por exemplo, tem um ganho do *feedback* inferior a 2).

## A Temperatura Cutânea Pode Alterar Ligeiramente o Ponto de Ajuste para o Controle da Temperatura Central

O ponto de ajuste da temperatura no hipotálamo, acima do qual a sudorese se inicia e abaixo do qual são desencadeados os calafrios, é determinado, principalmente, pelo grau de atividade dos receptores de calor na área hipotalâmica anterior pré-óptica. Entretanto, os sinais de temperatura das áreas periféricas do corpo, especialmente da pele e de certos tecidos corporais profundos (medula espinhal e vísceras abdominais), também contribuem de modo discreto para a regulação da temperatura corporal. Mas, como eles contribuem? A resposta é que eles alteram o ponto de ajuste do centro de controle da temperatura no hipotálamo. Esse efeito é demonstrado nas Figuras 73-8 e 73-9.

A Figura 73-8 demonstra o efeito de diferentes temperaturas da pele sobre o ponto de ajuste para a sudorese, demonstrando que esse ponto crítico aumenta conforme a temperatura diminui. Assim, para a pessoa representada nessa figura, o ponto de ajuste hipotalâmico aumentou de 36,7°C, quando a temperatura da pele era superior a 33°C, para o ponto de ajuste de 37,4°C, quando a temperatura da pele caiu para 29°C. Portanto, quando a temperatura

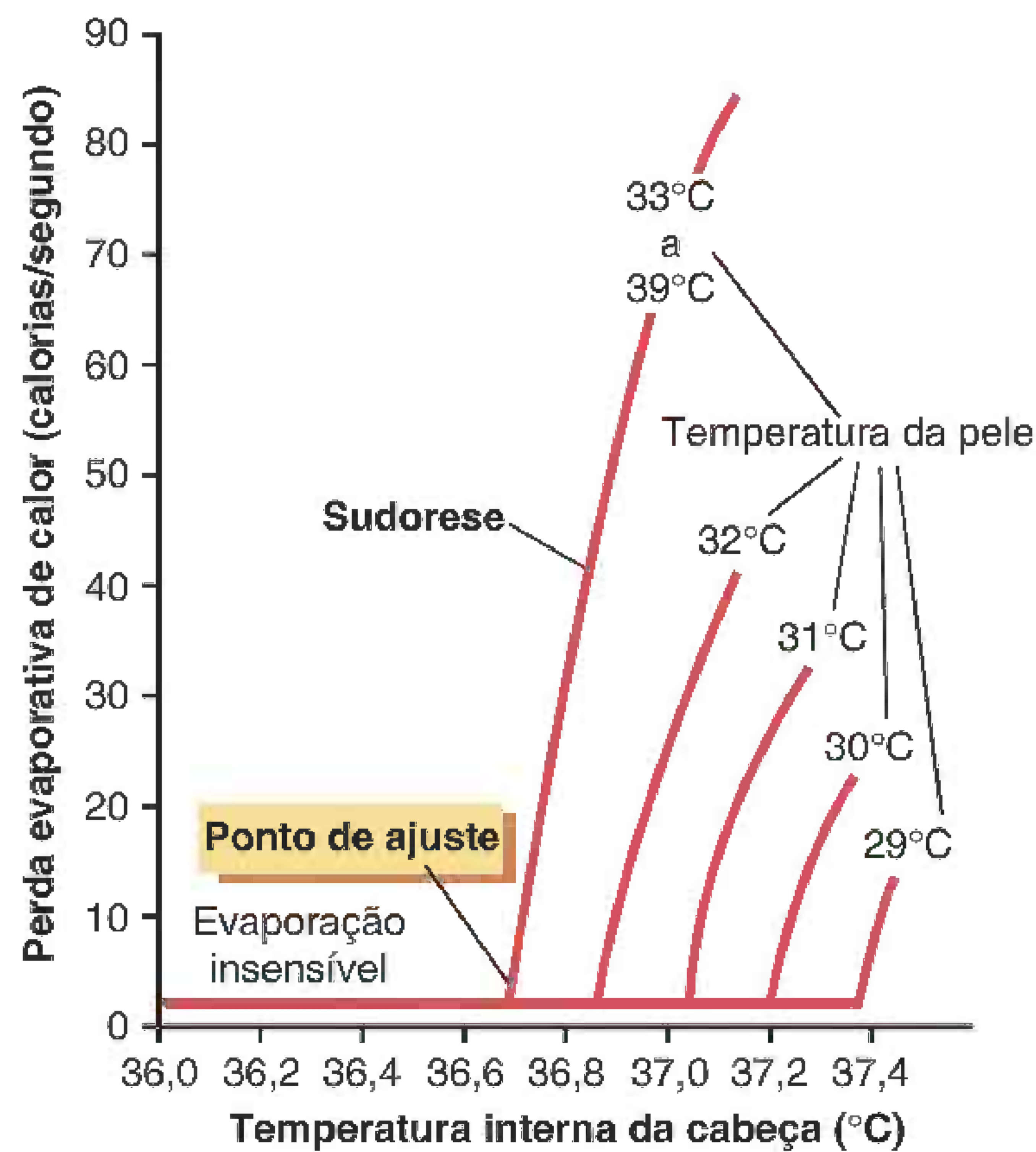



**Figura 73-8** Efeito das alterações na temperatura interna da cabeça sobre o índice de perda de calor evaporativa pelo corpo. Observe que a temperatura da pele determina o nível do ponto de ajuste que desencadeia a sudorese. (Cortesia do Dr. T. H. Benzinger.)

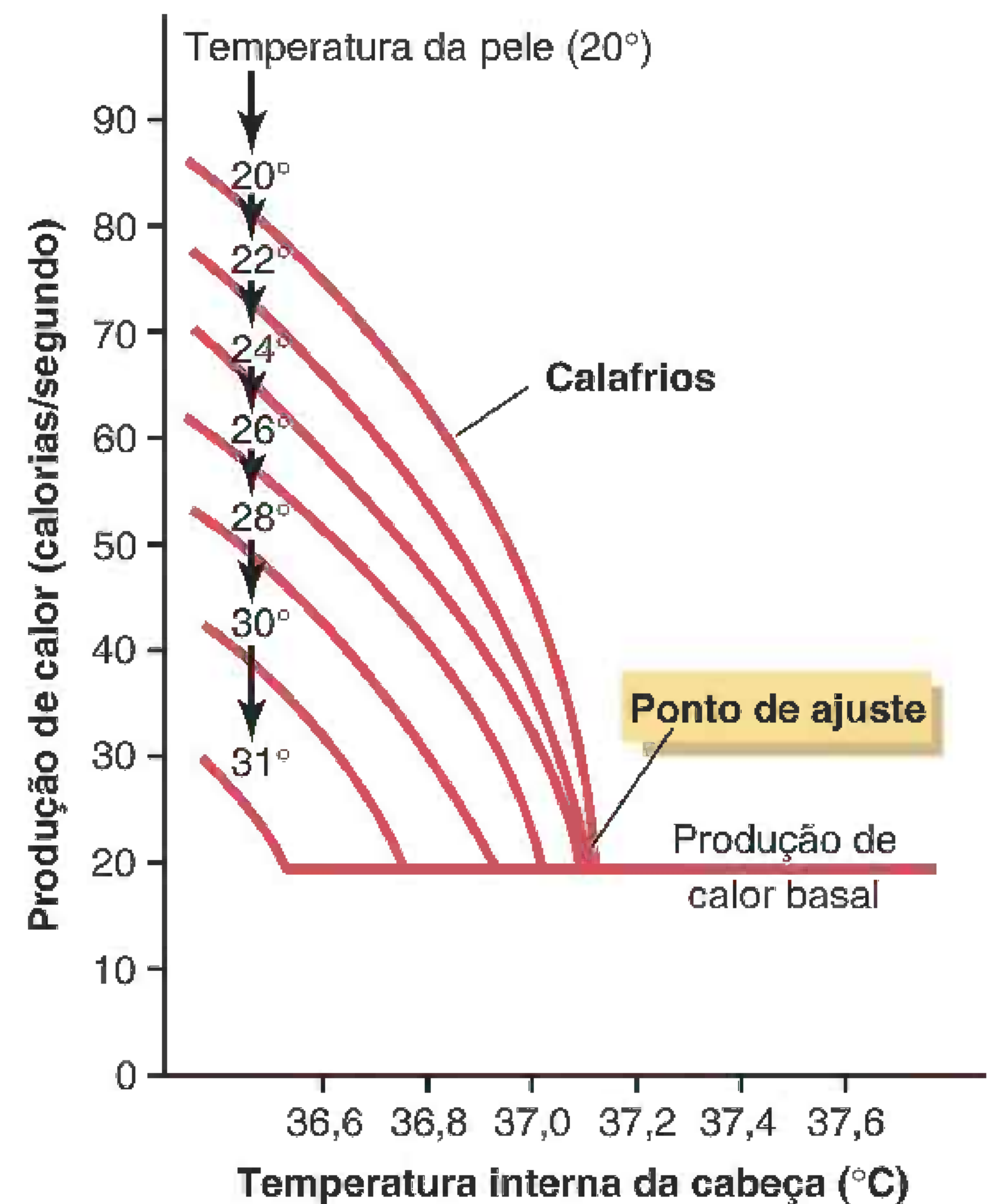



**Figura 73-9** Efeito das alterações na temperatura interna da cabeça sobre o índice de produção de calor pelo corpo. Observe que a temperatura da pele determina o nível de ponto de ajuste que desencadeia os calafrios. (Cortesia do Dr. T. H. Benzinger.)

da pele estava alta, a sudorese começou em temperatura hipotalâmica mais baixa do que quando a temperatura da pele estava baixa. Pode-se compreender prontamente o valor desse sistema, pois é importante que a sudorese seja inibida quando a temperatura da pele é baixa; caso contrário, o efeito combinado da baixa temperatura da pele e da sudorese pode causar perda ainda maior de calor.

Efeito similar ocorre com os calafrios, como mostrado na Figura 73-9. Ou seja, quando a pele fica fria, ela estimula os centros hipotalâmicos para o limiar dos calafrios, mesmo que a temperatura hipotalâmica permaneça no lado quente da normalidade. Aqui, novamente, pode-se compreender o valor do sistema de controle, pois a temperatura fria da pele logo levaria à depressão profunda da temperatura, a menos que a produção de calor se elevasse. Assim, a temperatura fria da pele, na verdade, "antecipa" a queda na temperatura interna e impede a queda real da temperatura.

## Controle Comportamental da Temperatura Corporal

Além dos mecanismos subconscientes para o controle da temperatura corporal, o corpo tem outro mecanismo de controle da temperatura ainda mais potente. Este é o *controle comportamental da temperatura*, que pode ser explicado da seguinte forma: sempre que a temperatura corporal interna se eleva, sinais oriundos das áreas de controle da temperatura no cérebro dão à pessoa sensação física de hiperaquecimento. Inversamente, sempre que o corpo se esfria, sinais da pele e, provavelmente, também de receptores corporais profundos desencadeiam a sensação de desconforto pelo frio. Portanto, a pessoa faz os ajustes ambientais apropriados para restabelecer o conforto, como sair de ambiente quente ou o uso de roupas bem isoladas em tempos frios. Esse é um sistema muito mais poderoso para o controle da temperatura corporal do que qualquer outro sistema, conhecido pelos fisiologistas no passado. Na verdade, esse é o único mecanismo realmente eficaz para manter o calor corporal em ambientes extremamente frios.

### Reflexos Cutâneos Locais Causados pela Temperatura

Quando a pessoa coloca seu pé sob uma lâmpada quente, deixando-o lá por algum tempo, ocorrem *vasodilatação local* e *sudorese local* leve. Inversamente, a colocação do pé na água fria causa vasoconstrição local e cessação local da sudorese. Essas reações são causadas pelos efeitos locais da temperatura diretamente sobre os vasos sanguíneos, e também por reflexos medulares conduzidos pelos receptores cutâneos para a medula espinhal e de volta para a mesma área da pele e suas glândulas sudoríparas. A *intensidade* desses efeitos locais é, além disso, controlada pelos centros hipotalâmicos controladores da temperatura, de modo que o efeito total é proporcional ao sinal hipotalâmico de controle de calor, *multiplicado* pelo sinal local. Tais reflexos podem ajudar na prevenção de troca excessiva de calor quando locais específicos do corpo são resfriados ou aquecidos.

**A Regulação da Temperatura Interna do Corpo É Prejudicada pela Secção da Medula Espinhal.** Após a secção da medula espinhal nas regiões cervicais, ou seja, acima da emergência dos neurônios pré-ganglionares simpáticos na medula espinhal, a regulação da temperatura corporal fica extremamente deficiente porque o hipotálamo não mais consegue controlar o fluxo sanguíneo para a pele ou o grau de sudorese, em qualquer local do corpo. Esse fato é verdadeiro mesmo com

a permanência dos reflexos locais da temperatura na pele, medula espinhal e nos receptores intra-abdominais. Esses reflexos são extremamente fracos, em comparação com o controle hipotalâmico da temperatura corporal.

Nas pessoas com essa condição, a temperatura corporal deve ser regulada, principalmente pela resposta psíquica do paciente às sensações de frio e calor na região da cabeça — ou seja, pelo controle comportamental sinalizado pelo tipo de roupas e pela procura por ambiente apropriadamente quente ou frio.

## Anormalidades da Regulação da Temperatura Corporal

### Febre

Febre, que significa temperatura corporal acima da faixa normal de variação, pode ser causada por anormalidades no cérebro propriamente dito ou por substâncias tóxicas que afetam os centros reguladores da temperatura. Algumas causas de febre (e também das temperaturas subnormais) são apresentadas na Figura 73-10. Elas incluem doenças bacterianas, tumores cerebrais e condições ambientais que podem resultar em uma intermação.

### Reajuste do Centro de Regulação Hipotalâmico da Temperatura nas Doenças Febris — Efeito dos Pirogênios

Muitas proteínas, produtos da degradação das proteínas, e algumas outras substâncias, especialmente toxinas de lipossacarídeos oriundas das membranas celulares de bactérias, podem fazer com que o ponto de ajuste do termostato hipotalâmico se eleve. As substâncias que causam esse efeito são chamadas *pirogênios*. Os pirogênios liberados por bactérias tóxicas ou os liberados por tecidos corporais em degeneração, causam febre durante condições patológicas. Quando o ponto de ajuste do centro de regulação hipotalâmico da temperatura se eleva acima do normal, todos os mecanismos para a elevação da temperatura corporal começam a atuar, incluindo a conservação de calor e o aumento da produção de calor. Em algumas horas, após a elevação do ponto de ajuste, a temperatura corporal se aproxima desse nível, como mostrado na Figura 73-11.

**Mecanismo de Ação dos Pirogênios na Causa da Febre — O Papel das Citocinas.** Experimentos em animais demonstraram que alguns pirogênios, quando injetados no hipotálamo, podem atuar direta e imediatamente sobre o centro de regulação da temperatura no hipotálamo e aumentar seu ponto de ajuste. Outros pirogênios atuam indiretamente e podem necessitar de várias horas de latência antes de causar seus efeitos. Esse fato é válido para vários pirogênios bacterianos, especialmente as *endotoxinas* das bactérias gram-negativas.

Quando as bactérias ou os produtos da degradação das bactérias estão presentes nos tecidos ou no sangue, eles são *fagocitados pelos leucócitos do sangue, pelos macrófagos teciduais* e *pelos grandes linfócitos "killers" granulares*. Todas essas células digerem os produtos bacterianos e, em seguida, liberam citocinas, grupo diferenciado de moléculas peptídicas de sinalização, participantes das respostas imunes e adaptativas. Uma das mais importantes dessas citocinas para causar febre é a *interleucina-1 (IL-1)*, também chamada de *pirogênio leucocitário* ou *pirogênio endógeno*. A interleucina-1 é liberada pelos macrófagos para os líquidos corporais e, ao chegar ao hipotálamo, quase imediatamente ativa os processos produtores de febre aumentando, por vezes, a temperatura corporal, por valor significativo em apenas 8 a 10 minutos. *Aproximadamente um décimo de milionésimo de grama do lipossacarídeo endotoxina* de bactéria, atuando em conjunto com os leucócitos do sangue, macrófagos dos tecidos e linfócitos exterminadores, pode causar febre. A quantidade de interleucina-1 que é formada em resposta ao lipossacarídeo suficiente para causar febre, é de apenas alguns nanogramas.

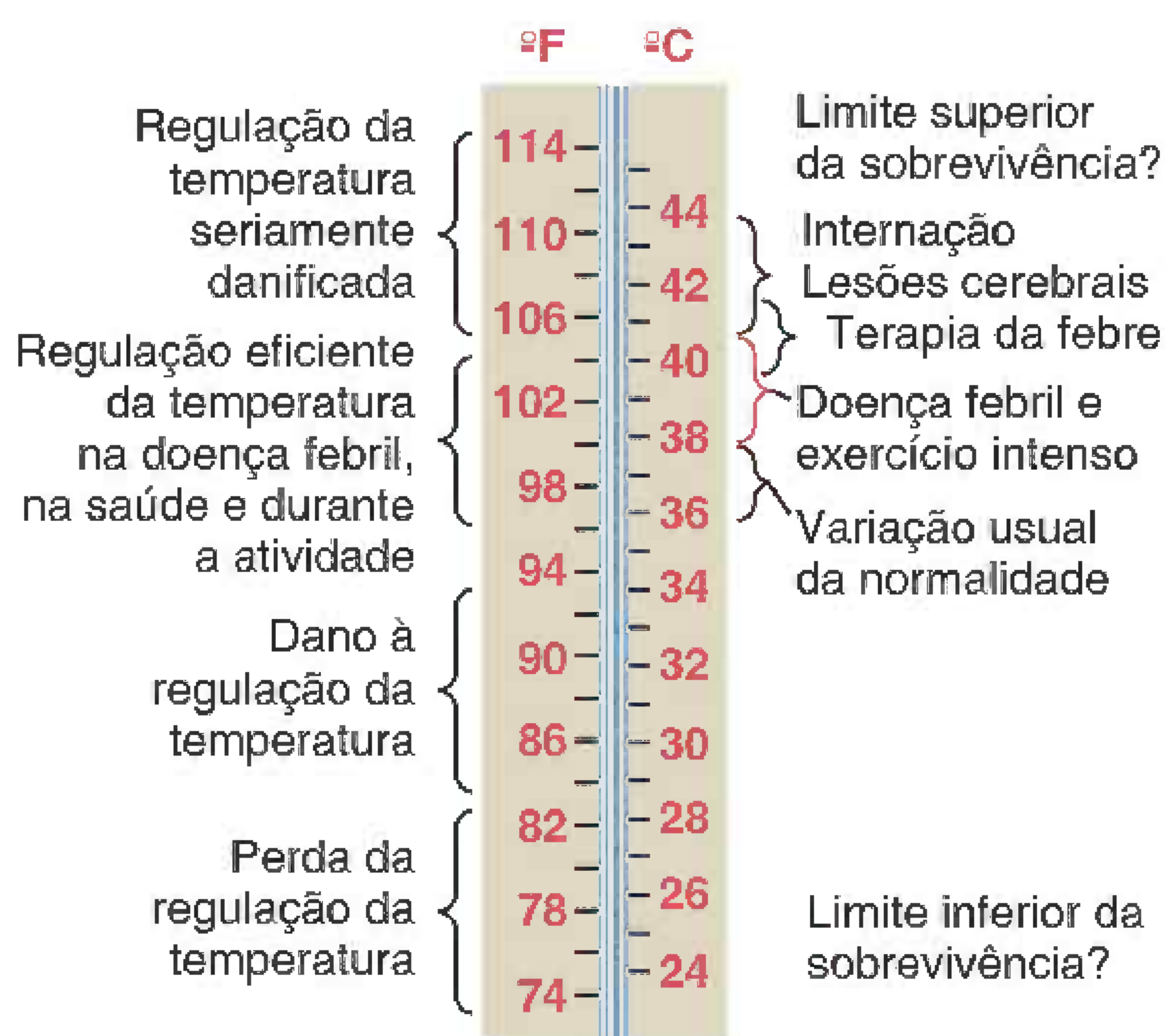



**Figura 73-10** Temperaturas corporais sob diferentes condições. (Redesenhada de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948.)

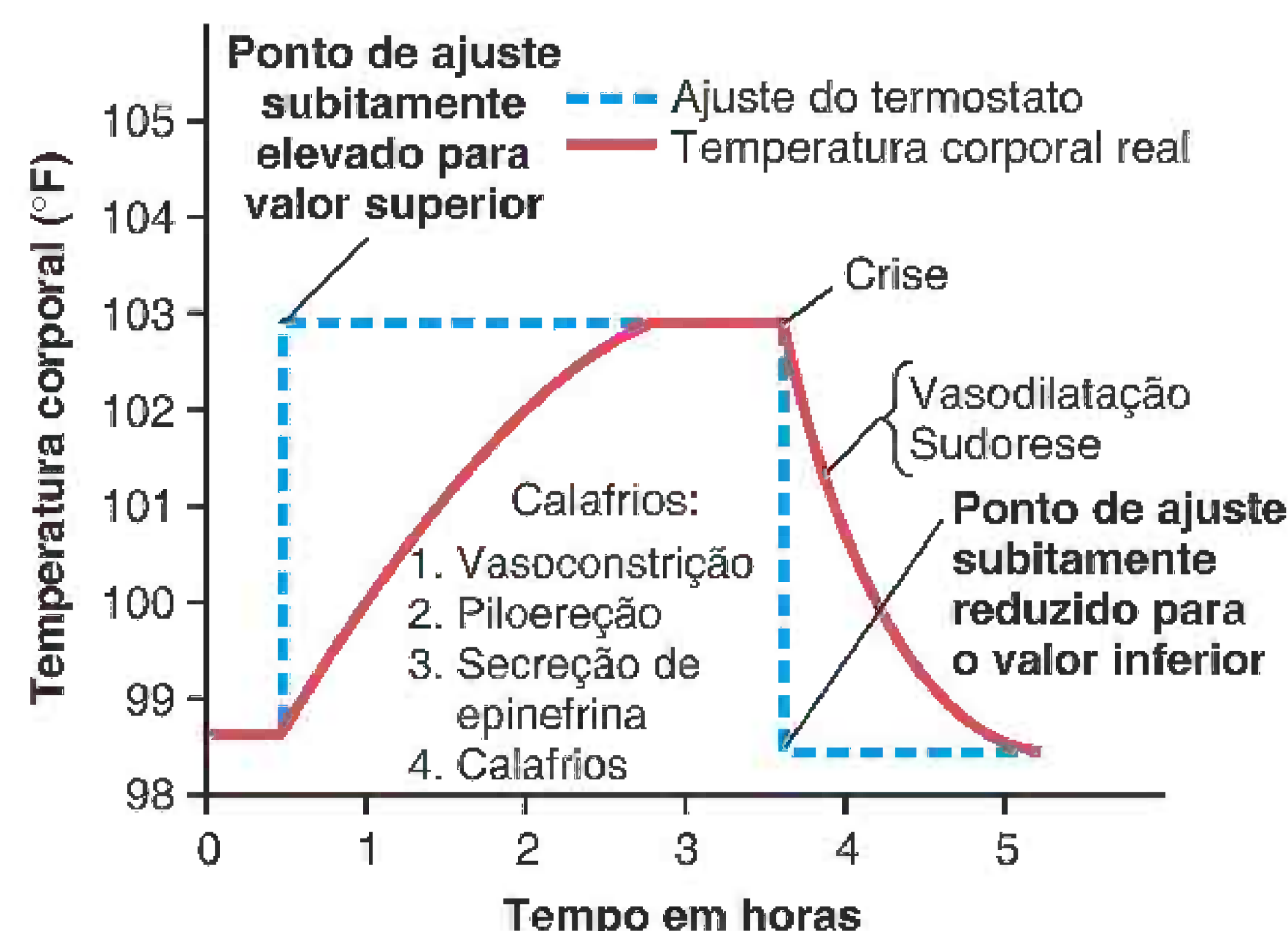



**Figura 73-11** Efeitos da alteração do ponto de ajuste do controlador de temperatura hipotalâmico.

Vários experimentos sugeriram que a interleucina-1 inicialmente cause febre pela indução da formação de prostaglandinas, principalmente a prostaglandina $E_2$ ou substância similar, que atua no hipotálamo para desencadear a reação da febre. Quando a formação de prostaglandinas é bloqueada por fármacos, a febre pode ser abortada ou diminuída. De fato, esta pode ser a explicação para o mecanismo de atuação da aspirina na redução da febre, pois a aspirina impede a formação de prostaglandinas, a partir do ácido araquidônico. Fármacos como a aspirina, que reduzem a febre, são chamados *antipiréticos*.

**Febre Causada por Lesões Cerebrais.** Quando o neurocirurgião opera na região do hipotálamo, quase sempre é desencadeada febre grave; raramente, o efeito oposto, hipotermia, ocorre, demonstrando tanto a potência dos mecanismos hipotalâmicos para o controle da temperatura corporal quanto a facilidade com as quais as anormalidades do hipotálamo podem alterar o ponto de ajuste do controle da temperatura. Outra condição que frequentemente causa temperatura alta prolongada é a compressão do hipotálamo por tumor cerebral.

### Características das Condições Febris

**Calafrios.** Quando o ponto de ajuste do centro de controle de temperatura no hipotálamo é subitamente alterado do nível normal para um nível mais alto do que o normal (como resultado da destruição tecidual, substâncias pirogênicas ou desidratação), a temperatura corporal geralmente leva várias horas para atingir o novo ponto de ajuste da temperatura.

A Figura 73-11 demonstra o efeito da elevação súbita do ponto de ajuste da temperatura para o nível de 39,4°C. Como a temperatura do sangue agora é menor do que o ponto de ajuste do controlador hipotalâmico da temperatura, ocorrem as respostas usuais que causam a elevação da temperatura. Durante esse período, a pessoa experimenta calafrios e sente frio intenso, mesmo que sua temperatura já esteja acima do normal. Além disso, a pele fica fria devido à vasoconstrição e a pessoa treme. Os calafrios continuam até que a temperatura corporal chegue ao ponto de ajuste hipotalâmico de 39,4°C. A partir desse ponto, a pessoa não apresenta mais calafrios e não sente frio ou calor. Enquanto o fator que causa elevação do ponto de ajuste do controlador da temperatura hipotalâmico estiver presente, a temperatura do corpo é regulada quase da mesma forma, mas em nível de ponto de ajuste mais alto.

**Crise ou "Rubor".** Se o fator que está causando a alta da temperatura for removido, o ponto de ajuste do controlador da temperatura hipotalâmico será reduzido para valor mais baixo — talvez, mesmo volte ao normal, como mostrado na Figura 73-11. Nesse caso, a temperatura do corpo se mantém em 39,4°C, mas o hipotálamo tenta regular a temperatura para 37°C. Essa situação é análoga ao aquecimento excessivo da área hipotalâmica anterior pré-óptica, que causa sudorese intensa e o desenvolvimento súbito de aquecimento da pele por causa da vasodilatação generalizada. Essa mudança súbita de eventos no estado febril é conhecida como "crise" ou, mais apropriadamente, "rubor". Antes do advento dos antibióticos, a crise era ansiosamente esperada, pois quando ela ocorria, o médico considerava que a temperatura do paciente logo estaria diminuindo.

### Intermação

O limite superior da temperatura do ar que a pessoa pode suportar depende em grande parte de se o ar é seco ou úmido. Se o ar está seco e correntes de ar de convecção suficientes estão fluindo para promover a rápida evaporação do corpo, a pessoa pode resistir durante várias horas na temperatura do ar de 54,4°C. Inversamente, se o ar está com 100% de umidade ou se o corpo está imerso na água, a temperatura corporal começa a se elevar sempre que a temperatura ambiental estiver acima de 34,4°C. Se a pessoa está realizando trabalho braçal, a *temperatura ambiental* crítica acima da qual provavelmente ocorrerá intermação pode ser de 29,4 a 32,2°C.

Quando a temperatura corporal se eleva além de temperatura crítica, na variação entre 40,5 e 42,2°C, a pessoa, provavelmente, desenvolverá uma *intermação*. Os sintomas incluem desorientação, desconforto abdominal, algumas vezes, acompanhado por vômitos, às vezes, delírios, com eventual perda da consciência se a temperatura corporal não for rapidamente diminuída. Esses sintomas, em geral, são exacerbados por grau de *choque circulatório* ou pela excessiva perda de líquidos e eletrólitos pelo suor.

A hiperpirexia propriamente dita, também é extremamente prejudicial para os tecidos corporais, especialmente para o cérebro, sendo responsável por muitos desses efeitos. De fato, mesmo poucos minutos em temperatura corporal muito alta algumas vezes podem ser fatais. Por esse motivo, muitas autoridades recomendam o tratamento imediato da intermação pelo resfriamento do indivíduo com banho gelado. Como esse procedimento causa calafrios incontroláveis, com aumento considerável da produção de calor, outros autores sugeriram que o uso de esponja ou o resfriamento da pele com borrifos de água gelada, provavelmente, seriam mais eficientes para a diminuição rápida da temperatura central do corpo.

**Efeitos Prejudiciais das Altas Temperaturas.** Os achados patológicos em uma pessoa que morra por hiperpirexia são hemorragias locais e degeneração parenquimatosa das células de todo o corpo, mas especialmente no cérebro. Após a destruição das células neuronais, elas não podem ser substituídas. Além disso, as lesões no fígado, rins e outros órgãos, em geral, podem ser graves o suficiente para levar à falência de um ou mais desses órgãos, eventualmente levando ao óbito, que algumas vezes pode ocorrer vários dias após a intermação.

**Aclimatação ao Calor.** Pode ser extremamente importante a aclimatação ao calor extremo. Exemplos de pessoas que necessitam de aclimatação são soldados a serviço nos trópicos ou mineradores que trabalham a 3 quilômetros de profundidade nas minas de ouro da África do Sul, onde a temperatura ambiente é próxima da temperatura corporal e a umidade do ar se aproxima de 100%. Pessoa exposta ao calor por várias horas durante o dia, realizando trabalho relativamente pesado, irá desenvolver maior tolerância às condições quentes e úmidas em período de 1 a 3 semanas.

Entre as alterações fisiológicas mais importantes que ocorrem durante esse processo de aclimatação, encontra-se a elevação de aproximadamente duas vezes, nos índices

máximos da sudorese, aumento do volume plasmático e diminuição da perda de sais no suor e na urina; esses dois últimos efeitos resultam do aumento da secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais.

**Exposição do Corpo ao Frio Extremo**

A menos que seja tratada imediatamente, a pessoa exposta à água gelada durante 20 a 30 minutos, em geral, morre por parada cardíaca ou fibrilação cardíaca. Nesse momento, a temperatura interna do corpo cai para, aproximadamente, 25°C. Se for aquecido rapidamente, pela aplicação de calor externo, a vida da pessoa pode ser salva.

**Perda da Regulação da Temperatura nas Baixas Temperaturas.** Como é destacado na Figura 73-10, quando a temperatura corporal cai abaixo de 29,4°C (85°F), o hipotálamo perde sua capacidade de regular a temperatura; essa capacidade fica seriamente deteriorada quando a temperatura cai abaixo de 34,4°C (94°F). Em parte, o motivo dessa diminuição da regulação da temperatura se dá pela diminuição dos índices da produção química de calor em cada célula; para cada diminuição de 5,5°C na temperatura corporal a capacidade de produção de calor da célula cai por duas vezes. Além disso, o estado de sonolência (seguido de coma) deprime a atividade dos mecanismos de controle de calor que ocorrem no sistema nervoso central, impedindo os calafrios.

**Enregelamento.** Quando o corpo é exposto a temperaturas extremamente baixas, as áreas superficiais podem congelar; o congelamento é chamado *enregelamento*. Esse fenômeno ocorre especialmente nos lobos das orelhas e nos dedos das mãos e pés. Se o congelamento for suficiente para formar cristais de gelo nas células, ocorre lesão permanente, tal como dano circulatório permanente e destruição tecidual local. Em geral, o descongelamento é acompanhado por gangrena e as áreas enregeladas devem ser removidas cirurgicamente.

**A Vasodilatação Induzida pelo Frio É Mecanismo de Proteção Final Contra o Enregelamento nas Temperaturas Próximas ao Congelamento.** Quando a temperatura dos tecidos cai a valores próximos ao ponto de congelamento, a musculatura lisa nas paredes vasculares fica paralisada pelo próprio frio, ocorrendo a vasodilatação súbita, geralmente manifestada por rubor da pele. Isto ajuda a prevenir contra o enregelamento, levando sangue quente para a pele. Esse mecanismo é menos desenvolvido em humanos do que em animais inferiores que vivem no frio.

**Hipotermia Artificial.** É fácil diminuir a temperatura da pessoa, inicialmente, pela administração de forte sedativo para deprimir a reatividade do controlador de temperatura hipotalâmico, seguida do resfriamento da pessoa com gelo ou cobertores de resfriamento até que a temperatura caia. A temperatura pode ser mantida abaixo dos 32,2°C durante vários dias ou semanas pela aspersão contínua de água fria ou álcool sobre o corpo. Esse resfriamento artificial pode ser utilizado durante cirurgias cardíacas, para que o coração seja parado artificialmente, durante vários minutos. O resfriamento a esse nível não causa dano tecidual, mas diminui a frequência cardíaca e diminui, enormemente, o metabolismo celular, de modo que as células corporais podem sobreviver, 30 minutos a mais de 1 hora, sem que haja fluxo sanguíneo durante o procedimento cirúrgico.

## Referências


Aronoff DM, Neilson EG: Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression, *Am J Med* 111:304, 2001.

Benarroch EE: Thermoregulation: recent concepts and remaining questions, *Neurology* 69:1293, 2007.

Blatteis CM: Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management, *Pharmacol Ther* 111:194, 2006.

Blatteis CM: The onset of fever: new insights into its mechanism, *Prog Brain Res* 162:3, 2007.

Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T: Cytokines and fever, *Front Biosci* 9:1433, 2004.

Florez-Duquet M, McDonald RB: Cold-induced thermoregulation and biological aging, *Physiol Rev* 78:339, 1998.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.

Horowitz M: Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses, *News Physiol Sci* 18:215, 2003.

Katschinski DM: On heat and cells and proteins, *News Physiol Sci* 19:11, 2004.

Kenney WL, Munce TA: Aging and human temperature regulation, *J Appl Physiol* 95:2598, 2003.

Kozak W, Kluger MJ, Tesfaigzi J, et al: Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis, *Ann N Y Acad Sci* 917:121, 2000.

Morrison SF: Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis, *News Physiol Sci* 19:67, 2004.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals, *Exp Physiol* 93:773, 2008.

Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP: Therapeutic hypothermia for acute stroke, *Lancet Neurol* 2:410, 2003.

Romanovsky AA: Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R37, 2007.

Rowland T: Thermoregulation during exercise in the heat in children: old concepts revisited, *J Appl Physiol* 105:718, 2008.

Saper CB: Neurobiological basis of fever, *Ann N Y Acad Sci* 856:90, 1998.

Simon A, van der Meer JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R86, 2007.

Steinman L: Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders, *J Clin Invest* 118:3557, 2008.

máximos da sudorese, aumento do volume plasmático e diminuição da perda de sais no suor e na urina; esses dois últimos efeitos resultam do aumento da secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais.

**Exposição do Corpo ao Frio Extremo**

A menos que seja tratada imediatamente, a pessoa exposta à água gelada durante 20 a 30 minutos, em geral, morre por parada cardíaca ou fibrilação cardíaca. Nesse momento, a temperatura interna do corpo cai para, aproximadamente, 25°C. Se for aquecido rapidamente, pela aplicação de calor externo, a vida da pessoa pode ser salva.

**Perda da Regulação da Temperatura nas Baixas Temperaturas.** Como é destacado na Figura 73-10, quando a temperatura corporal cai abaixo de 29,4°C (85°F), o hipotálamo perde sua capacidade de regular a temperatura; essa capacidade fica seriamente deteriorada quando a temperatura cai abaixo de 34,4°C (94°F). Em parte, o motivo dessa diminuição da regulação da temperatura se dá pela diminuição dos índices da produção química de calor em cada célula; para cada diminuição de 5,5°C na temperatura corporal a capacidade de produção de calor da célula cai por duas vezes. Além disso, o estado de sonolência (seguido de coma) deprime a atividade dos mecanismos de controle de calor que ocorrem no sistema nervoso central, impedindo os calafrios.

**Enregelamento.** Quando o corpo é exposto a temperaturas extremamente baixas, as áreas superficiais podem congelar; o congelamento é chamado *enregelamento*. Esse fenômeno ocorre especialmente nos lobos das orelhas e nos dedos das mãos e pés. Se o congelamento for suficiente para formar cristais de gelo nas células, ocorre lesão permanente, tal como dano circulatório permanente e destruição tecidual local. Em geral, o descongelamento é acompanhado por gangrena e as áreas enregeladas devem ser removidas cirurgicamente.

**A Vasodilatação Induzida pelo Frio É Mecanismo de Proteção Final Contra o Enregelamento nas Temperaturas Próximas ao Congelamento.** Quando a temperatura dos tecidos cai a valores próximos ao ponto de congelamento, a musculatura lisa nas paredes vasculares fica paralisada pelo próprio frio, ocorrendo a vasodilatação súbita, geralmente manifestada por rubor da pele. Isto ajuda a prevenir contra o enregelamento, levando sangue quente para a pele. Esse mecanismo é menos desenvolvido em humanos do que em animais inferiores que vivem no frio.

**Hipotermia Artificial.** É fácil diminuir a temperatura da pessoa, inicialmente, pela administração de forte sedativo para deprimir a reatividade do controlador de temperatura hipotalâmico, seguida do resfriamento da pessoa com gelo ou cobertores de resfriamento até que a temperatura caia. A temperatura pode ser mantida abaixo dos 32,2°C durante vários dias ou semanas pela aspersão contínua de água fria ou álcool sobre o corpo. Esse resfriamento artificial pode ser utilizado durante cirurgias cardíacas, para que o coração seja parado artificialmente, durante vários minutos. O resfriamento a esse nível não causa dano tecidual, mas diminui a frequência cardíaca e diminui, enormemente, o metabolismo celular, de modo que as células corporais podem sobreviver, 30 minutos a mais de 1 hora, sem que haja fluxo sanguíneo durante o procedimento cirúrgico.

## Referências


Aronoff DM, Neilson EG: Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression, *Am J Med* 111:304, 2001.

Benarroch EE: Thermoregulation: recent concepts and remaining questions, *Neurology* 69:1293, 2007.

Blatteis CM: Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management, *Pharmacol Ther* 111:194, 2006.

Blatteis CM: The onset of fever: new insights into its mechanism, *Prog Brain Res* 162:3, 2007.

Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T: Cytokines and fever, *Front Biosci* 9:1433, 2004.

Florez-Duquet M, McDonald RB: Cold-induced thermoregulation and biological aging, *Physiol Rev* 78:339, 1998.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.

Horowitz M: Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses, *News Physiol Sci* 18:215, 2003.

Katschinski DM: On heat and cells and proteins, *News Physiol Sci* 19:11, 2004.

Kenney WL, Munce TA: Aging and human temperature regulation, *J Appl Physiol* 95:2598, 2003.

Kozak W, Kluger MJ, Tesfaigzi J, et al: Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis, *Ann N Y Acad Sci* 917:121, 2000.

Morrison SF: Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis, *News Physiol Sci* 19:67, 2004.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals, *Exp Physiol* 93:773, 2008.

Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP: Therapeutic hypothermia for acute stroke, *Lancet Neurol* 2:410, 2003.

Romanovsky AA: Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R37, 2007.

Rowland T: Thermoregulation during exercise in the heat in children: old concepts revisited, *J Appl Physiol* 105:718, 2008.

Saper CB: Neurobiological basis of fever, *Ann N Y Acad Sci* 856:90, 1998.

Simon A, van der Meer JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R86, 2007.

Steinman L: Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders, *J Clin Invest* 118:3557, 2008.

máximos da sudorese, aumento do volume plasmático e diminuição da perda de sais no suor e na urina; esses dois últimos efeitos resultam do aumento da secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais.

**Exposição do Corpo ao Frio Extremo**

A menos que seja tratada imediatamente, a pessoa exposta à água gelada durante 20 a 30 minutos, em geral, morre por parada cardíaca ou fibrilação cardíaca. Nesse momento, a temperatura interna do corpo cai para, aproximadamente, 25°C. Se for aquecido rapidamente, pela aplicação de calor externo, a vida da pessoa pode ser salva.

**Perda da Regulação da Temperatura nas Baixas Temperaturas.** Como é destacado na Figura 73-10, quando a temperatura corporal cai abaixo de 29,4°C (85°F), o hipotálamo perde sua capacidade de regular a temperatura; essa capacidade fica seriamente deteriorada quando a temperatura cai abaixo de 34,4°C (94°F). Em parte, o motivo dessa diminuição da regulação da temperatura se dá pela diminuição dos índices da produção química de calor em cada célula; para cada diminuição de 5,5°C na temperatura corporal a capacidade de produção de calor da célula cai por duas vezes. Além disso, o estado de sonolência (seguido de coma) deprime a atividade dos mecanismos de controle de calor que ocorrem no sistema nervoso central, impedindo os calafrios.

**Enregelamento.** Quando o corpo é exposto a temperaturas extremamente baixas, as áreas superficiais podem congelar; o congelamento é chamado *enregelamento.* Esse fenômeno ocorre especialmente nos lobos das orelhas e nos dedos das mãos e pés. Se o congelamento for suficiente para formar cristais de gelo nas células, ocorre lesão permanente, tal como dano circulatório permanente e destruição tecidual local. Em geral, o descongelamento é acompanhado por gangrena e as áreas enregeladas devem ser removidas cirurgicamente.

**A Vasodilatação Induzida pelo Frio É Mecanismo de Proteção Final Contra o Enregelamento nas Temperaturas Próximas ao Congelamento.** Quando a temperatura dos tecidos cai a valores próximos ao ponto de congelamento, a musculatura lisa nas paredes vasculares fica paralisada pelo próprio frio, ocorrendo a vasodilatação súbita, geralmente manifestada por rubor da pele. Isto ajuda a prevenir contra o enregelamento, levando sangue quente para a pele. Esse mecanismo é menos desenvolvido em humanos do que em animais inferiores que vivem no frio.

**Hipotermia Artificial.** É fácil diminuir a temperatura da pessoa, inicialmente, pela administração de forte sedativo para deprimir a reatividade do controlador de temperatura hipotalâmico, seguida do resfriamento da pessoa com gelo ou cobertores de resfriamento até que a temperatura caia. A temperatura pode ser mantida abaixo dos 32,2°C durante vários dias ou semanas pela aspersão contínua de água fria ou álcool sobre o corpo. Esse resfriamento artificial pode ser utilizado durante cirurgias cardíacas, para que o coração seja parado artificialmente, durante vários minutos. O resfriamento a esse nível não causa dano tecidual, mas diminui a frequência cardíaca e diminui, enormemente, o metabolismo celular, de modo que as células corporais podem sobreviver, 30 minutos a mais de 1 hora, sem que haja fluxo sanguíneo durante o procedimento cirúrgico.

## Referências


Aronoff DM, Neilson EG: Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression, *Am J Med* 111:304, 2001.

Benarroch EE: Thermoregulation: recent concepts and remaining questions, *Neurology* 69:1293, 2007.

Blatteis CM: Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management, *Pharmacol Ther* 111:194, 2006.

Blatteis CM: The onset of fever: new insights into its mechanism, *Prog Brain Res* 162:3, 2007.

Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T: Cytokines and fever, *Front Biosci* 9:1433, 2004.

Florez-Duquet M, McDonald RB: Cold-induced thermoregulation and biological aging, *Physiol Rev* 78:339, 1998.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.

Horowitz M: Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses, *News Physiol Sci* 18:215, 2003.

Katschinski DM: On heat and cells and proteins, *News Physiol Sci* 19:11, 2004.

Kenney WL, Munce TA: Aging and human temperature regulation, *J Appl Physiol* 95:2598, 2003.

Kozak W, Kluger MJ, Tesfaigzi J, et al: Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis, *Ann N Y Acad Sci* 917:121, 2000.

Morrison SF: Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis, *News Physiol Sci* 19:67, 2004.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals, *Exp Physiol* 93:773, 2008.

Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP: Therapeutic hypothermia for acute stroke, *Lancet Neurol* 2:410, 2003.

Romanovsky AA: Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R37, 2007.

Rowland T: Thermoregulation during exercise in the heat in children: old concepts revisited, *J Appl Physiol* 105:718, 2008.

Saper CB: Neurobiological basis of fever, *Ann N Y Acad Sci* 856:90, 1998.

Simon A, van der Meer JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R86, 2007.

Steinman L: Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders, *J Clin Invest* 118:3557, 2008.

CAPÍTULO 74

# Introdução à Endocrinologia



## Coordenação das Funções Corporais por Mensageiros Químicos

As múltiplas atividades das células, tecidos e órgãos do corpo são coordenadas pelo inter-relacionamento de vários tipos de sistemas de mensageiros químicos:

1. *Neurotransmissores* são liberados por terminais de axônios de neurônios nas junções sinápticas e atuam localmente para controlar as funções das células nervosas.
2. *Hormônios endócrinos* são liberados por glândulas ou células especializadas no sangue circulante e influenciam a função das células-alvo em outro local do corpo.
3. *Hormônios neuroendócrinos* são secretados por neurônios no sangue circulante e influenciam a função de células-alvo, em outro local do corpo.
4. *Parácrinos* são secretados por células no líquido extracelular e afetam células-alvo vizinhas de tipo diferente.
5. *Autócrinos* são secretados por células no líquido extracelular e afetam a função das mesmas células que os produziram, ligando-se a receptores na superfície celular.
6. *Citocinas* são peptídeos secretados por células no líquido extracelular e podem funcionar como hormônios autócrinos, parácrinos ou endócrinos. Exemplos de citocinas incluem as *interleucinas* e outras *linfocinas* secretadas por células auxiliadoras e atuam sobre outras células do sistema imune (Cap. 34). Hormônios citocinas (p. ex., *leptina*) produzidos por adipócitos são, algumas vezes, chamados de *adipocinas*.

Nos próximos capítulos, discutiremos principalmente os sistemas hormonais endócrino e neuroendócrino, tendo em mente que muitos dos sistemas de mensageiros químicos do corpo interagem entre si, para manter a homeostasia. Por exemplo, a medula adrenal e a hipófise secretam em sua maior parte seus hormônios em resposta a estímulos neurais. As células neuroendócrinas, localizadas no hipotálamo, têm axônios que terminam na hipófise posterior e eminência mediana e secretam vários neuro-hormônios, incluindo o *hormônio antidiurético* (ADH), a *ocitocina* e os *hormônios hipofisiotrópicos*, que controlam a secreção dos hormônios da hipófise anterior.

Os *hormônios endócrinos* são transportados pelo sistema circulatório para células em todo o corpo, incluindo o sistema nervoso em alguns casos, onde se ligam a receptores e iniciam muitas reações celulares. Alguns hormônios endócrinos afetam muitos tipos diferentes de células do corpo; por exemplo, o *hormônio do crescimento* (da hipófise anterior) causa crescimento da maioria das partes do corpo e a *tiroxina* (da tireoide) aumenta a velocidade de muitas reações químicas em quase todas as células do corpo.

Outros hormônios afetam principalmente os *tecidos-alvo* específicos, porque somente esses tecidos têm abundantes receptores para o hormônio. Por exemplo, o *hormônio adrenocorticotrópico* (ACTH), da hipófise anterior, estimula, especificamente, o córtex adrenal, fazendo com que ele secrete hormônios adrenocorticais e os *hormônios ovarianos* têm seus principais efeitos sobre os órgãos sexuais femininos e sobre características sexuais secundárias do corpo feminino.

A Figura 74-1 mostra os locais anatômicos das principais glândulas endócrinas e os tecidos endócrinos do corpo, exceto pela placenta, que é fonte adicional de hormônios sexuais. A Tabela 74-1 apresenta panorama dos diferentes sistemas hormonais e de suas ações mais importantes.

Os múltiplos sistemas hormonais desempenham papel-chave na regulação de quase todas as funções corporais, incluindo o metabolismo, crescimento e desenvolvimento, balanço hidroeletrolítico, reprodução e comportamento. Por exemplo, sem o hormônio do crescimento, a pessoa seria anã. Sem a tiroxina e o tri-iodotironina da tireoide, quase todas as reações químicas do corpo ficariam lentas e a pessoa também seria lenta. Sem a insulina do pâncreas, as células do corpo poderiam usar pouco dos carboidratos dos alimentos para produzir energia. E sem os hormônios sexuais, o desenvolvimento sexual e as funções sexuais estariam ausentes.

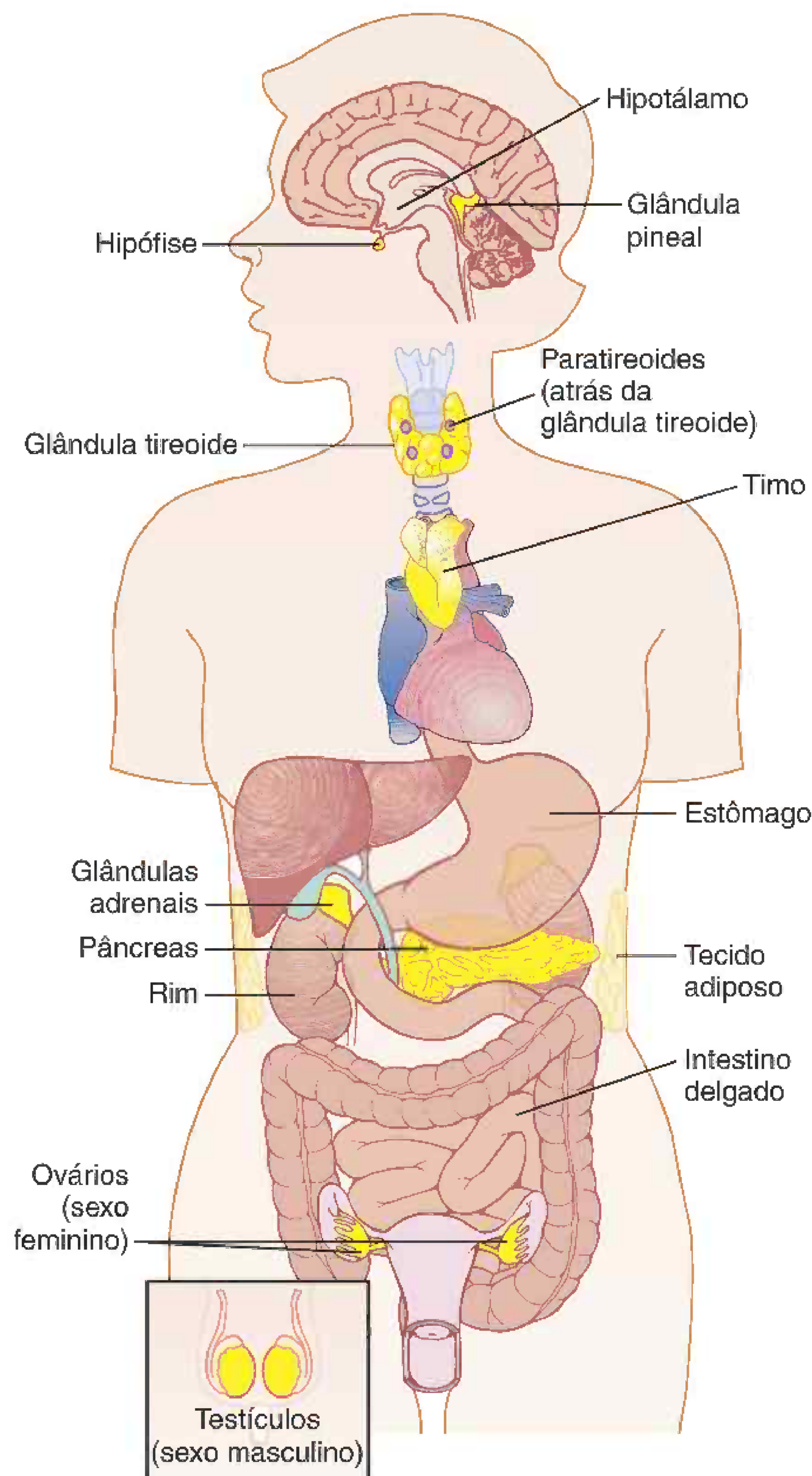



**Figura 74-1** Locais anatômicos das principais glândulas endócrinas e tecidos do corpo.

## Estrutura Química e Síntese de Hormônios

Existem três classes gerais de hormônios:

1. *Proteínas e polipeptídeos*, incluindo hormônios secretados pela hipófise anterior e posterior, pelo pâncreas (insulina e glucagon), pela paratireoide (paratormônio) e por muitos outros (Tabela 74-1).
2. *Esteroides* secretados pelo córtex adrenal (cortisol e aldosterona), pelos ovários (estrogênio e progesterona), testículos (testosterona) e pela placenta (estrogênio e progesterona).
3. *Derivados do aminoácido tirosina*, secretados pela tireoide (tiroxina e tri-iodotironina) e medula adrenal (epinefrina e norepinefrina). Não existe hormônio conhecido com polissacarídeos ou ácidos nucleicos.

**Hormônios Polipeptídicos e Proteicos São Armazenados em Vesículas Secretoras Até Que Sejam Necessários.** A maioria dos hormônios no corpo é de polipeptídeos e de proteínas. Esses hormônios variam em tamanho, de pequenos peptídeos, com não mais que três aminoácidos (hormônio liberador de tireotropina), a proteínas com quase 200 aminoácidos (hormônio do crescimento e prolactina). Em geral, os polipeptídeos com 100 ou mais aminoácidos são chamados de *proteínas*, e os com menos de 100 aminoácidos são denominados *peptídeos*.

Os hormônios proteicos e peptídicos são sintetizados na extremidade rugosa do retículo endoplasmático das diferentes células endócrinas, da mesma maneira que a maioria das outras proteínas (Fig. 74-2). Geralmente, são sintetizados primeiro, como proteínas maiores que não são biologicamente ativas (*pré-pró-hormônios)* e clivados para formar *pró-hormônios* menores, no retículo endoplasmático. Estes são então transferidos para o aparelho de Golgi, para acondicionamento em vesículas secretoras. Nesse processo, as enzimas nas vesículas clivam os pró-hormônios para produzir os hormônios menores biologicamente ativos e fragmentos inativos. As vesículas são armazenadas no citoplasma e muitas ficam ligadas à membrana celular até que o produto da sua secreção seja necessário. A secreção dos hormônios (bem como os fragmentos inativos) ocorre quando as vesículas secretoras se fundem com a membrana celular e o conteúdo granular é expelido para o líquido intersticial ou diretamente na corrente sanguínea, por *exocitose*.

Em muitos casos, o estímulo para a exocitose é o aumento da concentração citosólica de cálcio, causado por despolarização da membrana plasmática. Em outros casos, a estimulação de receptor endócrino na superfície celular causa aumento do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e, subsequentemente, ativação de proteinocinases que iniciam a secreção do hormônio. Os hormônios peptídicos são hidrossolúveis, o que permite que entrem facilmente no sistema circulatório, para serem transportados para seus tecidos-alvo.

**Hormônios Esteroides em Geral São Sintetizados a Partir do Colesterol e não São Armazenados.** A estrutura química dos hormônios esteroides é semelhante à do colesterol e, na maioria dos casos, eles são sintetizados a partir do próprio colesterol. São lipossolúveis e consistem em três anéis ciclo-hexila e um anel ciclopentila, combinados em única estrutura (Fig. 74-3).

Embora em geral exista muito pouco armazenamento de hormônio em células endócrinas produtoras de esteroides, grandes depósitos de ésteres de colesterol, em vacúolos do citoplasma, podem ser rapidamente mobilizados para a síntese de esteroides após o estímulo. Grande parte do colesterol nas células produtoras de esteroides vem do plasma, mas também ocorre síntese *de novo* colesterol, nas células produtoras de esteroides. Como os esteroides são muito lipossolúveis, uma vez sintetizados, eles simplesmente se difundem através da membrana celular e entram no líquido intersticial e, depois, no sangue.

**Tabela 74-1** Glândulas Endócrinas, Hormônios e suas Funções e Estrutura

| Glândula/Tecido | Hormônios | Principais Funções | Estrutura Química |
|---|---|---|---|
| Hipotálamo (Cap. 75) | Hormônio liberador de tireotropina (TRH) | Estimula a secreção de hormônio tireoestimulante (TSH) e prolactina | Peptídeo |
| | Hormônio liberador de corticotropina (CRH) | Causa liberação de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) | Peptídeo |
| | Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) | Causa liberação do hormônio do crescimento | Peptídeo |
| | Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIH) (somatostatina) | Inibe a liberação do hormônio do crescimento | Peptídeo |
| | Hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH) | Causa liberação de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) | |
| | Dopamina ou fator inibidor da prolactina (PIF) | Inibe a liberação de prolactina | Amina |
| Hipófise anterior (Cap. 75) | Hormônio do crescimento | Estimula a síntese proteica e o crescimento global da maioria das células e tecidos | Peptídeo |
| | TSH | Estimula a síntese e a secreção dos hormônios da tireoide (tiroxina e triiodotironina) | Peptídeo |
| | ACTH | Estimula a síntese e a secreção de hormônios adrenocorticais (cortisol, androgênios e aldosterona) | Peptídeo |
| | Prolactina | Promove o desenvolvimento das mamas femininas e a secreção de leite | Peptídeo |
| | FSH | Causa crescimento de folículos nos ovários e maturação de espermatozoides nas células de Sertoli dos testículos | Peptídeo |
| | LH | Estimula a síntese de testosterona nas células de Leydig dos testículos; estimula a ovulação, a formação de corpo lúteo e a síntese de estrogênio e progesterona nos ovários | Peptídeo |
| Hipófise posterior (Cap. 75) | Hormônio antidiurético (ADH) (também chamado de *vasopressina*) | Aumenta a reabsorção de água pelos rins e causa vasoconstrição e aumento da pressão arterial | Peptídeo |
| | Ocitocina | Estimula a ejeção de leite das mamas e contrações uterinas | Peptídeo |
| Tireoide (Cap. 76) | Tiroxina ($T_4$) e triiodotironina ($T_3$) | Aumentam as taxas de reações químicas na maioria das células, aumentando assim a taxa metabólica corporal | Amina |
| | Calcitonina | Promove a deposição de cálcio nos ossos e diminui a concentração do íon cálcio do líquido extracelular | Peptídeo |
| Córtex adrenal (Cap. 77) | Cortisol | Tem múltiplas funções metabólicas para o controle do metabolismo de proteínas, carboidratos e gorduras; também tem efeitos anti-inflamatórios | Esteroide |
| | Aldosterona | Aumenta a reabsorção de sódio renal, a secreção de potássio e a secreção do íon hidrogênio | Esteroide |
| Medula adrenal (Cap. 60) | Norepinefrina, epinefrina | Mesmos efeitos que a estimulação simpática | Amina |
| Pâncreas (Cap. 78) | Insulina (células $\beta$) | Promove a entrada de glicose em muitas células e, deste modo, controla o metabolismo dos carboidratos | Peptídeo |
| | Glucagon (células $\alpha$) | Aumenta a síntese e a liberação de glicose do fígado para os líquidos corporais | Peptídeo |

*(Continua)*

**Tabela 74-1** Glândulas Endócrinas, Hormônios e suas Funções e Estrutura — Cont.

| Glândula/Tecido | Hormônios | Principais Funções | Estrutura Química |
|---|---|---|---|
| Paratireoide (Cap. 79) | Paratormônio (PTH) | Controla a concentração do íon cálcio no soro por aumento da absorção de cálcio pelo intestino e rins e liberação de cálcio dos ossos | Peptídeo |
| Testículos (Cap. 80) | Testosterona | Promovem o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino e as características sexuais secundárias masculinas | Esteroide |
| Ovários (Cap. 81) | Estrogênios | Promovem o crescimento e o desenvolvimento do sistema reprodutor feminino, das mamas femininas e das características sexuais secundárias femininas | Esteroide |
| | Progesterona | Estimula a secreção de "leite uterino" pelas glândulas endometriais uterinas e promove desenvolvimento do aparelho secretor das mamas | Esteroide |
| Placenta (Cap. 82) | Gonadotropina coriônica humana (HCG) | Promove o crescimento do corpo lúteo e a secreção de estrogênios e progesterona pelo corpo lúteo | Peptídeo |
| | Somatomamotropina humana | Provavelmente ajuda a promover o desenvolvimento de alguns tecidos fetais, bem como as mamas da mãe | Peptídeo |
| | Estrogênios | Ver ações dos estrogênios nos ovários | Esteroide |
| | Progesterona | Ver ações da progesterona nos ovários | Esteroide |
| Rim (Cap. 26) | Renina | Catalisa a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I (atua como enzima) | Peptídeo |
| | 1,25-Diidroxicolecalciferol | Aumenta a absorção intestinal de cálcio e a mineralização óssea | Esteroide |
| | Eritropoietina | Aumenta a produção de hemácias | Peptídeo |
| Coração (Cap. 22) | Peptídeo natriurético atrial (ANP) | Aumenta excreção de sódio pelos rins, reduz a pressão arterial | Peptídeo |
| Estômago (Cap. 64) | Gastrina | Estimula a secreção de HCl pelas células parietais | Peptídeo |
| Intestino delgado (Cap. 64) | Secretina | Estimula as células acinares pancreáticas a liberar bicarbonato e água | Peptídeo |
| | Colecistoquinina (CCK) | Estimula a contração da vesícula biliar e liberação de enzimas pancreáticas | Peptídeo |
| Adipócitos (Cap. 71) | Leptina | Inibe o apetite, estimula a termogênese | Peptídeo |

**Hormônios Aminados São Derivados da Tirosina.** Os dois grupos de hormônios derivados da tirosina, os hormônios da tireoide e da medula adrenal, são formados pela ação de enzimas nos compartimentos citoplasmáticos das células glandulares. Os hormônios da tiroide são sintetizados e armazenados na glândula tireoide e incorporados a macromoléculas da proteína *tireoglobulina*, que é armazenada em grandes folículos, na tireoide. A secreção hormonal ocorre quando as aminas são clivadas da tireoglobulina e os hormônios livres são então liberados na corrente sanguínea. Depois de entrar no sangue, a maior parte dos hormônios da tireoide se combina com proteínas plasmáticas, em especial a *globulina de ligação à tiroxina*, que lentamente libera os hormônios para os tecidos-alvo.

A epinefrina e a norepinefrina são formadas na medula adrenal, que normalmente secreta cerca de quatro vezes mais epinefrina do que norepinefrina. As catecolaminas ocupam as vesículas pré-formadas que são armazenadas até serem secretadas. De modo semelhante aos hormônios proteicos, armazenados em grânulos secretores, as catecolaminas também são liberadas das células da medula adrenal por exocitose. Uma vez que as catecolaminas entrem na circulação, elas podem existir no plasma, na forma livre ou em conjugação com outras substâncias.

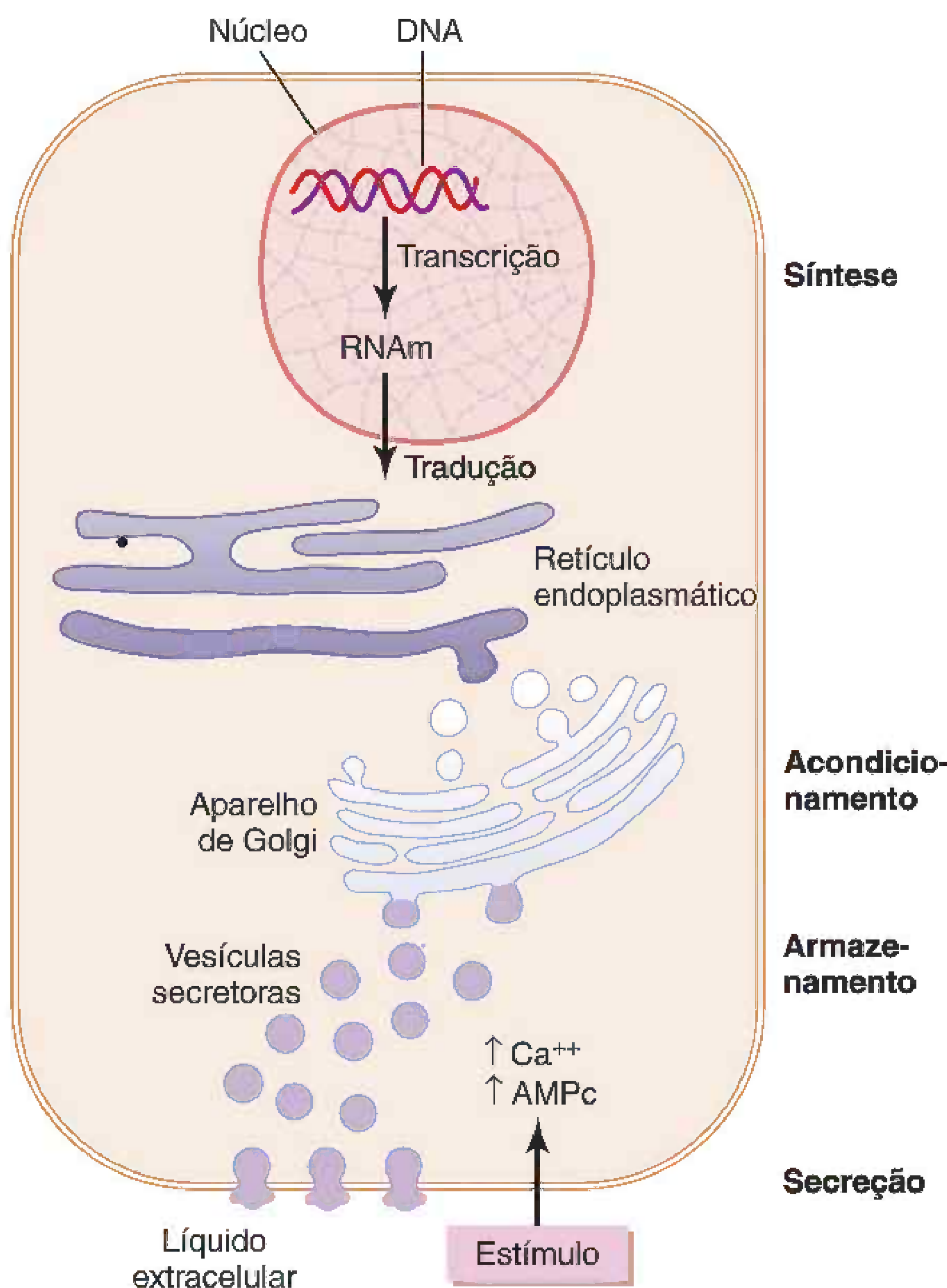



**Figura 74-2** Síntese e secreção de hormônios peptídicos. O estímulo para secreção hormonal costuma envolver alterações do cálcio intracelular ou alterações do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) na célula.

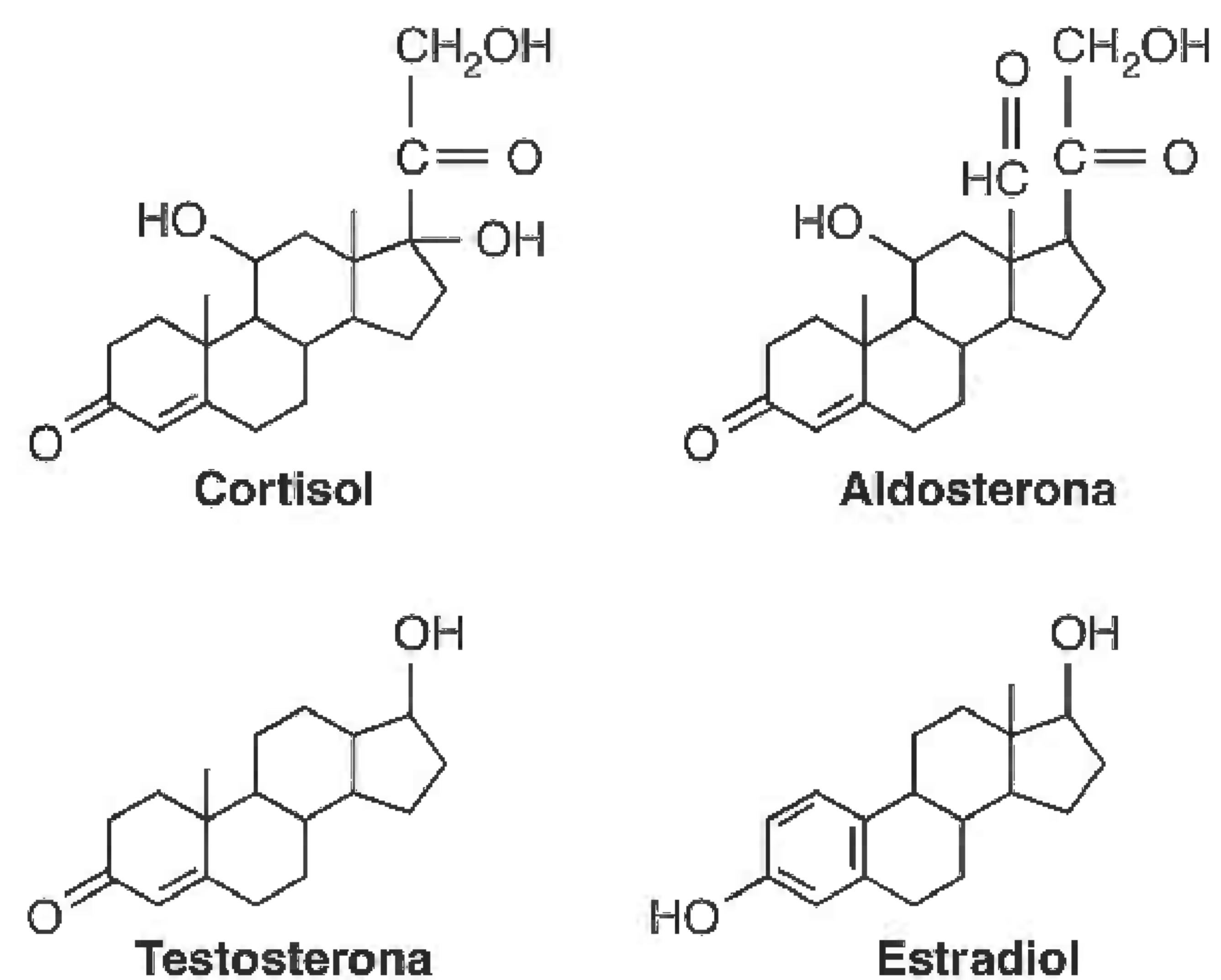



**Figura 74-3** Estruturas químicas de vários hormônios esteroides.

## Secreção Hormonal, Transporte e Depuração de Hormônios do Sangue

**Início da Secreção de Hormônios após um Estímulo e Duração de Ação de Diferentes Hormônios.** Alguns hormônios, como a norepinefrina e a epinefrina, são secretados em segundos, após a glândula ser estimulada e podem desenvolver ação completa dentro de alguns segundos a minutos; as ações de outros hormônios, como a tiroxina ou o hormônio do crescimento, podem exigir meses para ter seu efeito completo. Desse modo, cada um dos diferentes hormônios tem suas próprias características para início e duração da ação — cada um é moldado para realizar sua função de controle específica.

**Concentrações de Hormônios no Sangue Circulante e Intensidade de Secreção Hormonal.** As concentrações de hormônios necessárias para controlar a maioria das funções metabólicas e endócrinas são incrivelmente pequenas. Suas concentrações no sangue variam de não mais que 1 picograma (que é o milionésimo de um milionésimo de grama), em cada mililitro de sangue até, no máximo, alguns microgramas (alguns milionésimos de grama) por mililitro de sangue. Semelhantemente, as intensidades de secreção dos vários hormônios são extremamente pequenas, em geral, medidas em microgramas ou miligramas por dia. Veremos, ainda neste capítulo, que existem mecanismos muito especializados nos tecidos-alvo, que permitem que até quantidades diminutas de hormônios exerçam potente controle sobre os sistemas fisiológicos.

### Controle por *Feedback* da Secreção Hormonal

**O *Feedback* Negativo Impede a Hiperatividade dos Sistemas Hormonais.** Embora as concentrações plasmáticas de muitos hormônios flutuem em resposta a vários estímulos que ocorrem durante todo o dia, todos os hormônios estudados até aqui parecem ser estritamente controlados. Na maioria dos casos, esse controle é exercido por *mecanismos de* feedback *negativo* que asseguram o nível apropriado de atividade hormonal no tecido-alvo. Depois que o estímulo causa liberação do hormônio, condições ou produtos decorrentes da ação do hormônio tendem a suprimir sua liberação adicional. Em outras palavras, o hormônio (ou um de seus produtos) exerce efeito de *feedback* negativo, para impedir a hipersecreção do hormônio ou a hiperatividade no tecido-alvo.

A variável controlada não costuma ser a secreção do próprio hormônio, mas o grau de atividade no tecido-alvo. Portanto, somente quando a atividade no tecido-alvo se eleva até nível apropriado, os sinais de *feedback* para a glândula endócrina serão suficientemente potentes para lentificar a secreção do hormônio. A regulação dos hormônios por *feedback* pode ocorrer em todos os níveis, incluindo a transcrição gênica e as etapas de tradução envolvidas na síntese de hormônios e etapas envolvidas no processamento de hormônios ou na liberação dos hormônios armazenados.

**Surtos de Secreção Hormonal Podem Ocorrer com *Feedback* Positivo.** Em alguns casos, ocorre feedback *positivo* quando a ação biológica do hormônio causa sua secreção adicional. Exemplo é o surto de secreção de *hormônio luteinizante* (LH) que ocorre em decorrência do efeito estimulatório do estrogênio sobre a hipófise anterior, antes da ovulação. O LH secretado, então, atua sobre os ovários, estimulando a secreção adicional de estro-

gênio o que, por sua vez, causa mais secreção de LH. Finalmente, o LH atinge a concentração apropriada e é, então, exercido controle típico por *feedback* negativo da secreção do hormônio.

**Ocorrem Variações Cíclicas na Liberação do Hormônio.** Existem variações periódicas da liberação do hormônio, sobrepostas ao controle por *feedback* negativo e positivo da secreção hormonal, e elas são influenciadas por alterações sazonais, várias etapas do desenvolvimento e do envelhecimento, ciclo circadiano (diário) e sono. Por exemplo, a secreção do hormônio do crescimento aumenta, acentuadamente, durante o período inicial do sono, mas se reduz durante os estágios posteriores. Em muitos casos, essas variações cíclicas da secreção hormonal se devem às alterações da atividade das vias neurais, envolvidas no controle da liberação dos hormônios.

### Transporte de Hormônios no Sangue

Os *hormônios hidrossolúveis* (peptídeos e catecolaminas) são dissolvidos no plasma e transportados de seus locais de síntese para tecidos-alvo, onde se difundem dos capilares, entram no líquido intersticial e, finalmente, chegam às células-alvo.

*Hormônios esteroides e da tireoide*, diferentemente, circulam no sangue, em grande parte, ligados às proteínas plasmáticas. Em geral, menos de 10% dos hormônios esteroides ou tireoidianos existem livres em solução no plasma. Por exemplo, mais de 99% da tiroxina no sangue está ligada a proteínas plasmáticas. No entanto, os hormônios ligados a proteínas não conseguem se difundir facilmente pelos capilares e ganhar acesso às suas células-alvo, sendo, portanto, biologicamente inativos até que se dissociem das proteínas plasmáticas.

As quantidades relativamente grandes de hormônios ligados a proteínas servem como reservatórios, reabastecendo a concentração de hormônios livres, quando eles estão ligados a receptores-alvo ou eliminados da circulação. A ligação de hormônios a proteínas plasmáticas torna sua remoção do plasma muito mais lenta.

### "Depuração" de Hormônios do Sangue

Dois fatores podem aumentar ou diminuir a concentração de um hormônio no sangue. Um desses é sua intensidade de secreção no sangue. O segundo é a intensidade da remoção do hormônio do sangue, chamada de *depuração metabólica*. Esta, em geral, é expressa em termos do número de mililitros de plasma depurado do hormônio por minuto. Para calcular essa depuração, medem-se: (1) a intensidade/velocidade de desaparecimento do hormônio do plasma (p. ex., nanogramas por minuto) e (2) a concentração plasmática do hormônio (p. ex., nanogramas por mililitro de plasma). Depois, calcula-se a depuração metabólica pela seguinte fórmula:

**Depuração metabólica = Velocidade do desaparecimento do hormônio do plasma/ Concentração de hormônio**

O procedimento usual para fazer essa medida é o seguinte: solução purificada do hormônio a ser medido é marcada com substância radioativa. Depois, o hormônio radioativo é infundido, com intensidade constante na corrente sanguínea, até que a concentração radioativa no plasma fique constante. Nesse momento, o desaparecimento do hormônio radioativo do plasma é igual à intensidade com que é infundido, o que fornece a intensidade do desaparecimento. Ao mesmo tempo, a concentração plasmática do hormônio radioativo é medida, usando-se procedimento padrão de contagem de radioatividade. Depois, usando a fórmula citada, calcula-se a depuração metabólica.

Os hormônios são "depurados" do plasma por vários modos, incluindo: (1) destruição metabólica pelos tecidos, (2) ligação com os tecidos, (3) excreção na bile pelo fígado e (4) excreção na urina pelos rins. Para certos hormônios, a diminuição da depuração metabólica pode causar concentração excessivamente alta do hormônio nos líquidos corporais circulantes. Por exemplo, isso ocorre em vários dos hormônios esteroides, quando o fígado fica doente, porque esses hormônios são conjugados principalmente no fígado e depois "depurados" na bile.

Os hormônios são algumas vezes degradados em suas células-alvo por processos enzimáticos que causam endocitose do complexo hormônio-receptor na membrana; o hormônio é então metabolizado na célula, e os receptores, em geral, são reciclados de volta à membrana celular.

A maioria dos hormônios peptídicos e das catecolaminas é hidrossolúvel e circula livremente no sangue. Em geral, são degradados por enzimas no sangue e nos tecidos e rapidamente excretados pelos rins e fígado, permanecendo assim no sangue por apenas curto período. Por exemplo, a meia-vida da angiotensina II circulante no sangue é inferior a 1 minuto.

Hormônios que se ligam a proteínas plasmáticas são removidos do sangue com intensidade muito menor (mais lenta) e podem continuar na circulação por várias horas ou mesmo dias. A meia-vida dos esteroides adrenais na circulação, por exemplo, varia entre 20 e 100 minutos, enquanto a meia-vida dos hormônios da tireoide, ligados a proteínas, pode ser de 1 a 6 dias.

## Mecanismos de Ação dos Hormônios

### Receptores Hormonais e sua Ativação

A primeira etapa da ação do hormônio é a de se ligar a *receptores* específicos, na célula-alvo. As células que não têm receptores para hormônios não respondem. Os receptores, para alguns hormônios, estão localizados na membrana da célula-alvo, enquanto outros receptores hormonais estão localizados no citoplasma ou no núcleo. Quando o hormônio se combina com seu receptor, isso, em geral, inicia cascata de reações na célula, com cada etapa ficando mais potencialmente ativada, de modo que até pequenas concentrações do hormônio podem ter grande efeito.

Os receptores hormonais são grandes proteínas e cada célula estimulada tem em geral uns 2.000 a 100.000 receptores. Igualmente, cada receptor em geral é muito específico para um só hormônio; isso determina o tipo de hormônio que atuará sobre um tecido em particular. Os tecidos-alvo que são afetados por um hormônio são os que contêm seus receptores específicos.

As localizações para os diferentes tipos de receptores de hormônios, em geral, são as seguintes:

1. *Na membrana celular ou em sua superfície.* Os receptores de membrana são específicos, principalmente, para os hormônios proteicos, peptídicos e catecolamínicos.
2. *No citoplasma celular.* Os receptores primários para os diferentes hormônios esteroides, são encontrados, principalmente, no citoplasma.
3. *No núcleo da célula.* Os receptores para os hormônios da tireoide são encontrados no núcleo e se acredita localizados em associação direta com um ou mais dos cromossomos.

**O Número e a Sensibilidade dos Receptores Hormonais São Regulados.** O número de receptores na célula-alvo, em geral, não permanece constante dia após dia ou, até mesmo, de minuto em minuto. As próprias proteínas do receptor costumam ser inativadas ou destruídas durante o curso de sua função e, em outras vezes, são reativadas ou são fabricadas novas proteínas pelo mecanismo sintético de proteínas da célula. Por exemplo, o aumento da concentração de hormônio e o aumento da ligação aos receptores de sua célula-alvo, algumas vezes, fazem com que o número de receptores ativos diminua. Essa *regulação para baixo* (down-regulation) dos receptores pode ocorrer em decorrência de: (1) inativação de algumas das moléculas de receptores, (2) inativação de parte das moléculas de sinalização das proteínas intracelulares, (3) sequestro temporário do receptor para o interior da célula, longe do local de ação dos hormônios que interagem com os receptores de membrana, (4) destruição dos receptores por lisossomos depois de serem interiorizados ou (5) diminuição da produção dos receptores. Em cada caso, a regulação para baixo diminui a responsividade do tecido-alvo ao hormônio.

Alguns hormônios causam *regulação para cima* (up-regulation) dos receptores e das proteínas de sinalização intracelular; isto é, estimular o hormônio induz a formação de receptores ou moléculas de sinalização intracelular, maior que a normal, pela maquinaria de fabricação de proteínas da célula-alvo ou maior disponibilidade do receptor para interação com o hormônio. Quando isso ocorre, o tecido-alvo se torna cada vez mais sensível aos efeitos de estimulação do hormônio.

## Sinalização Intracelular após a Ativação do Receptor Hormonal

Quase sem exceção, o hormônio afeta seus tecidos-alvo formando, primeiro, um complexo hormônio-receptor. Isso altera a função do próprio receptor e o receptor ativado inicia os efeitos hormonais. Para explicar isto, vamos citar alguns exemplos dos diferentes tipos de interações.

**Receptores Ligados a Canais Iônicos.** Virtualmente, todas as substâncias neurotransmissoras, como a acetilcolina e a norepinefrina, combinam-se com receptores na membrana pós-sináptica. Isso quase sempre causa alteração da estrutura do receptor, geralmente abrindo ou fechando o canal para um ou mais íons. Alguns desses *receptores ligados a canais iônicos* abrem (ou fecham) canais para íons sódio, outros para íons potássio, outros para íons cálcio e assim por diante. A alteração do movimento desses íons pelos canais causa os efeitos subsequentes nas células pós-sinápticas. Embora alguns hormônios possam exercer algumas de suas ações através de ativação de receptores de canais iônicos, a maioria dos hormônios que abre ou fecha canais iônicos o faz, indiretamente, por acoplamento com receptores ligados às proteínas G ou ligados a enzimas, como discutido a seguir.

**Receptores Hormonais Ligados à Proteína G.** Muitos hormônios ativam receptores que regulam, indiretamente, a atividade de proteínas-alvo (p. ex., enzimas ou canais iônicos) por acoplamento com grupos de proteínas da membrana celular, chamadas de *proteínas heterotriméricas de ligação a GTP (proteínas G)* (Fig. 74-4). Existem mais de 1.000 receptores conhecidos acoplados às proteínas G, e todos eles têm sete segmentos transmembrana que formam alça para o interior da célula e para o exterior da membrana celular. Algumas partes do receptor que fazem protrusão para o citoplasma celular (especialmente a cauda citoplasmática do receptor) são acopladas às proteínas G que incluem três partes (*i. e.*, triméricas) — as subunidades $\alpha$, $\beta$ e $\gamma$. Quando o ligante (hormônio) se une à parte extracelular do receptor, ocorre alteração da conformação no receptor, ativando as proteínas G e induzindo sinais intracelulares que (1) abrem ou fecham os canais iônicos da membrana celular ou (2) mudam a atividade de uma enzima no citoplasma da célula.

As proteínas G triméricas são assim denominadas por sua capacidade de ligar-se a *nucleotídeos de guanosina*. Em seu estado inativo, as subunidades $\alpha$, $\beta$ e $\gamma$ das proteínas G formam complexo que se liga ao *difosfato de guanosina* (GDP) na subunidade $\alpha$. Quando o receptor é ativado, ele passa por alteração de conformação que faz com que a proteína G trimérica, ligada ao GDP, se associe à parte citoplasmática do receptor e troque GDP por *trifosfato de guanosina* (GTP). O deslocamento do GDP por GTP faz com que a subunidade $\alpha$ se dissocie do complexo trimérico e se associe a outras proteínas de sinalização intracelular; essas proteínas, por sua vez, alteram a atividade dos canais iônicos ou de enzimas intracelulares como a *adenilil ciclase* ou a *fosfolipase C*, o que altera a função da célula.

O evento de sinalização é rapidamente terminado, quando o hormônio é removido e a subunidade $\alpha$ se inativa por conversão de seu GTP ligado em GDP; depois, a

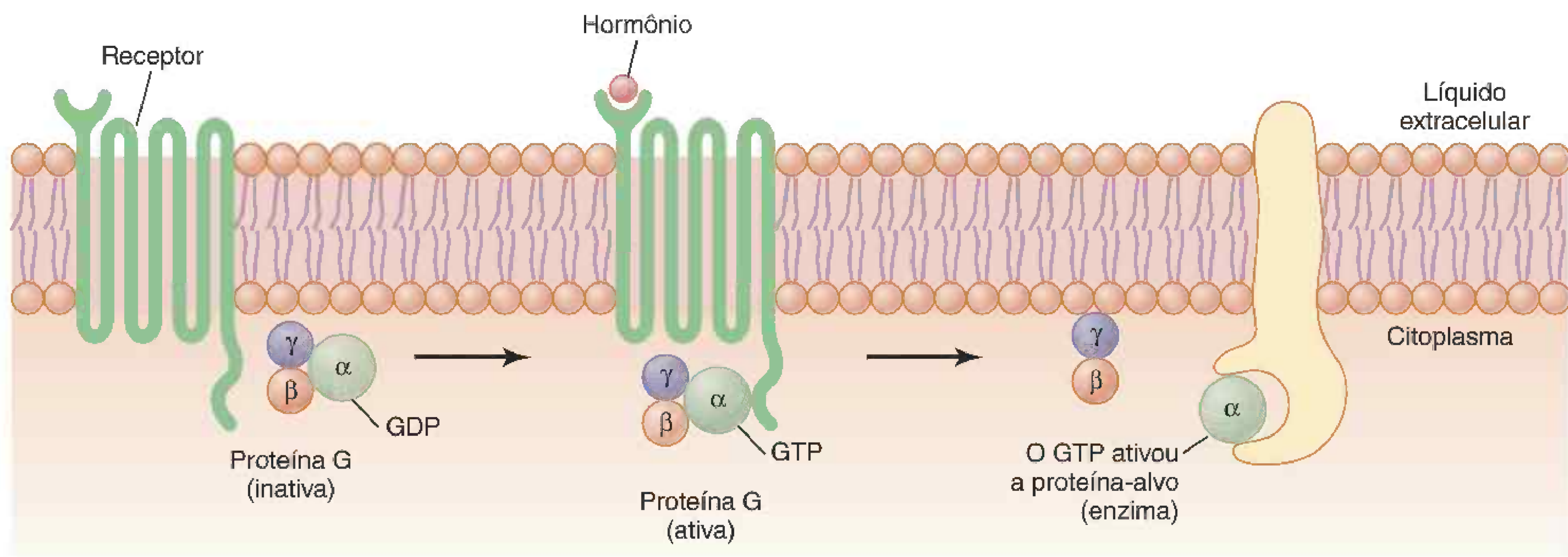



**Figura 74-4** Mecanismo de ativação de um receptor acoplado a proteína G. Quando o hormônio ativa o receptor, o complexo de proteínas G α, β e γ inativas, se associa ao receptor e é ativado, com uma troca de trifosfato de guanosina (GTP) por difosfato de guanosina (GDP). Isso faz com que a subunidade α (à qual está ligado o GTP) se dissocie das subunidades β e γ da proteína G e interaja com as proteínas-alvo ligadas à membrana (enzimas) que iniciam sinais intracelulares.

subunidade α, mais uma vez, se combina com as subunidades β e γ para formar proteína G trimérica ligada à membrana e inativa.

Alguns hormônios se acoplam a *proteínas G inibitórias* (denotadas como proteínas $G_i$), enquanto outros se unem a *proteínas G estimuladoras* (denotadas como proteínas $G_e$). Dessa forma, dependendo do acoplamento do receptor hormonal a proteína G inibitória ou estimuladora, o hormônio pode aumentar ou diminuir a atividade das enzimas intracelulares. Esse sistema complexo de proteínas G da membrana celular permite conjunto variado de respostas celulares em potencial a diferentes hormônios, nos vários tecidos-alvo do corpo.

**Receptores Hormonais Ligados a Enzimas.** Alguns receptores, quando ativados, funcionam diretamente como enzimas ou se associam estreitamente às enzimas que ativam. Esses *receptores ligados a enzimas* são proteínas que atravessam a membrana por apenas uma vez, diferentemente das sete alças transmembranas dos receptores acoplados às proteínas G. Os receptores ligados a enzimas têm seu local de ligação ao hormônio no exterior da membrana celular e seu local catalítico ou de ligação a enzima, no interior. Quando o hormônio se liga à parte extracelular do receptor, é ativada (ou, ocasionalmente, inativada) uma enzima, imediatamente dentro da membrana celular. Embora muitos receptores ligados a enzimas tenham atividade enzimática intrínseca, outros dependem de enzimas que se associam estreitamente ao receptor, para produzir alterações na função celular.

Um exemplo de receptor ligado a enzima é o *receptor de leptina* (Fig. 74-5). A leptina é hormônio secretado por células adiposas e tem muitos efeitos fisiológicos, mas é especialmente importante na regulação do apetite e do balanço energético, como discutido no Capítulo 71. O receptor da leptina é membro de grande família de *receptores de citocinas* que não contêm, eles mesmos, atividade enzimática, mas sinalizam por meio de enzi-

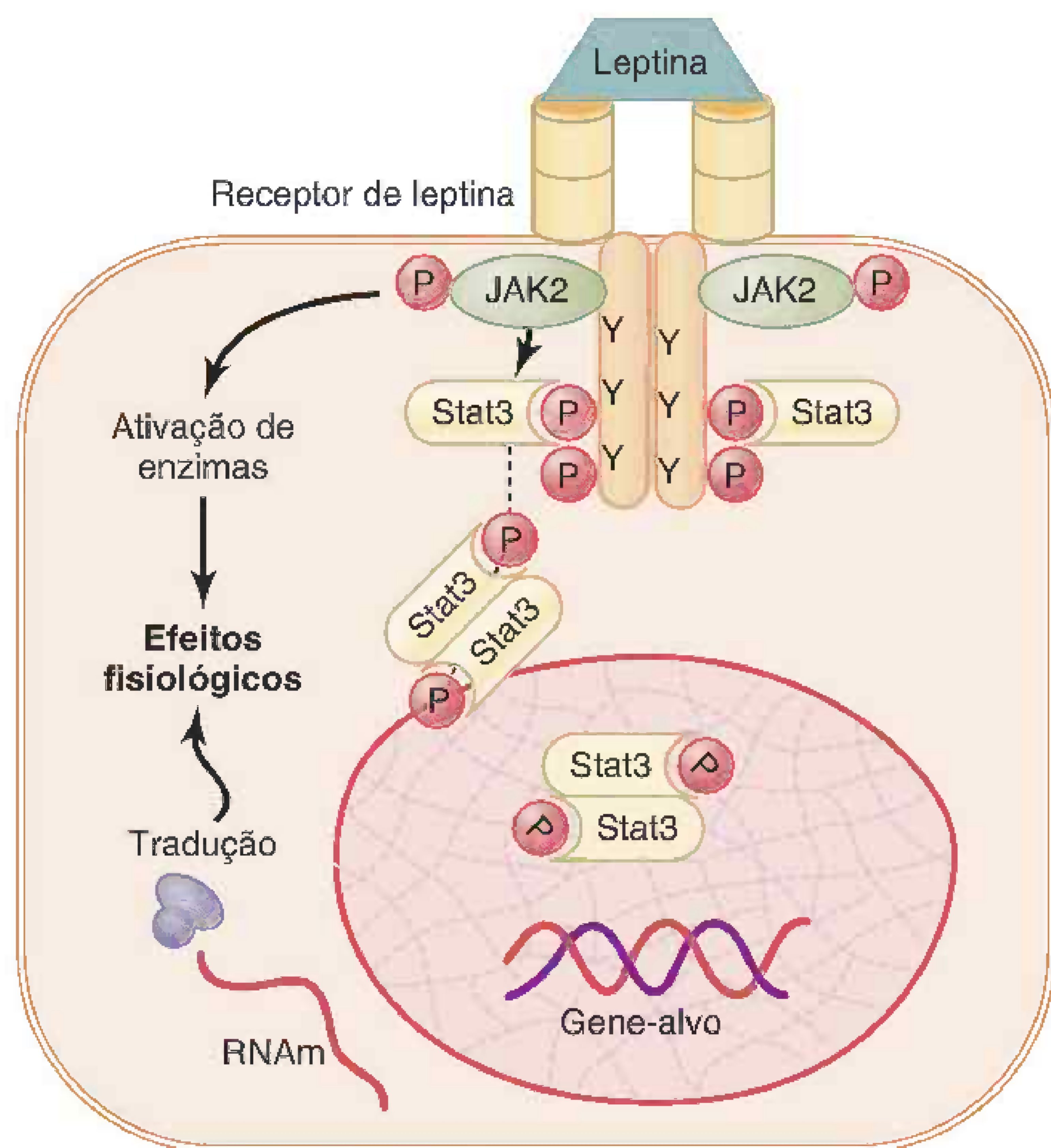



**Figura 74-5** Um receptor ligado a enzimas — o receptor de leptina. O receptor existe como homodímero (duas partes idênticas), e a leptina se liga à parte extracelular do receptor, causando fosforilação e ativação da janus quinase 2 (JAK2) intracelular associada. Isso causa fosforilação das proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT), que então ativam a transcrição de genes-alvo e a síntese de proteínas. A fosforilação de JAK2 também ativa vários outros sistemas de enzimas que medeiam alguns dos efeitos mais rápidos da leptina.

mas associadas. No caso do receptor de leptina, uma das vias de sinalização ocorre por meio de *tirosinocinase* da família *janus cinase* (JACK), a *JAK2*. O receptor de leptina existe como dímero (*i. e.*, em duas partes) e a ligação da leptina à parte extracelular do receptor altera sua conformação, possibilitando fosforilação e a ativação das

moléculas JAK2 associadas ao intracelular. As moléculas JAK2 ativadas, então, fosforilam outros resíduos de tirosina do complexo receptor-JAK2 da leptina, para mediar a sinalização intracelular. Os sinais intracelulares incluem fosforilação de proteínas de *transdutor de sinal e de ativador de transcrição* (STAT), o que ativa a transcrição pelos genes-alvo da leptina a iniciar a síntese proteica. A fosforilação de JAK2 também leva à ativação de outras vias enzimáticas intracelulares como as *cinases de proteínas ativadas por mitógenos* (MAPK) e *fosfatidilinositol 3-cinase* (PI3K). Alguns dos efeitos da leptina ocorrem, rapidamente, em decorrência de ativação dessas enzimas intracelulares, enquanto outras ações ocorrem mais lentamente e exigem síntese de novas proteínas.

Outro exemplo, amplamente usado no controle hormonal da função celular, é o do hormônio que se liga a receptor transmembrana especial, que, então, se torna a enzima ativada *adenilil ciclase* ao final, que faz protrusão para o interior da célula. Essa ciclase catalisa a formação de AMPc, que tem múltiplos efeitos na célula, para controlar a atividade celular, como ainda será descrito com mais detalhes. O AMPc é chamado de *segundo mensageiro* porque não é o próprio hormônio que institui, diretamente, as alterações intracelulares; em lugar disso, o AMPc serve como segundo mensageiro para causar esses efeitos.

Para alguns hormônios peptídicos, como o peptídeo natriurético atrial (ANP), o *monofosfato cíclico de guanosina* (GMPc), que é apenas pouco diferente do AMPc, serve de modo semelhante, como segundo mensageiro.

**Receptores Hormonais Intracelulares e Ativação de Genes.** Vários hormônios, incluindo os hormônios esteroides adrenais e os gonádicos, os hormônios da tireoide, os hormônios retinoides e a vitamina D, se ligam a receptores proteicos dentro da célula, e não na membrana celular. Como esses hormônios são lipossolúveis, eles, prontamente, atravessam a membrana celular e interagem com receptores no citoplasma ou no núcleo. O complexo hormônio-receptor ativado então se liga à sequência do DNA regulador (promotor) específico chamado de *elemento de resposta hormonal* e, dessa maneira, ativa ou reprime a transcrição de genes específicos e a formação de RNA mensageiro (RNAm) (Fig. 74-6). Portanto, minutos, horas ou até dias, depois do hormônio entrar na célula, aparecem proteínas recém-formadas na célula, que passam a ser as controladoras das funções celulares novas ou alteradas.

Muitos tecidos diferentes têm receptores hormonais intracelulares idênticos, mas os genes que os receptores regulam são diferentes nos vários tecidos. Um receptor intracelular só pode ativar a resposta do gene se estiver presente a combinação apropriada das proteínas reguladoras dos genes, e muitas dessas proteínas reguladoras são tecido-específicas. Desse modo, as respostas de diferentes tecidos ao hormônio são determinadas não apenas pela especificidade dos receptores, mas também pela expressão dos genes que o receptor regula.

## Mecanismos de Segundo Mensageiro para Mediar Funções Hormonais Intracelulares

Já notamos antes que um dos meios pelos quais os hormônios exercem ações intracelulares é pelo estímulo da formação de segundo mensageiro, AMPc, na face interna da membrana celular. O AMPc, então, causa efeitos intracelulares subsequentes do hormônio. Desse modo, o único efeito direto que o hormônio tem sobre a célula é ativar um só tipo de receptor de membrana. O segundo mensageiro faz o restante.

O AMPc não é apenas o segundo mensageiro usado pelos diferentes hormônios. Dois outros especialmente

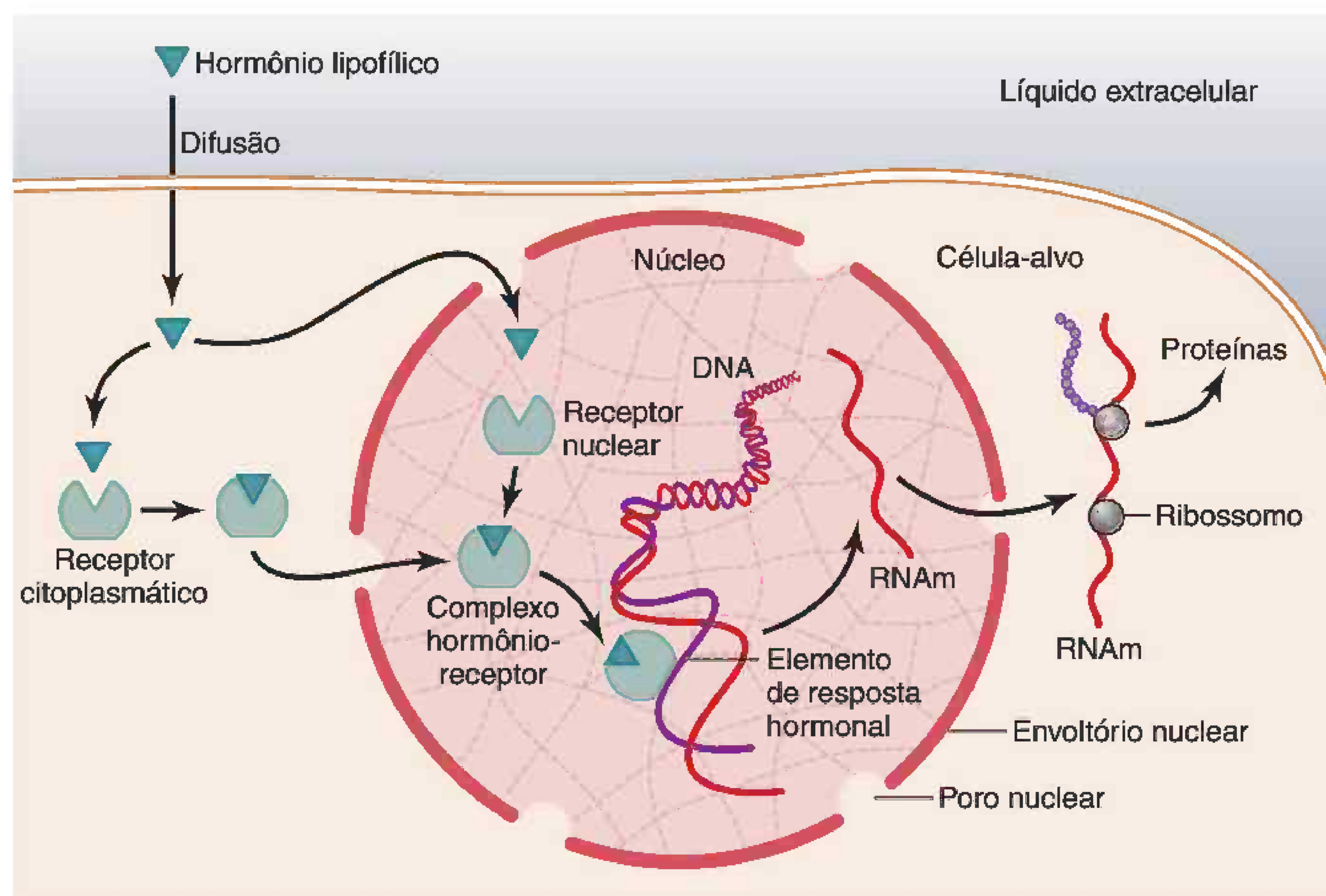



**Figura 74-6** Mecanismos de interação de hormônios lipofílicos, como os esteroides, com receptores intracelulares nas células-alvo. Depois que o hormônio se liga ao receptor no citoplasma ou no núcleo, o complexo hormônio-receptor se liga ao elemento de resposta hormonal (promotor) no DNA. Isso ativa ou inibe a transcrição genética, a formação do RNA mensageiro (RNAm) e a síntese proteica.

importantes são: (1) os íons cálcio e a *calmodulina* associada e (2) produtos da degradação de fosfolipídios da membrana.

## Sistema de Segundo Mensageiro da Adenilil Ciclase-AMPc

A Tabela 74-2 mostra alguns dos muitos hormônios que usam o mecanismo adenilil ciclase-AMPc para estimular seus tecidos-alvo, e a Figura 74-7 mostra o próprio sistema do segundo mensageiro adenilil ciclase-AMPc. A ligação dos hormônios ao receptor permite o acoplamento do receptor à *proteína G*. Se a proteína G estimular o sistema adenilil ciclase-AMPc, ela será chamada de *proteína* $G_e$, denotando proteína G estimuladora. A estimulação da adenilil ciclase, uma enzima ligada à membrana pela proteína $G_e$, então, catalisa a conversão de pequena quantidade de *trifosfato de adenosina* (ATP) citoplasmático em AMPc, dentro da célula. Isso então ativa a *proteinocinase dependente de AMPc*, que fosforila proteínas específicas na célula, desencadeando reações bioquímicas que, finalmente, produzem a resposta da célula ao hormônio.

Uma vez que o AMPc seja formado dentro da célula ele, em geral, ativa *cascata de enzimas*. Isso significa que a primeira enzima é ativada, o que ativa uma segunda enzima, que ativa uma terceira e assim por diante. A importância desse mecanismo é que somente algumas moléculas de adenilil ciclase ativadas, na face interna da membrana celular, podem fazer com que muito mais moléculas da enzima seguinte sejam ativadas, o que pode fazer com que ainda mais moléculas da terceira enzima sejam ativadas e assim por diante. Desse modo, até a quantidade mais discreta de hormônio atuando sobre a superfície celular pode iniciar cascata poderosa que ativa toda a célula.

**Tabela 74-2** Alguns Hormônios que Usam o Sistema de Segundo Mensageiro de Adenilil Ciclase-AMPc

| |
|---|
| Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) |
| Angiotensina II (células epiteliais) |
| Calcitonina |
| Catecolaminas (receptores β) |
| Hormônio liberador de corticotropina (CRH) |
| Hormônio folículo-estimulante (FSH) |
| Glucagon |
| Gonadotropina coriônica humana (HCG) |
| Hormônio luteinizante (LH) |
| Paratormônio (PTH) |
| Secretina |
| Somatostatina |
| Hormônio tireostimulante (TSH) |
| Vasopressina (receptor $V_2$, células epiteliais) |

Se a ligação do hormônio a seus receptores for acoplada à proteína G inibitória (denotada como proteína $G_i$), a adenilil ciclase será inibida, reduzindo a formação de AMPc e, finalmente, levando à ação inibitória da célula. Desse modo, dependendo do acoplamento do receptor hormonal à proteína G inibitória ou estimuladora, o hormônio pode aumentar ou diminuir a concentração de AMPc e a fosforilação das proteínas-chave no interior da célula.

A ação específica que ocorre em resposta a aumentos ou diminuições de AMPc, em cada tipo de célula-alvo, depende da natureza da maquinaria intracelular — algumas células têm conjunto de enzimas e outras células têm outras enzimas. Portanto, diferentes funções são desencadeadas em diferentes células-alvo, tais como iniciar a síntese de substâncias químicas intracelulares específicas, causar contração ou relaxamento muscular, iniciar a secreção pelas células e alterar a permeabilidade celular.

Desse modo, a célula da tireoide estimulada por AMPc forma os hormônios metabólicos tiroxina e tri-iodotironina, enquanto o mesmo AMPc, na célula adrenocortical, causa secreção dos hormônios esteroides adrenocorticais. Nas células epiteliais dos túbulos renais, o AMPc aumenta a permeabilidade à água.

## O Sistema de Segundo Mensageiro dos Fosfolipídios da Membrana Celular

Alguns hormônios ativam receptores transmembranas que ativam a enzima *fosfolipase C* fixada às projeções

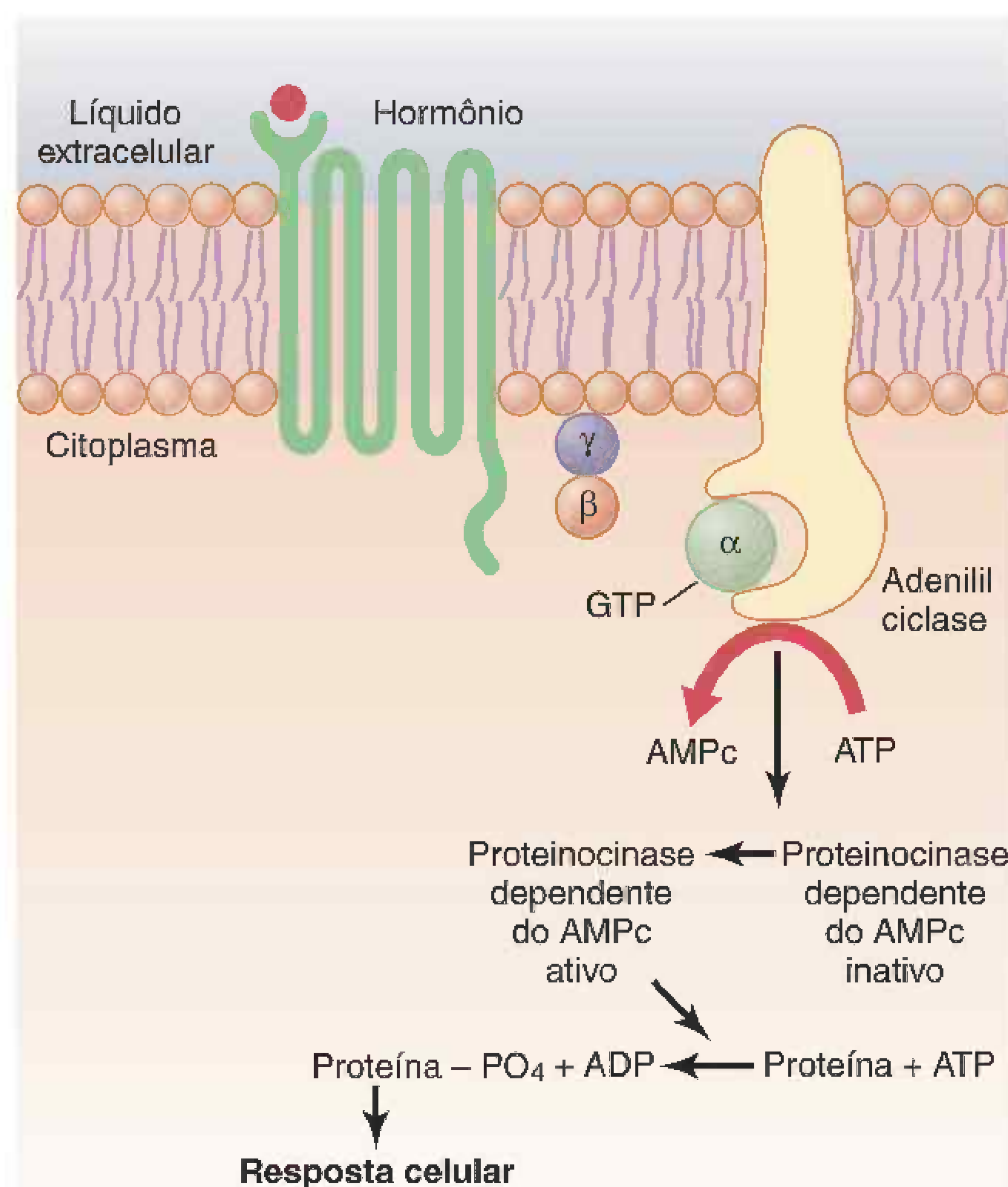



**Figura 74-7** Mecanismo do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), pelo qual muitos hormônios exercem seu controle da função celular. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

internas dos receptores (Tabela 74-3). Essa enzima catalisa a degradação de alguns fosfolipídios na membrana celular, especialmente o *bifosfato de fosfatidilinositol* ($PIP_2$), em dois produtos diferentes de segundos mensageiros: *trifosfato de inositol* ($IP_3$) e *diacilglicerol* (DAG). O $IP_3$ mobiliza os íons cálcio das mitocôndrias e do retículo endoplasmático, e os íons cálcio, então, têm seus próprios efeitos de segundo mensageiro, tais como a contração da musculatura lisa e as alterações da secreção celular.

O DAG, o outro segundo mensageiro lipídico, ativa a enzima *proteinocinase C* (PKC), que então fosforila grande número de proteínas, levando à resposta celular (Fig. 74-8). Além desses efeitos, a parte lipídica do DAG é o *ácido araquidônico*, que é o precursor para as *prostaglandinas* e outros hormônios locais, causadores de múltiplos efeitos nos tecidos de todo o corpo.

## Sistema de Segundo Mensageiro do Cálcio-Calmodulina

Outro sistema de segundo mensageiro opera em resposta à entrada de cálcio nas células. A entrada de cálcio pode ser iniciada por: (1) alterações do potencial de membrana, que abrem os canais de cálcio ou (2) hormônio interagindo com receptores de membrana, que abrem os canais de cálcio.

Ao entrar na célula, os íons cálcio se ligam à proteína *calmodulina*. Essa proteína tem quatro sítios para a ligação do cálcio, e quando três ou quatro desses locais se ligaram ao cálcio, a calmodulina altera sua forma e inicia múltiplos efeitos dentro da célula, incluindo ativação ou inibição de proteinocinases. A ativação das proteinocinases dependentes da calmodulina causa, pela fosforilação, ativação ou inibição de proteínas envolvidas na resposta da célula ao hormônio. Por exemplo, a função específica da calmodulina é a de ativar a *cadeia leve* da *miosinocinase*, que atua diretamente sobre a miosina do músculo liso, causando contração do músculo liso.

A concentração normal de íons cálcio na maioria das células do corpo é de $10^{-8}$ a $10^{-7}$ mol/L, o que não é suficiente para ativar o sistema da calmodulina. Mas quando a concentração do íon cálcio se eleva para $10^{-6}$ a $10^{-5}$ mol/L, ocorre ligação suficiente para causar todas as ações intracelulares da calmodulina. Essa é quase exatamente a mesma quantidade de alteração do íon cálcio exigida no músculo esquelético para ativar a troponina C, o que causa contração do músculo esquelético, como explicado no Capítulo 7. É interessante que a troponina C é semelhante à calmodulina, em função e estrutura proteica.

**Tabela 74-3** Alguns Hormônios Que Usam o Sistema de Segundo Mensageiro de Adenilil Ciclase-AMPc

| |
|---|
| Angiotensina II (músculo liso vascular) |
| Catecolaminas (receptores α) |
| Hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) |
| Hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH) |
| Ocitocina |
| Hormônio de liberação do hormônio tireóideo (TRH) |
| Vasopressina (receptor V1, músculo liso vascular) |

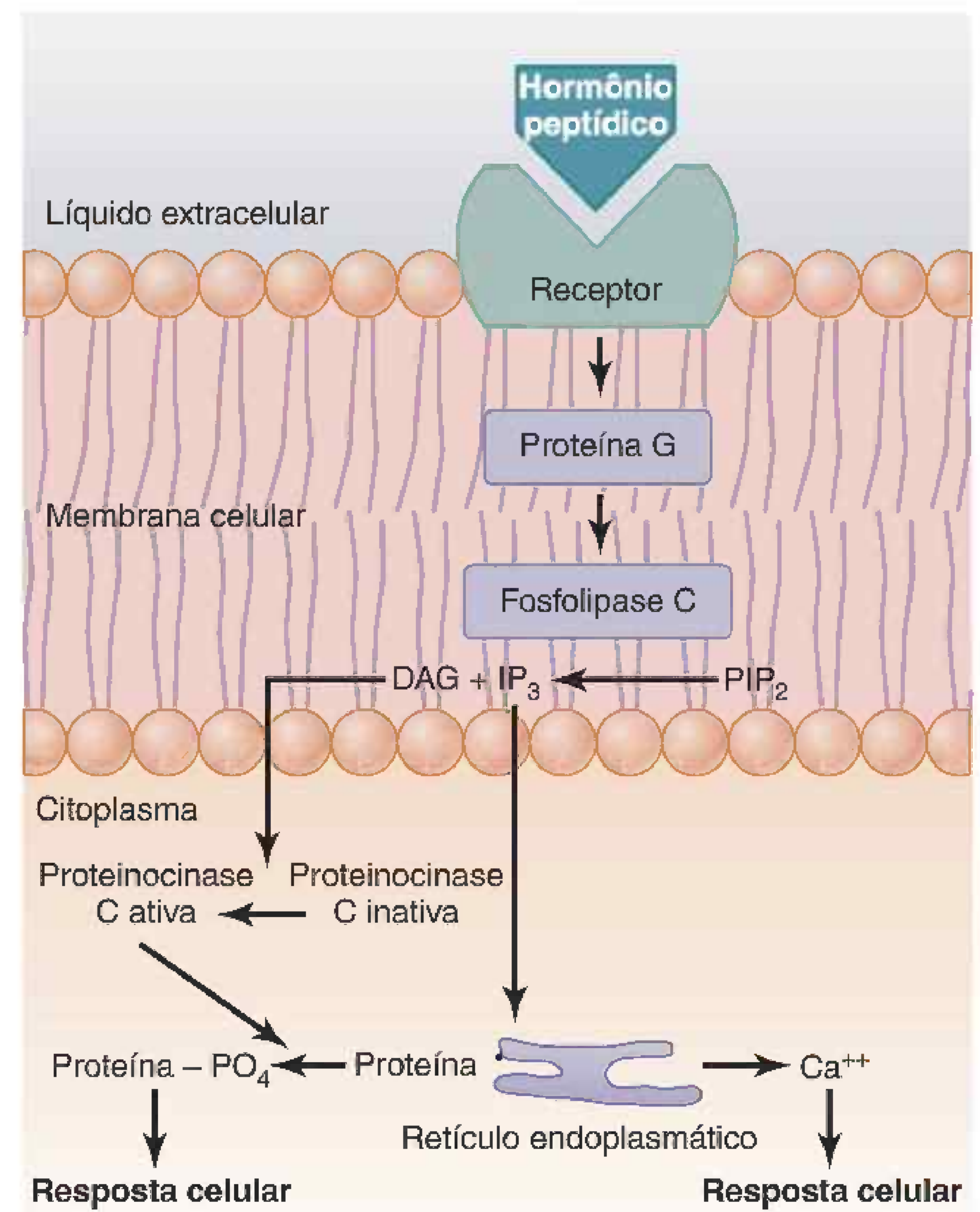



**Figura 74-8** O sistema de segundo mensageiro de fosfolipídios da membrana celular pelo qual alguns hormônios exercem seu controle da função celular. DAG, diacilglicerol; $IP_3$, trifosfato de inositol; $PIP_2$, bifosfato de fosfatidilinositol.

## Hormônios Que Atuam Principalmente sobre a Maquinaria Genética da Célula

### Hormônios Esteroides Aumentam a Síntese Proteica

Outro meio pelo qual os hormônios atuam — especificamente, os hormônios esteroides, secretados pelo córtex adrenal, ovários e testículos — é causando a síntese de proteínas nas células-alvo. Essas proteínas, então, funcionam como enzimas, proteínas de transporte ou proteínas estruturais, que, por sua vez, exercem outras funções nas células.

A sequência de eventos na função dos esteroides é essencialmente a seguinte:

1. O hormônio esteroide se difunde pela membrana celular e entra no citoplasma da célula, onde se liga a *proteína receptora* específica.
2. A proteína receptora-hormônio combinados, então, se difunde ou é transmitida para o núcleo.
3. A combinação se liga a pontos específicos nos filamentos de DNA nos cromossomos, o que ativa o processo de transcrição de genes específicos para formar RNAm.

4. O RNAm se difunde para o citoplasma, onde promove o processo de tradução nos ribossomos, para formar novas proteínas.

Para dar um exemplo, a *aldosterona*, um dos hormônios secretados pelo córtex adrenal, entra no citoplasma das células tubulares renais, que contêm proteína específica, frequentemente chamada de *receptor mineralocorticoide*. Portanto, nessas células, segue-se a sequência dos eventos citados antes. Depois de cerca de 45 minutos, a proteína começa a aparecer nas células tubulares renais e a promover reabsorção de sódio dos túbulos e secreção de potássio para os túbulos. Desse modo, a ação completa do hormônio esteroide demora, caracteristicamente, pelo menos 45 minutos — até várias horas ou, mesmo, dias. Isso contrasta acentuadamente com a ação quase instantânea de alguns dos peptídeos e hormônios derivados de aminoácidos, como a vasopressina e a norepinefrina.

### Hormônios da Tireoide Aumentam a Transcrição Genética no Núcleo das Células

Os hormônios da tireoide, *tiroxina* e *tri-iodotironina*, causam aumento da transcrição por genes específicos no núcleo. Para isso, esses hormônios primeiro se ligam diretamente às proteínas do receptor no próprio núcleo; esses receptores são *fatores de transcrição ativados*, localizados no complexo cromossômico e, talvez, controlem a função dos promotores genéticos, como explicado no Capítulo 3.

Duas características importantes da função dos hormônios da tireoide no núcleo são as seguintes:

1. Eles ativam os mecanismos genéticos para a formação de muitos tipos de proteínas intracelulares — provavelmente 100 ou mais. Muitas dessas são enzimas que promovem aumento da atividade metabólica intracelular, virtualmente, em todas as células do corpo.
2. Uma vez ligados aos receptores intranucleares, os hormônios da tireoide podem continuar a expressar suas funções de controle por dias ou até semanas.

## Medida das Concentrações de Hormônios no Sangue

A maioria dos hormônios está presente no sangue em quantidades extremamente pequenas; algumas concentrações não passam de um bilionésimo de miligrama (1 picograma) por mililitro. Portanto, foi muito difícil medir essas concentrações pelos meios químicos habituais. Método extremamente sensível, contudo, foi desenvolvido há cerca de 40 anos e revolucionou a medida dos hormônios, de seus precursores e de seus produtos finais metabólicos. Esse método é chamado de *radioimunoensaio*.

### Radioimunoensaio

O método de realizar o radioimunoensaio é o seguinte. Em primeiro lugar, produz-se um anticorpo altamente específico para o hormônio a ser medido.

Em segundo lugar, pequena quantidade desse anticorpo é (1) misturada à quantidade de líquido do animal contendo o hormônio a ser medido e (2) misturada, simultaneamente, com quantidade apropriada de hormônio padrão purificado, marcado com isótopo radioativo. No entanto, condição específica precisa ser cumprida: é necessário haver pouquíssimo anticorpo para se ligar completamente, tanto ao hormônio radiomarcado quanto ao hormônio, no líquido a ser testado. Portanto, o hormônio natural, no líquido de ensaio, e o hormônio padrão radioativo *competem pelos locais de ligação* do anticorpo. No processo de competição, a quantidade de cada um dos dois hormônios, o natural e o radioativo, que se liga, é proporcional à sua concentração no líquido teste.

Em terceiro lugar, depois da ligação ter alcançado equilíbrio, o complexo anticorpo-hormônio é separado do restante da solução, e a quantidade de hormônio radioativo ligada a esse complexo é medida por técnicas de contagem radioativa. Se grande quantidade de hormônio radioativo estiver ligada ao anticorpo, ficará claro que houve somente pequena quantidade de hormônio natural para competir com o hormônio radioativo e, portanto, a concentração do hormônio natural no líquido testado foi pequena. Inversamente, se apenas pequena quantidade de hormônio radioativo se ligou, ficará claro que houve grande quantidade de hormônio natural para competir pelos locais de ligação.

Em quarto lugar, para tornar a prova extremamente quantitativa, o procedimento de radioimunoensaio também é realizado para soluções "padrão" de hormônio não marcado, em vários níveis de concentração. Depois, faz-se uma "curva padrão", como mostrado na Figura 74-9. Comparando as contagens radioativas registradas dos procedimentos de prova "desconhecidos" com a curva padrão, pode-se determinar, dentro de margem de erro de 10% a 15%, a concentração do hormônio no líquido

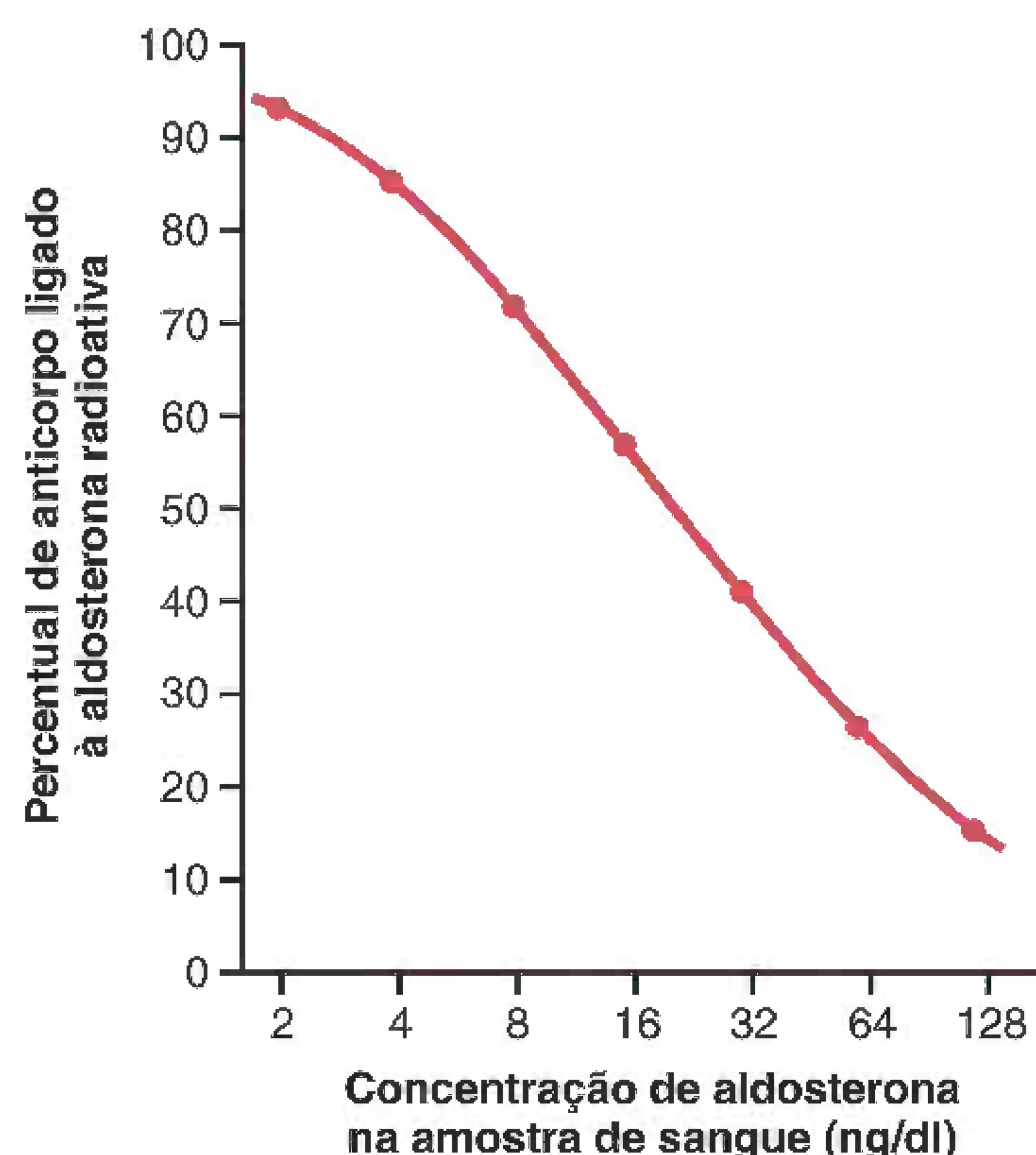



**Figura 74-9** "Curva padrão" para radioimunoensaio de aldosterona. (Cortesia do Dr. Manis Smith.)

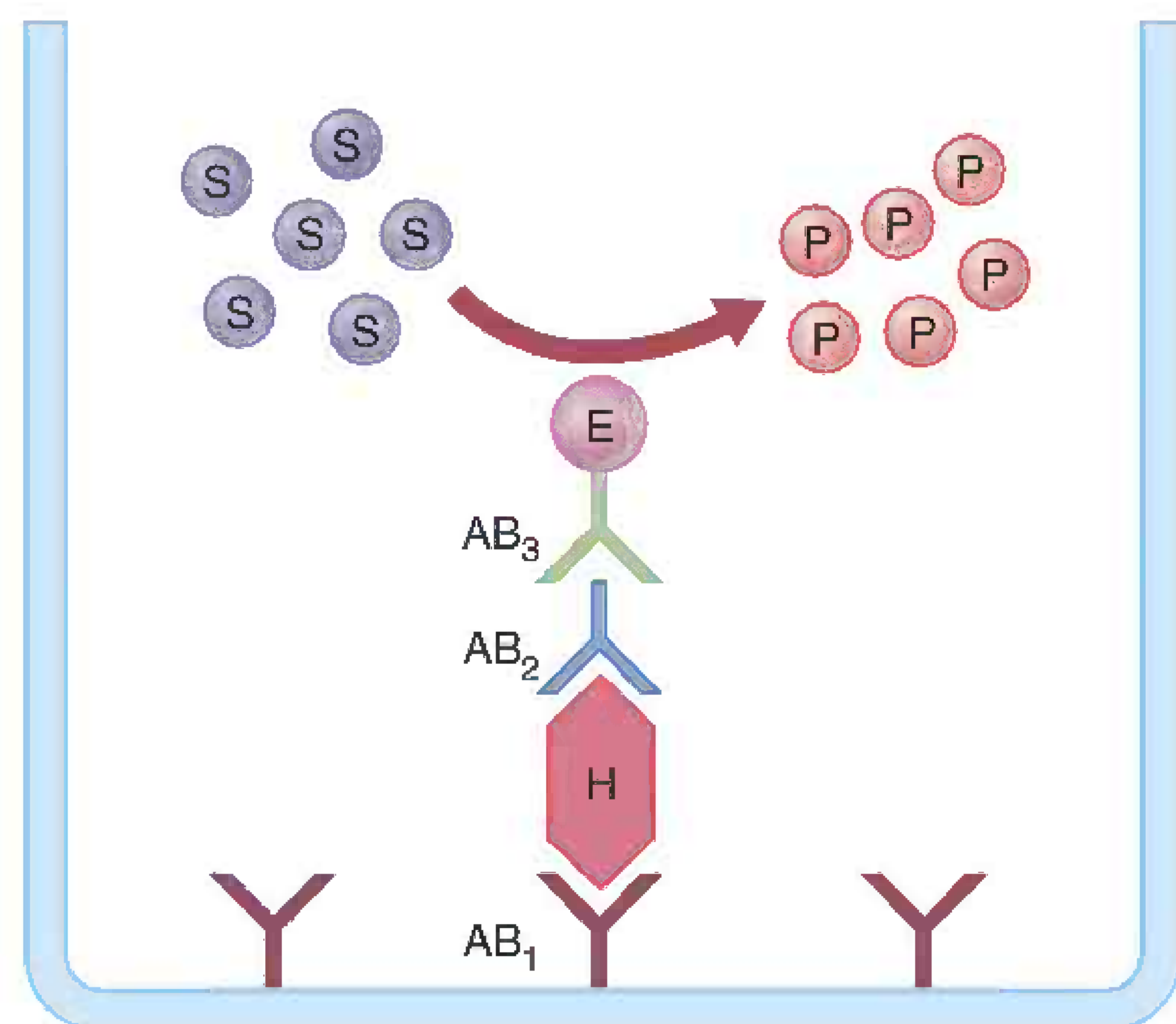



**Figura 74-10** Princípios básicos do ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) para dosar a concentração de um hormônio (H). $AB_1$ e $AB_2$ são anticorpos que reconhecem o hormônio em diferentes locais de ligação e $AB_3$ é um anticorpo que reconhece $AB_2$. E é uma enzima ligada a $AB_3$ que catalisa a formação de um produto fluorescente colorido (P) a partir de um substrato (S). A quantidade de produto é medida usando-se métodos ópticos e é proporcional à quantidade de hormônio no reservatório se houver excesso de anticorpos neste.

testado "desconhecido". Não mais que bilionésimos ou trilionésimos de 1 grama de hormônio podem ser testados deste modo.

## Ensaio Imunossorvente Ligado à Enzima

Os ensaios imunossorventes ligados à enzima (ELISAs) podem ser usados para dosar quase qualquer proteína, inclusive hormônios. Esse teste combina a especificidade dos anticorpos com a sensibilidade de provas enzimáticas simples. A Figura 74-10 mostra os elementos básicos deste método, que costuma ser realizado em placas de plástico que têm 96 pequenos reservatórios. Cada reservatório é revestido com um anticorpo ($AB_1$) específico para o hormônio ensaiado. São acrescentados amostras ou padrões a cada um dos reservatórios, seguindo-se pela colocação de um segundo anticorpo ($AB_2$), também específico para o hormônio, mas que se liga a local diferente da molécula de hormônio. Terceiro anticorpo ($AB_3$) é acrescentado, e ele reconhece $AB_2$ e é acoplado à enzima que converte o substrato adequado em um produto que pode ser facilmente detectado por métodos ópticos colorimétricos ou fluorescentes.

Como cada molécula de enzima catalisa a formação de muitos milhares de moléculas de produtos, mesmo quantidades muito pequenas de moléculas de hormônio podem ser detectadas. Diferentemente dos métodos competitivos de radioimunoensaio, os métodos ELISA usam excesso de anticorpos, de modo que todas as moléculas de hormônio são capturadas nos complexos anticorpo-hormônio. Portanto, a quantidade de hormônio presente na amostra ou no padrão é proporcional à quantidade do produto formado.

O método ELISA tornou-se amplamente usado em laboratórios clínicos porque (1) não emprega isótopos radioativos, (2) grande parte da prova pode ser automatizada usando-se placas com 96 reservatórios e (3) ele comprovou ser método com bom custo-eficácia e preciso para avaliar níveis hormonais.

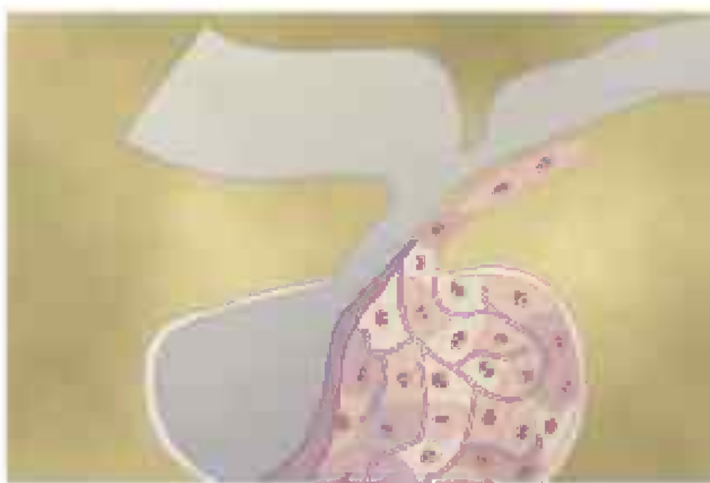
## Referências

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 5, New York, 2008, Garland Science.
Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.
Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression, *Physiol Rev* 81:1269, 2001.
Bezbradica JS, Medzhitov R: Integration of cytokine and heterologous receptor signaling pathways, *Nat Immunol* 10:333, 2009.
Dayan CM, Panicker V: Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation, *Nat Rev Endocrinol* 5:211, 2009.
Funder JW: Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor, *Hypertension* 53:286, 2009.
Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E817, 2008.
Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets? *Physiol Rev* 87:905, 2007.
Kuhn M: Structure, regulation, and function of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors, with a focus on guanylyl cyclase-A, *Circ Res* 93:700, 2003.
Mogi M, Iwai M, Horiuchi M: Emerging concepts of regulation of angiotensin II receptors: new players and targets for traditional receptors, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2532, 2007.
Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling, *Physiol Rev* 79:1373, 1999.
Pires-daSilva A, Sommer RJ: The evolution of signaling pathways in animal development, *Nat Rev Genet* 4:39, 2003.
Psarra AM, Sekeris CE: Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions, *Biochim Biophys Acta* 1787:431, 2009.
Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways, *Physiol Rev* 84:489, 2004.
Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A, *Physiol Rev* 84:137, 2004.
Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions, *Physiol Rev* 85:1159, 2005.
Yang J, Young MJ: The mineralocorticoid receptor and its coregulators, *J Mol Endocrinol* 43:53, 2009.
Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, *Physiol Rev* 81:1097, 200.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 75

# Hormônios Hipofisários e seu Controle pelo Hipotálamo



## A Hipófise e sua Relação com o Hipotálamo

**A Hipófise Tem Duas Porções Distintas — Os Lobos Anterior e Posterior.** A *hipófise* (Fig. 75-1), também chamada de *pituitária*, é glândula pequena — em torno de 1 centímetro de diâmetro e pesando de 0,5 até 1 grama — situada na *sela túrcica*, cavidade óssea localizada na base do cérebro e que se liga ao hipotálamo pelo pedúnculo *hipofisário*. Fisiologicamente, a hipófise é divisível em duas porções distintas: a *hipófise anterior*, conhecida como *adeno-hipófise*, e a *hipófise posterior*, também conhecida como a *neuro-hipófise*. Entre essas duas partes existe pequena zona, relativamente avascular, chamada de *parte intermédia*, que é pouco desenvolvida em humanos, mas é muito maior e mais funcional em alguns animais inferiores.

Embriologicamente, as duas porções da hipófise têm origem de fontes distintas — a hipófise anterior se origina da *bolsa de Rathke*, uma invaginação embrionária do epitélio faríngeo, e a hipófise posterior deriva do crescimento de tecido neural do hipotálamo. A origem da hipófise anterior do epitélio faríngeo explica a natureza epitelioide de suas células, e a origem da porção posterior da hipófise do tecido neural explica a presença de grande número de células de tipo glial nessa glândula.

Seis hormônios peptídeos importantes e diversos outros hormônios, de menor importância, são secretados pela hipófise *anterior*, e dois hormônios peptídeos importantes são secretados pela hipófise *posterior*. Os hormônios da região anterior da hipófise desempenham papéis importantes no controle das funções metabólicas do organismo, como mostrado na Figura 75-2.

- O *hormônio do crescimento* promove o crescimento de todo o organismo, afetando a formação de proteínas, a multiplicação e a diferenciação celular.
- A *adrenocorticotropina (corticotropina)* controla a secreção de alguns dos hormônios adrenocorticais que afetam o metabolismo da glicose, das proteínas e das gorduras.
- O *hormônio estimulante da tireoide (tireotropina)* controla a secreção da tiroxina e da tri-iodotironina pela glândula tireoide, e esses hormônios controlam a velocidade da maioria das reações químicas intracelulares no organismo.
- A *prolactina* promove o desenvolvimento da glândula mamária e a produção do leite.
- Dois hormônios gonadotrópicos distintos, o *hormônio folículo-estimulante* e o *hormônio luteinizante*, controlam o crescimento dos ovários e dos testículos, bem como suas atividades hormonais e reprodutivas.

Os dois hormônios secretados pela hipófise posterior desempenham outros papéis.

- O *hormônio antidiurético* (também chamado de *vasopressina)* controla a excreção da água na urina, ajudando, assim, a controlar a quantidade da água nos líquidos do organismo.

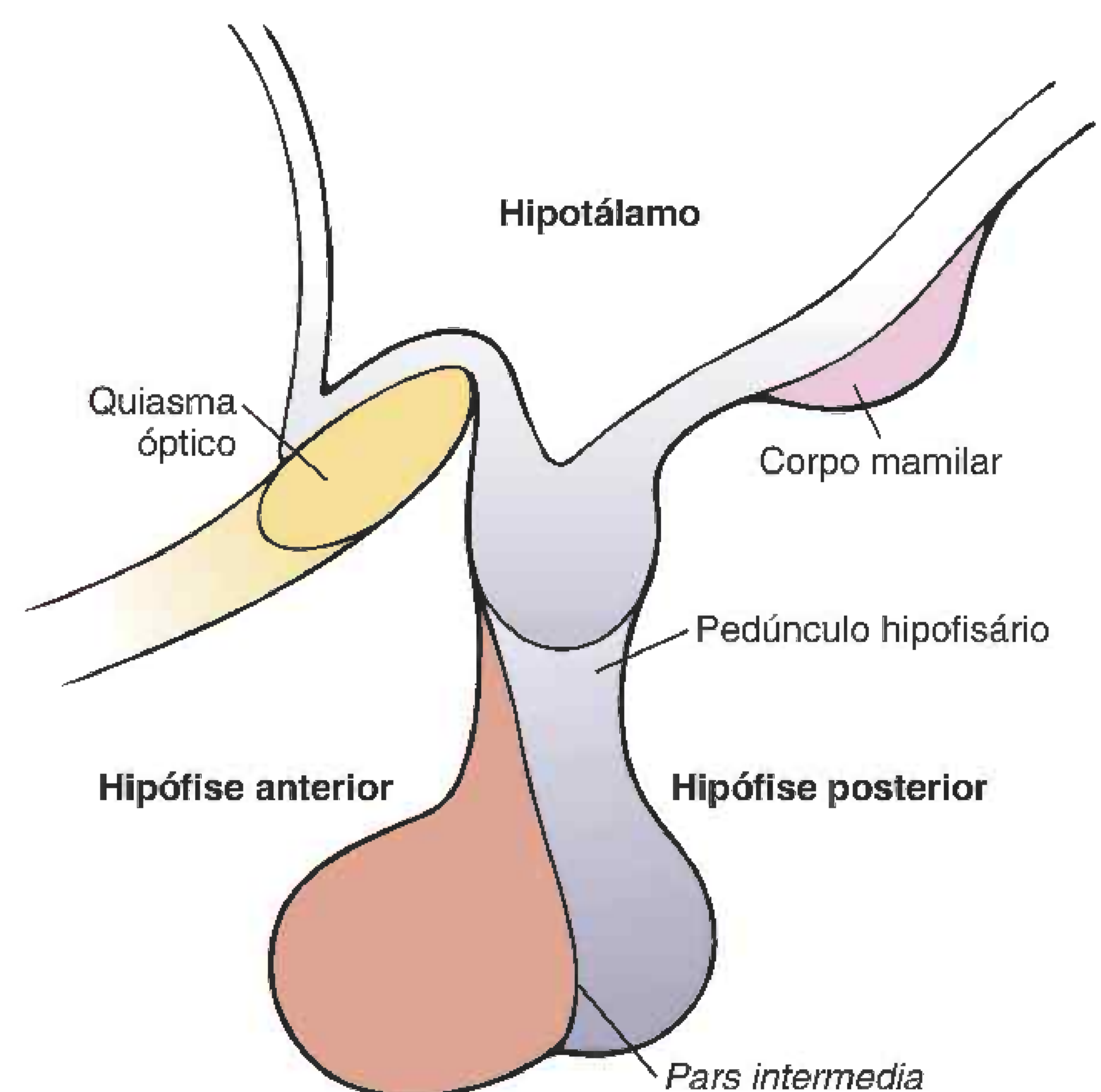



**Figura 75-1** Hipófise.

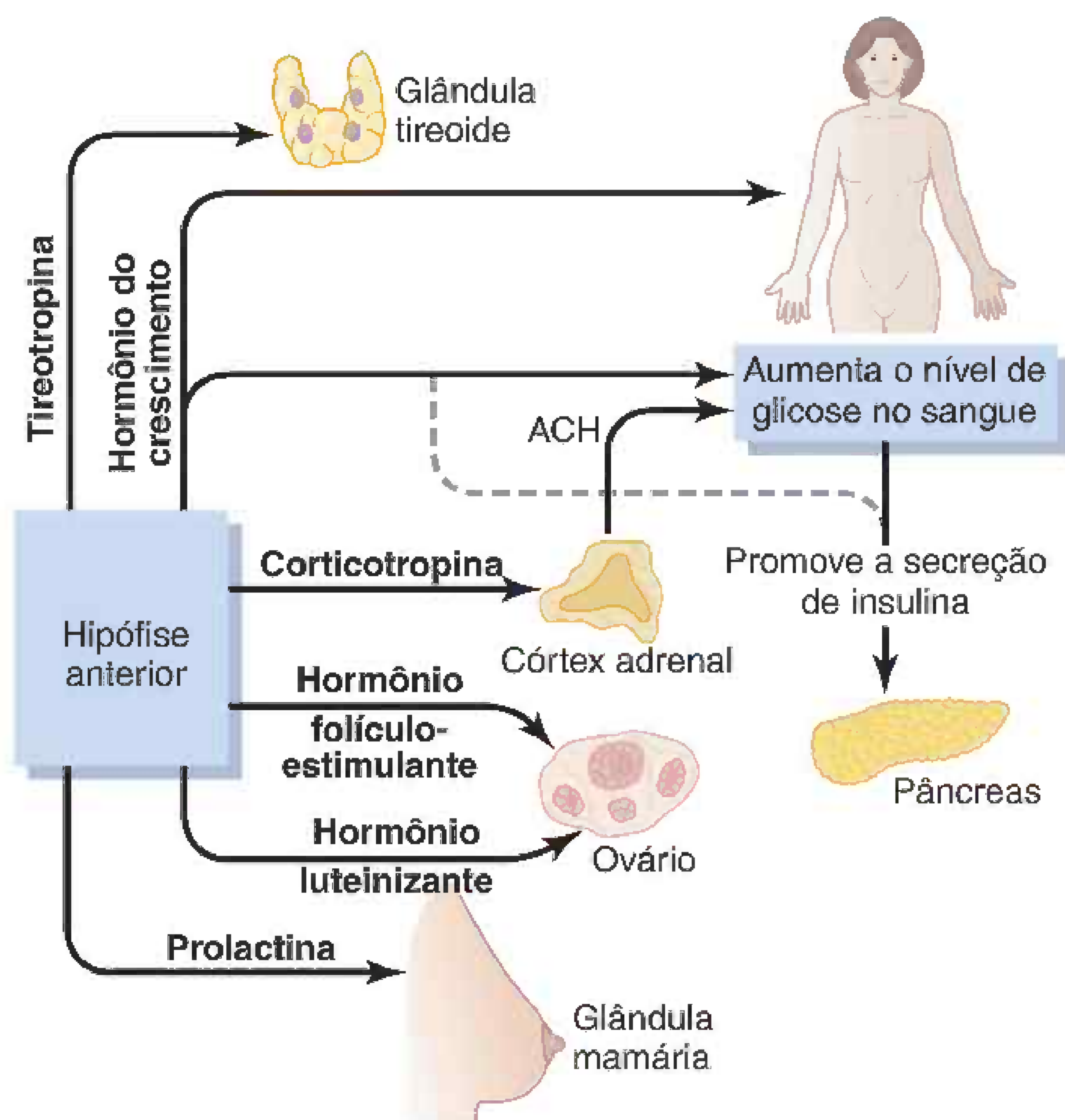



**Figura 75-2** Funções metabólicas dos hormônios da hipófise anterior. ACH, hormônios corticosteroides da adrenal.

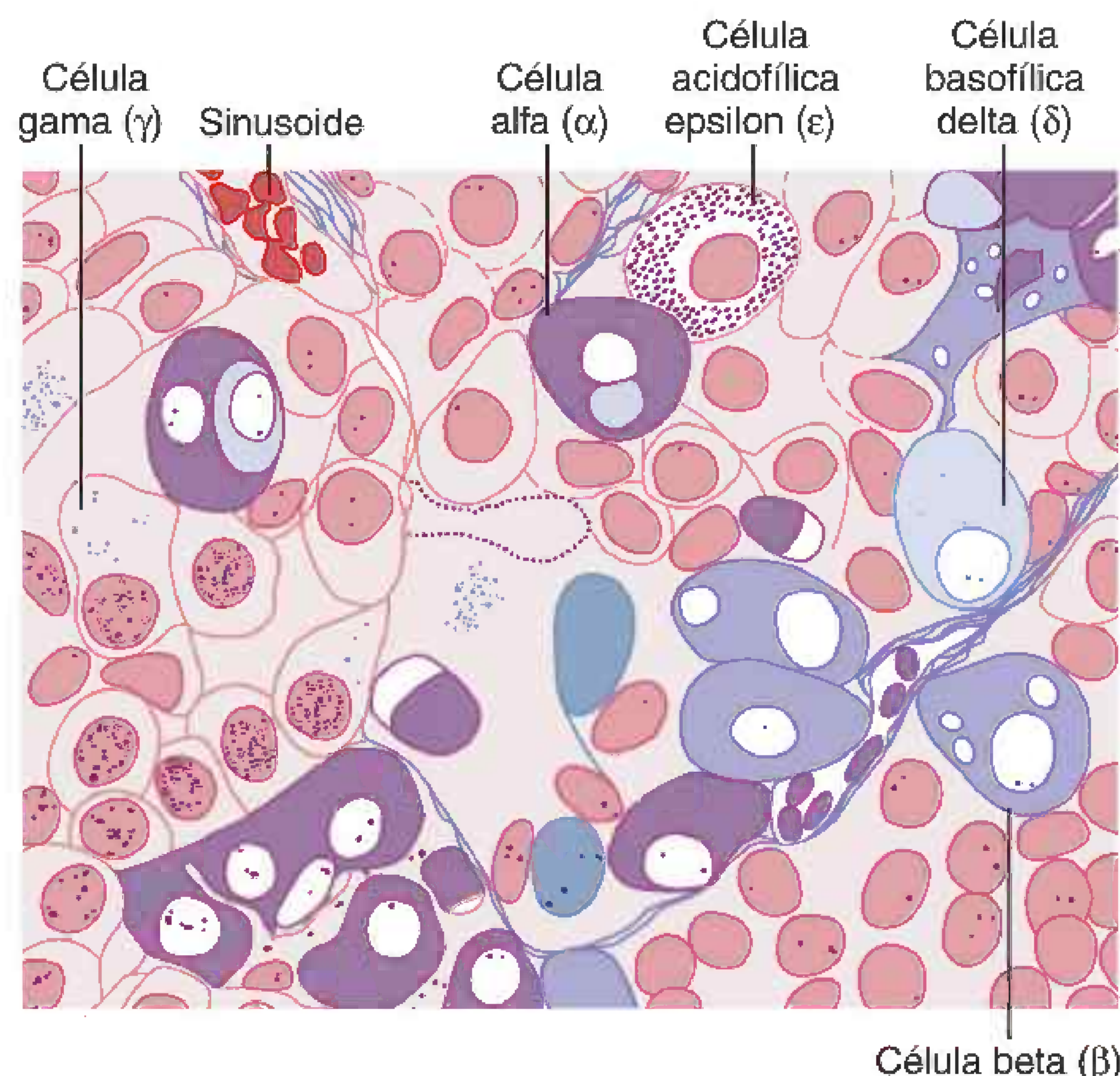



**Figura 75-3** Estrutura celular da hipófise anterior. (Redesenhada a partir de Guyton AC: Physiology of the Human Body, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)

- A *ocitocina* auxilia na ejeção de leite pelas glândulas mamárias para o mamilo, durante a sucção e, possivelmente, desempenha papel de auxílio durante o parto e no final da gestação.

**A Hipófise Anterior Contém Tipos Celulares Diferentes Que Sintetizam e Secretam Hormônios.** Em geral, existe apenas um tipo celular para cada hormônio principal, formado na hipófise anterior. Com corantes especiais, ligados a anticorpos de alta afinidade, pelo menos cinco tipos celulares podem ser diferenciados (Fig. 75-3). A Tabela 75-1 apresenta resumo desses tipos celulares, dos hormônios que produzem e de suas ações fisiológicas. Esses cinco tipos celulares são:

1. *Somatotropos* — hormônio do crescimento humano (hGH)
2. *Corticotropos* — adrenocorticotropina (ACTH)
3. *Tireotropos* — hormônio estimulante da tireoide (TSH)
4. *Gonadotropos* — hormônios gonadotrópicos, que compreendem o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH)
5. *Lactotropos* — prolactina (PRL)

Em torno de 30% a 40% das células de hipófise são somatotrópicas, secretando hormônio do crescimento, e cerca de 20% são corticotrópicas secretando ACTH. Cada um dos outros tipos celulares só corresponde a cerca de 3% a 5% do total; no entanto, eles secretam hormônios potentes para o controle da função tireoidiana, das funções sexuais e da secreção de leite pelas glândulas mamárias.

As células somatotrópicas se coram intensamente com corantes ácidos e são, portanto, chamadas de *acidofílicas*. Assim, os tumores hipofisários que secretam grande quantidade de hormônio do crescimento humano são chamados de *tumores acidofílicos*.

**Os Hormônios da Hipófise Posterior São Sintetizados por Corpos Celulares no Hipotálamo.** Os corpos das células que secretam os hormônios da hipófise *posterior* não estão localizados na hipófise propriamente dita, mas em neurônios grandes, chamados de *neurônios magnocelulares*, localizados nos núcleos *supraópticos* e *paraventriculares* do hipotálamo. Os hormônios são então transportados no axoplasma das fibras nervosas dos neurônios que seguem do hipotálamo para a hipófise posterior. Isso é discutido mais detalhadamente, adiante, neste capítulo.

## O Hipotálamo Controla a Secreção Hipofisária

Quase toda a secreção hipofisária é controlada por sinais hormonais e nervosos, vindos do hipotálamo. De fato, quando a hipófise é removida de sua posição normal sob o hipotálamo e transplantada para alguma outra região do corpo, sua secreção dos diferentes hormônios (com exceção da prolactina) caem para níveis muito baixos.

A secreção efetuada pela região posterior da hipófise é controlada por sinais neurais que têm origem no hipotálamo e terminam na região hipofisária posterior. Por outro lado, a secreção da região anterior da hipófise é controlada por hormônios, chamados de *hormônios liberadores* e *hormônios* (ou *fatores*) *hipotalâmicos inibidores*, secretados

**Tabela 75-1** Células e Hormônios da Hipófise Anterior e suas Funções Fisiológicas

| Células | Hormônios | Química | Ações Fisiológicas |
|---|---|---|---|
| Somatotropos | Hormônio do crescimento (GH; somatotropina) | Cadeia única com 191 aminoácidos | Estimula o crescimento do corpo; estimula a secreção de IGF-1; estimula a lipólise; inibe as ações da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios |
| Corticotropos | Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; corticotropina) | Cadeia única com 39 aminoácidos | Estimula a produção de glicocorticoides e de androgênios pelo córtex adrenal; mantém o tamanho da zona fasciculada e da zona reticular do córtex |
| Tireotropos | Hormônio estimulante da tireoide (TSH; tireotropina) | Glicoproteína com duas subunidades, $\alpha$ (89 aminoácidos) e $\beta$ (112 aminoácidos) | Estimula a produção dos hormônios tireoideanos pelas células foliculares da tireoide; mantém o tamanho das células foliculares |
| Gonadotropos | Hormônio folículo-estimulante (FSH) | Glicoproteína com duas subunidades, $\alpha$ (89 aminoácidos) e $\beta$ (112 aminoácidos) | Estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos; regula a espermatogênese nos testículos |
| | Hormônio luteinizante | Glicoproteína com duas subunidades, $\alpha$ (89 aminoácidos) e $\beta$ (112 aminoácidos) | Dá origem à ovulação e à formação do corpo lúteo no ovário; estimula a produção de estrogênio e progesterona pelos ovários; estimula a produção de testosterona pelos testículos |
| Lactotropos Mamotropos | Prolactina (PRL) | Cadeia única com 198 aminoácidos | Estimula a produção e secreção de leite |

IGF, fator de crescimento semelhante à insulina.

pelo próprio hipotálamo e que são então levados, como mostrado na Figura 75-4, para a região anterior da hipófise por minúsculos vasos sanguíneos chamados de *vasos porta hipotalâmico-hipofisários*. Na hipófise anterior, esses hormônios liberadores e inibidores agem sobre as células glandulares, de modo a controlar sua secreção. Esse sistema de controle é discutido na próxima seção deste capítulo.

O hipotálamo recebe sinais vindos de diversas fontes do sistema nervoso. Assim, quando a pessoa é exposta à dor, parte da sinalização da dor é transmitida para o hipotálamo. Do mesmo modo, quando a pessoa experiencia potente pensamento depressivo ou excitante, parte do sinal é transmitida para o hipotálamo. Os estímulos olfativos que denotam cheiros agradáveis ou desagradáveis transmitem fortes componentes de sinais de modo direto e por meio do núcleo amigdaloide para o hipotálamo. Até mesmo as concentrações de nutrientes, eletrólitos, água e diversos hormônios no sangue excitam ou inibem diversas regiões do hipotálamo. Assim, o hipotálamo é centro coletor de informações relativas ao bem-estar interno do organismo, e grande parte dessa informação é utilizada para controlar as secreções dos vários hormônios hipofisários, globalmente importantes.

## Vasos Sanguíneos Porta Hipotalâmico-Hipofisários da Hipófise Anterior

A hipófise anterior é uma glândula muito vascularizada, com capilares sinusoides em grande número, entre as células glandulares. Quase todo o sangue que entra nesses sinusoides passa primeiro, por outro leito capilar, na porção inferior do hipotálamo. O sangue então flui pelos pequenos *vasos sanguíneos porta hipotalâmico-hipofisários* para os sinusoides da região anterior da hipófise. A Figura 75-4 mostra a porção mais inferior do hipotálamo, chamada de *eminência mediana*, que se liga, infe-

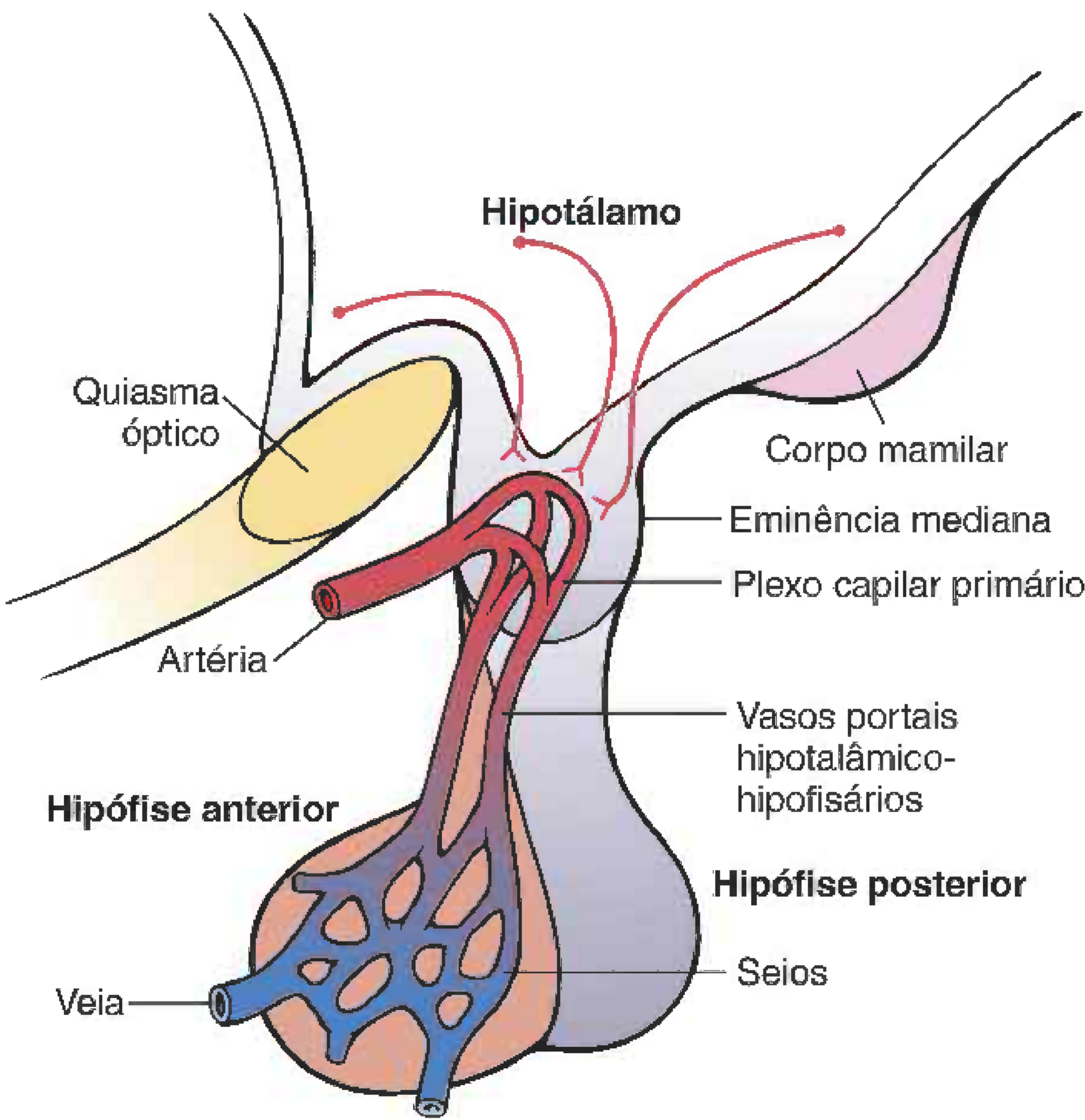



**Figura 75-4** Sistema porta hipotalâmico-hipofisário.

riormente, ao pedúnculo hipofisário. Pequenas artérias penetram na eminência mediana, e, então, pequenos vasos adicionais retornam para sua superfície, unindo-se para formar os vasos sanguíneos porta hipotalâmico-hipofisários. Esses vasos seguem para baixo, ao longo do pedúnculo hipofisário, para acabar desembocando nos sinusoides da hipófise anterior.

**Os Hormônios Hipotalâmicos Liberadores e Inibidores São Secretados na Eminência Mediana.** Neurônios especiais no hipotálamo, sintetizam e secretam os *hormônios liberadores* e os *hormônios inibidores* que controlam a secreção dos hormônios da hipófise anterior. Esses neurônios têm origem em diversas áreas do hipotálamo e enviam suas fibras nervosas para a eminência mediana e para o *tuber cinereum*, a extensão do tecido hipotalâmico no pedúnculo hipofisário.

As terminações dessas fibras são diferentes da maioria das terminações no sistema nervoso central porque sua função não consiste, apenas, na transmissão de sinais de um neurônio para outro, mas principalmente, na secreção de hormônios liberadores ou inibidores hipotalâmicos, nos líquidos teciduais. Esses hormônios são imediatamente captados pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário e levados, diretamente, para os sinusoides da hipófise anterior.

**Os Hormônios Liberadores e Inibidores do Hipotálamo Controlam a Secreção da Hipófise Anterior.** A função dos hormônios de liberação e inibição é a de controlar a secreção dos hormônios da hipófise anterior. Para a maioria dos hormônios da hipófise anterior, os hormônios liberadores são importantes, exceto no caso da prolactina, em que um hormônio inibidor hipotalâmico exerce o maior controle. Os principais hormônios liberadores e inibidores hipotalâmicos estão resumidos na Tabela 75-2 e são os seguintes:

1. *Hormônio liberador de tireotropina* (TRH), que provoca a liberação do hormônio estimulante da tireoide.
2. *Hormônio liberador de corticotropina* (CRH), que provoca a liberação do hormônio adrenocorticotrópico.
3. *Hormônio liberador do hormônio do crescimento* (GHRH), que provoca a liberação do hormônio do crescimento e do *hormônio inibidor do hormônio do crescimento* (GHIH), também chamado de *somatostatina*, que inibe a liberação do hormônio do crescimento.
4. *Hormônio liberador da gonadotropina* (GnRH), que leva à liberação de dois hormônios gonadotrópicos, o hormônio luteinizante e o hormônio folículo-estimulante.
5. *Hormônio inibidor da prolactina* (PIH), que leva à inibição da secreção da prolactina.

Existem outros hormônios hipotalâmicos adicionais, inclusive o hormônio que estimula a secreção da prolactina e talvez existam outros que inibam a liberação dos hormônios da região hipofisária anterior. Cada um dos hormônios hipotalâmicos mais importantes é discutido, detalhadamente, à medida que os sistemas hormonais específicos que o controlam são apresentados, neste e nos capítulos subsequentes.

**Áreas Específicas no Hipotálamo Controlam a Secreção de Hormônios Liberadores e Inibidores Hipotalâmicos Específicos.** Todos ou a maioria dos hormônios hipotalâmicos são secretados pelas terminações nervosas da eminência mediana, antes de serem transportados para a hipófise anterior. A estimulação elétrica dessa região excita essas terminações nervosas e, consequentemente, causam a liberação, essencialmente, de todos os hormônios hipotalâmicos. No entanto, os corpos celulares neuronais, que dão origem a essas terminações nervosas na eminência mediana, estão localizados em áreas discretas do hipotálamo ou em áreas intimamente relacionadas da região prosencefálica basal. Os locais específicos dos corpos celulares neuronais, que formam os diversos hormônios liberadores ou inibidores hipotalâmicos, ainda não são bem conhecidos, de modo

**Tabela 75-2** Hormônios Liberadores e Inibidores Hipotalâmicos Que Controlam a Secreção da Hipófise

| Hormônio | Estrutura | Ação Primária Sobre a Hipófise Anterior |
|---|---|---|
| Hormônio liberador da tireotropina (TRH) | Peptídeo com três aminoácidos | Estimula a secreção de TSH pelos tireotropos |
| Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) | Cadeia única com 10 aminoácidos | Estimula a secreção de FSH e LH pelos gonadotropos |
| Hormônio liberador de corticotropina (CRH) | Cadeia única com 41 aminoácidos | Estimula a secreção de ACTH pelos corticotropos |
| Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) | Cadeia única com 44 aminoácidos | Estimula a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotropos |
| Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (somatostatina) | Cadeia única com 14 aminoácidos | Inibe a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotropos |
| Hormônio inibidor da prolactina (PIH) | Dopamina (uma catecolamina) | Inibe a secreção de prolactina pelos lactotropos |

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

que tentar delinear essas áreas, neste capítulo, poderia dar origem a equívocos.

## Funções Fisiológicas do Hormônio do Crescimento

Todos os principais hormônios da hipófise anterior, com exceção do hormônio do crescimento, exercem seus efeitos principais por meio do estímulo de glândulas-alvo, incluindo a glândula tireoide, o córtex adrenal, os ovários, os testículos e as glândulas mamárias. As funções de cada um desses hormônios hipofisários estão tão intimamente relacionadas com as funções das respectivas glândulas-alvo que, com exceção do hormônio do crescimento, suas funções são discutidas nos capítulos subsequentes, juntamente com as glândulas-alvo. O hormônio do crescimento, ao contrário dos outros hormônios, não age por meio de glândula-alvo, mas exerce seus efeitos, diretamente, sobre todos ou quase todos os tecidos do organismo.

### O Hormônio do Crescimento Promove o Crescimento de Diversos Tecidos do Organismo

O hormônio do crescimento, também chamado de *hormônio somatotrópico* ou *somatotropina*, é a molécula pequena de proteína, contendo 191 aminoácidos em cadeia única, com peso molecular de 22.005. Ele provoca o crescimento de quase todos os tecidos do corpo, que são capazes de crescer. Promove não só o aumento de tamanho das células do número de mitoses, promovendo sua multiplicação e diferenciação específica de alguns tipos celulares, tais como as células de crescimento ósseo e células musculares iniciais.

A Figura 75-5 mostra gráficos típicos do peso de dois ratos da mesma ninhada em fase de crescimento, dos quais um recebeu injeções diárias de hormônio do crescimento, e o outro não. Essa figura mostra aumento acentuado do crescimento no rato que recebeu hormônio do crescimento, nos primeiros dias de vida, como também quando os dois ratos atingiram a idade adulta. Nos estágios iniciais do desenvolvimento, todos os órgãos do rato tratado aumentaram proporcionalmente em tamanho; depois de atingir a idade adulta, a maioria dos ossos interrompeu seu crescimento, enquanto muitos dos tecidos de partes moles continuaram a crescer. Isso resulta do fato de que, depois que as epífises dos ossos longos se unem, não é possível ocorrer crescimento adicional dos ossos, mesmo que a maioria dos outros tecidos do corpo seja capaz de continuar a crescer durante a vida.

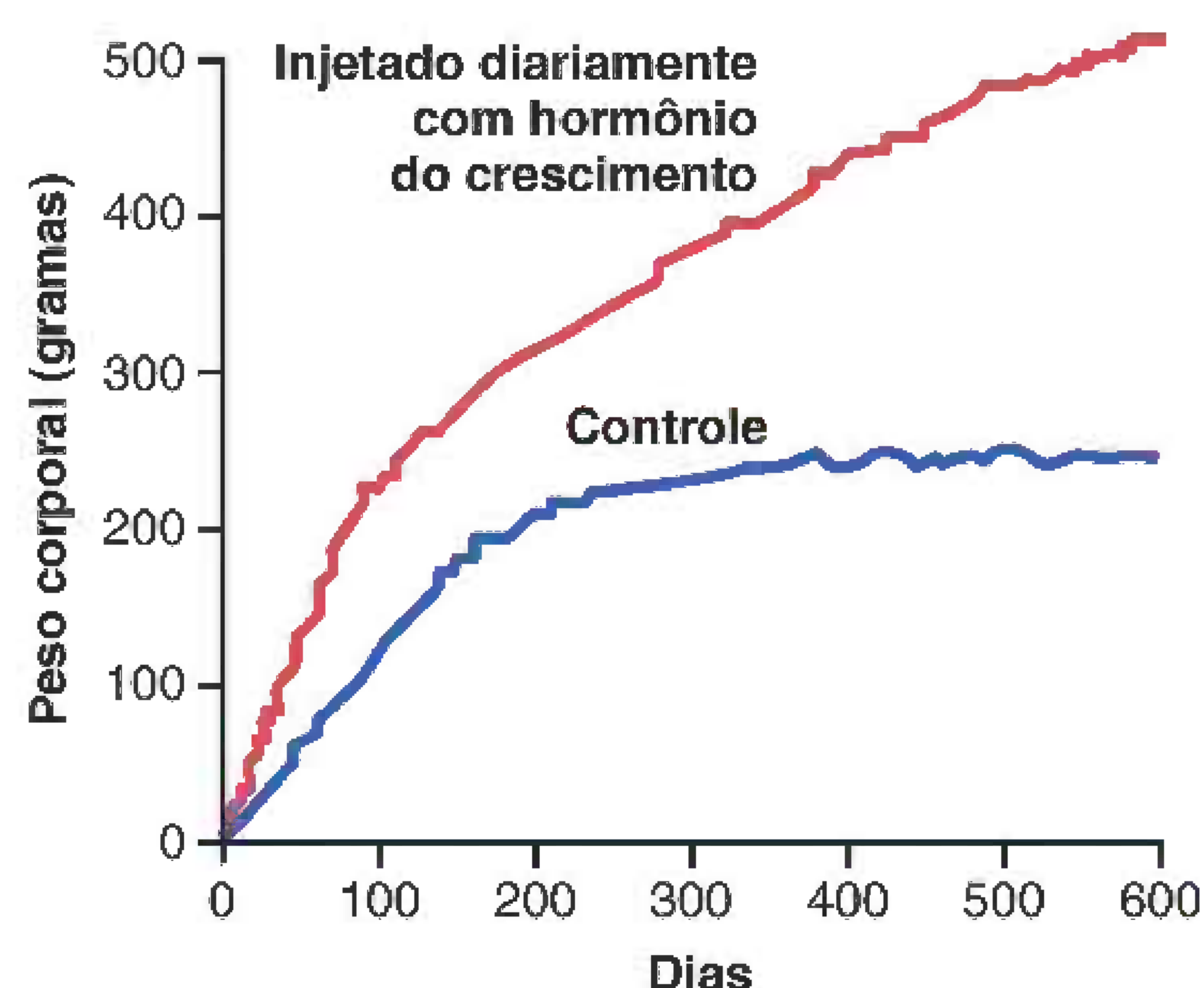



**Figura 75-5** Comparação entre o ganho de peso de um rato injetado diariamente com hormônio do crescimento com um outro de mesma ninhada.

### O Hormônio do Crescimento Apresenta Diversos Efeitos Metabólicos

Além de seu efeito geral de provocar o crescimento propriamente dito, o hormônio do crescimento apresenta diversos efeitos metabólicos específicos, incluindo (1) aumento da síntese de proteínas, na maioria das células do corpo; (2) aumento da mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo, aumento do nível de ácidos graxos no sangue e aumento da utilização dos ácidos graxos, como fonte de energia; e (3) redução da utilização da glicose pelo organismo. Assim, de fato, o hormônio do crescimento aumenta a quantidade de proteína do corpo, utiliza as reservas de gorduras e conserva os carboidratos.

### O Hormônio do Crescimento Promove a Deposição de Proteínas nos Tecidos

Apesar de ignorarmos os mecanismos exatos pelos quais o hormônio do crescimento aumenta a deposição de proteínas, série de efeitos diferentes é conhecida e todos eles poderiam levar ao aumento da deposição de proteínas.

**Aumento do Transporte de Aminoácidos através das Membranas Celulares.** O hormônio do crescimento aumenta diretamente o transporte de, pelo menos, alguns e, possivelmente, da maioria dos aminoácidos, através das membranas celulares, para o interior das células. Isso aumenta as concentrações de aminoácidos nas células e presume-se ser responsável, no mínimo em parte, pelo aumento da síntese das proteínas. Esse controle do transporte dos aminoácidos é similar ao efeito da insulina sobre o controle do transporte da glicose, através das membranas, como discutido nos Capítulos 67 e 78.

**Aumento da Tradução do RNA para Provocar a Síntese de Proteínas pelos Ribossomos.** Mesmo quando as concentrações de aminoácidos não estão elevadas nas células, o hormônio do crescimento continua a aumentar a tradução do RNA, fazendo com que a síntese proteica pelos ribossomos, no citoplasma, ocorra em quantidades mais elevadas.

**Aumento da Transcrição Nuclear do DNA para Formar RNA.** Em intervalos de tempo mais prolongados (24 a 48 horas), o hormônio do crescimento também estimula a transcrição do DNA no núcleo, levando à formação de quantidades aumentadas de RNA. Isso promove maior síntese proteica e o crescimento se houver energia, aminoácidos, vitaminas e outros requisitos para o

crescimento estão disponíveis. No final das contas, essa pode ser a função mais importante do hormônio do crescimento.

**Redução do Catabolismo das Proteínas e dos Aminoácidos.** Além do aumento da síntese de proteínas, ocorre redução da quebra das proteínas celulares. Motivo provável para isso é que o hormônio do crescimento, também mobiliza grande quantidade de ácidos graxos livres do tecido adiposo e esses são utilizados para fornecer a maior parte da energia para as células do organismo, agindo, assim, como potente "poupador de proteínas".

**Resumo.** O hormônio do crescimento aumenta quase todos os aspectos da captação de aminoácidos e da síntese proteica pelas células e, ao mesmo tempo, reduz a destruição das proteínas.

## O Hormônio do Crescimento Aumenta a Utilização das Gorduras como Fonte de Energia

O hormônio do crescimento apresenta efeito específico, ao liberar os ácidos graxos do tecido adiposo, aumentando, assim, a sua concentração nos líquidos orgânicos. Além disso, nos tecidos do organismo, o hormônio do crescimento aumenta a conversão de ácidos graxos em acetilcoenzima A (acetil-CoA) e sua utilização como fonte de energia. Consequentemente, sob a influência do hormônio do crescimento, a gordura é utilizada como fonte de energia, preferencialmente ao uso de carboidratos e de proteínas.

A capacidade do hormônio do crescimento promover a utilização das gorduras, junto com seu efeito anabólico proteico, leva a aumento da massa corporal magra. No entanto, para a mobilização das gorduras, pelo hormônio do crescimento, existe necessidade do decurso de diversas horas, enquanto o aumento da síntese das proteínas pode se iniciar em período de minutos, sob a influência do hormônio do crescimento.

**Efeito "Cetogênico" do Hormônio do Crescimento em Excesso.** Sob a influência de quantidade excessiva de hormônio do crescimento, a mobilização das gorduras do tecido adiposo fica eventualmente tão acentuada, que grande quantidade de ácido acetoacético é formada pelo fígado e liberada nos líquidos orgânicos, dando origem, assim, a quadro de *cetose*. Essa mobilização excessiva de gorduras do tecido adiposo também provoca, muitas vezes, a deposição de gordura no fígado.

## O Hormônio do Crescimento Reduz a Utilização dos Carboidratos

O hormônio do crescimento provoca diversos efeitos que influenciam o metabolismo dos carboidratos, incluindo (1) diminuição da captação da glicose pelos tecidos, como os músculos esqueléticos e gordura, (2) aumento da produção de glicose pelo fígado e (3) aumento da secreção de insulina.

Cada uma dessas alterações resulta da "resistência à insulina", induzida pelo hormônio do crescimento, que atenua as ações da insulina, para estimular a captação e a utilização da glicose pelos músculos esqueléticos e pelo tecido adiposo, e para inibir a gliconeogênese (produção de glicose) pelo fígado; isso leva a aumento da concentração da glicose no sangue e a aumento compensatório da secreção da insulina. Por esses motivos, os efeitos do hormônio do crescimento são chamados de *diabetogênicos*, e o excesso do hormônio do crescimento pode produzir alterações metabólicas muito semelhantes às encontradas nos pacientes portadores de diabetes tipo II (não dependente de insulina), que são também muito resistentes aos efeitos metabólicos da insulina.

Os mecanismos exatos pelos quais o hormônio do crescimento provoca resistência à insulina e diminuição da utilização da glicose pelas células não são conhecidos. Contudo, os aumentos induzidos pelo hormônio do crescimento, nas concentrações séricas dos ácidos graxos, provavelmente contribuem para a deficiência das ações da insulina, sobre a utilização da glicose pelos tecidos. Estudos experimentais indicam que níveis crescentes de ácidos graxos, acima dos valores normais, reduzem, rapidamente, a sensibilidade do fígado e do músculo esquelético aos efeitos da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos.

**Necessidade de Insulina e de Carboidratos para a Ação Promotora do Crescimento do Hormônio do Crescimento.** O hormônio do crescimento não é capaz de induzir crescimento em animais desprovidos de pâncreas; também não induz o crescimento se carboidratos forem excluídos da dieta. Isso demonstra que atividade apropriada da insulina e disponibilidade adequada de carboidratos são necessárias para a eficácia do hormônio do crescimento. A necessidade parcial de carboidratos e de insulina é para fornecer a energia necessária ao metabolismo do crescimento, mas parece que existem também outros efeitos. A capacidade da insulina de aumentar o transporte de alguns aminoácidos para as células é especialmente importante, do mesmo modo como estimula o transporte da glicose.

## O Hormônio do Crescimento Estimula o Crescimento das Cartilagens e dos Ossos

Apesar de o hormônio do crescimento estimular o aumento da deposição de proteína e o aumento do crescimento em quase todos os tecidos do organismo, seu efeito mais óbvio é o de aumentar o crescimento esquelético. Isso resulta de efeitos múltiplos do hormônio do crescimento sobre os ossos, incluindo (1) aumento da deposição de proteínas pelas células osteogênicas e condrocíticas, que causam o crescimento ósseo, (2) aumento da reprodução dessas células e (3) efeito específico de conversão de condrócitos em células osteogênicas, causando, assim, a deposição de osso novo.

Existem dois mecanismos principais do crescimento ósseo. Primeiro, em resposta ao estímulo do hormônio do crescimento, os ossos longos crescem em comprimento, nas cartilagens epifisárias, onde as epífises nas extremidades dos ossos estão separadas das partes longas. Esse crescimento provoca primeiro a deposição de nova carti-

lagem, seguida por sua conversão em osso novo, aumentando, assim, a parte longa e empurrando as epífises cada vez para mais para longe. Ao mesmo tempo, a cartilagem epifisária passa por consumo progressivo, de modo que, ao final da adolescência, quase não resta alguma cartilagem epifisária para permitir crescimento adicional do osso. Nesse momento, ocorre a fusão das epífises em cada uma de suas extremidades, de modo que não é mais possível aumentar o comprimento do osso.

Em segundo lugar, os *osteoblastos*, no periósteo ósseo e em algumas cavidades ósseas, depositam osso novo nas superfícies do osso mais antigo. Ao mesmo tempo, os *osteoclastos*, presentes no osso (discutido, detalhadamente, no Cap. 79), removem o osso antigo. Quando a taxa de deposição é maior do que a de reabsorção, a espessura do osso aumenta. O *hormônio do crescimento age como forte estimulador dos osteoblastos*. Consequentemente, os ossos podem continuar a aumentar de espessura durante toda a vida, sob a influência do hormônio do crescimento; isso é especialmente verdadeiro no caso dos ossos membranosos. Por exemplo, os ossos da mandíbula podem ser estimulados a crescer mesmo após a adolescência, causando protrusão anterior do queixo e dos dentes inferiores. Do mesmo modo, os ossos do crânio podem aumentar de espessura e dar origem a protrusões ósseas sobre os olhos.

### O Hormônio do Crescimento Exerce Grande Parte de Seus Efeitos através de Substâncias Intermediárias Chamadas de "Somatomedinas" (Também Chamadas de "Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina")

Quando o hormônio do crescimento é aplicado diretamente nos condrócitos cartilaginosos cultivados fora do organismo, em geral, não ocorre proliferação ou aumento dos condrócitos. Contudo, o hormônio do crescimento, injetado no animal intacto, provoca a proliferação e crescimento dessas mesmas células.

Em resumo, descobriu-se que o hormônio do crescimento leva o fígado (e, em muito menor extensão, outros tecidos) a formar diversas proteínas pequenas, chamadas de *somatomedinas*, que apresentam o efeito potente de aumentar todos os aspectos do crescimento ósseo. Muitos dos efeitos das somatomedinas sobre o crescimento são similares aos efeitos da insulina sobre o crescimento. Consequentemente, as somatomedinas também são chamadas de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs).

Pelo menos, quatro somatomedinas foram isoladas, porém a mais importante dentre elas é, de longe, a *somatomedina C* (também chamada de fator de crescimento semelhante à insulina-1, ou IGF-I). O peso molecular da somatomedina C se situa em torno de 7.500, e sua concentração no plasma acompanha, de perto, a secreção do hormônio do crescimento.

Os pigmeus da África apresentam incapacidade congênita de sintetizar quantidades significativas de somatomedina C. Portanto, embora sua concentração plasmática de hormônio do crescimento possa estar normal ou elevada, eles apresentam quantidades diminuídas de somatomedina C no plasma; aparentemente, isso explicaria a baixa estatura dessa população. Alguns outros tipos de nanismo (p. ex., nanismo de Lévi-Lorain) também apresentam esse problema.

Foi postulado que a maioria, se não todos, os efeitos do hormônio do crescimento, resulta da somatomedina C e das outras somatomedinas, em vez dos efeitos diretos do hormônio do crescimento sobre os ossos e os outros tecidos periféricos. Ainda assim, as experiências demonstraram que a injeção de hormônio do crescimento, diretamente nas cartilagens epifisárias dos ossos de animais vivos leva a crescimento específico dessas áreas de cartilagem, e que a quantidade de hormônio necessária para tanto é minúscula. Alguns aspectos da hipótese da somatomedina ainda são questionáveis. Uma possibilidade é que o hormônio do crescimento possa provocar a formação de quantidade suficiente de somatomedina C, no tecido local, de modo a induzir crescimento localizado. É também possível que o hormônio do crescimento, propriamente dito, seja diretamente responsável pelo aumento do crescimento em alguns tecidos, e que o mecanismo da somatomedina seja meio alternativo para aumentar o crescimento, mas nem sempre como fator necessário.

**Curta Duração da Ação do Hormônio do Crescimento mas Ação Prolongada da Somatomedina C.** O hormônio do crescimento só tem ligação fraca com as proteínas plasmáticas no sangue. Consequentemente, ele é rapidamente liberado do sangue para os tecidos, apresentando meia-vida no sangue inferior a 20 minutos. Em contraste, a somatomedina C tem ligação forte com uma proteína transportadora no sangue que, à semelhança da somatomedina C, é produzida em resposta ao hormônio do crescimento. Como resultado, a somatomedina C só é liberada lentamente do sangue para os tecidos, com meia-vida em torno de 20 horas. Isso prolonga, enormemente, os efeitos promotores do crescimento dos surtos de secreção do hormônio do crescimento, mostrados na Figura 75-6.

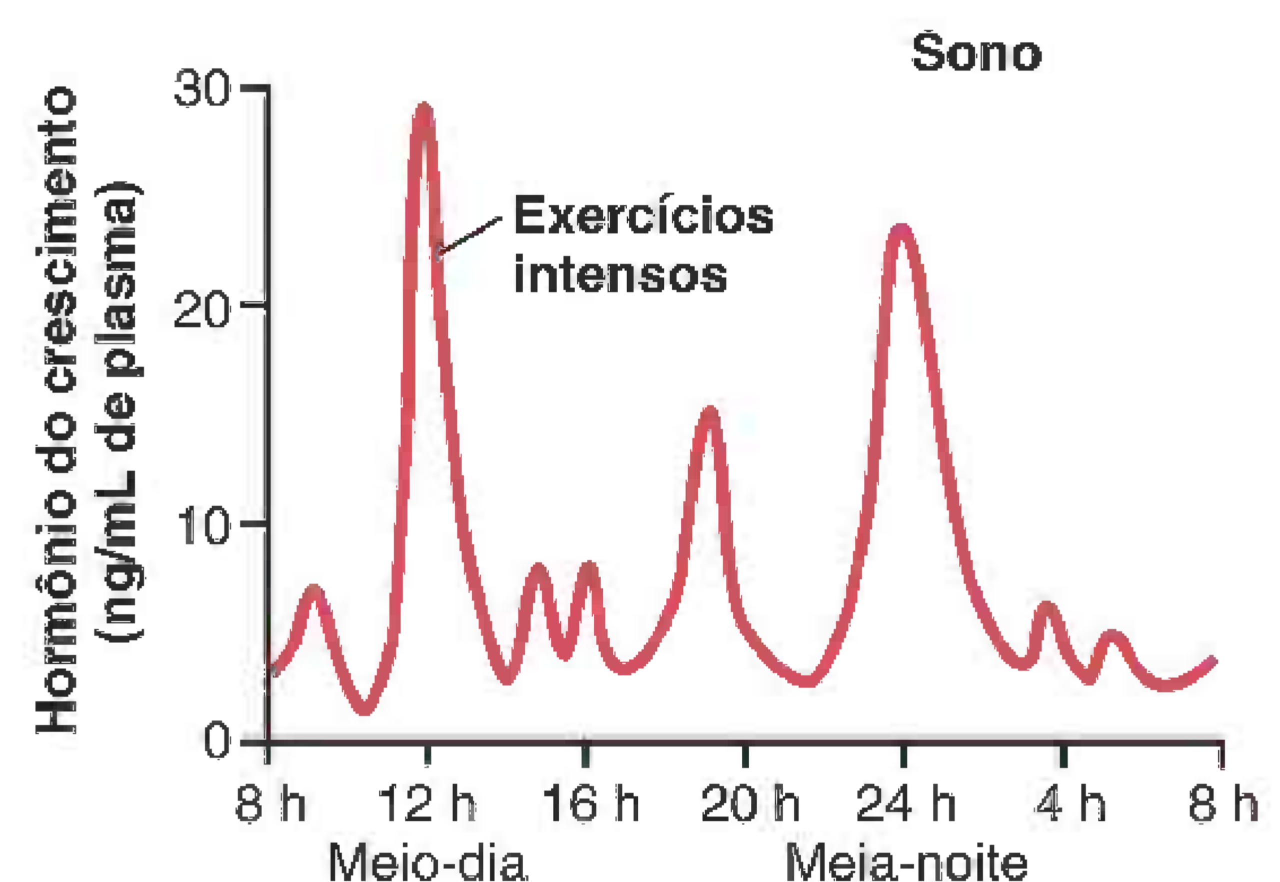



**Figura 75-6** Variações típicas na secreção do hormônio do crescimento durante o dia, demonstrando o efeito especialmente potente de exercícios intensos e também da elevada taxa de secreção do hormônio do crescimento que ocorre durante as primeiras poucas horas de sono profundo.

## Regulação da Secreção do Hormônio do Crescimento

Durante muitos anos, acreditou-se que o hormônio do crescimento era secretado, primariamente, durante o período de crescimento e, então, desaparecesse do sangue na adolescência. Essa teoria provou não ser verdadeira. Após a adolescência, a secreção do hormônio diminui lentamente com o passar dos anos, atingindo, por fim, cerca de 25% do nível encontrado na adolescência, nas pessoas muito idosas.

O padrão da secreção do hormônio do crescimento é pulsátil, aumentando e diminuindo. Os mecanismos exatos que controlam a secreção do hormônio do crescimento não são completamente compreendidos, mas sabe-se que diversos fatores relacionados com o estado nutricional da pessoa ou ao estresse estimulam a sua secreção: (1) *jejum*, especialmente com *deficiência grave de proteínas*; (2) *hipoglicemia* ou *baixa concentração de ácidos graxos no sangue; (3) exercício; (4) excitação; (5) trauma;* e *(6) grelina, hormônio secretado pelo estômago antes das refeições.* O hormônio do crescimento também aumenta, caracteristicamente, durante as 2 primeiras horas de *sono profundo*, como mostrado na Figura 75-6. A Tabela 75-3 apresenta resumo de alguns dos fatores conhecidos que influenciam a secreção do hormônio do crescimento.

A concentração normal do hormônio do crescimento no plasma do adulto é entre 1,6 e 3 ng/mL; na criança ou no adolescente, é cerca de 6 ng/mL. Esses valores aumentam no jejum prolongado, atingindo até 50 ng/mL após as reservas orgânicas de proteínas e de carboidratos terem sido depletadas.

Sob condições agudas, a hipoglicemia é estimulante bem mais potente da secreção do hormônio do crescimento do que redução aguda da ingestão de proteínas. Por outro lado, em condições crônicas, a secreção do hormônio do crescimento parece apresentar maior correlação com o grau de depleção de proteínas celulares do que com o grau de insuficiência de glicose. Por exemplo, os níveis extremamente elevados de hormônio do crescimento, que ocorrem durante o jejum, estão intimamente relacionados com a intensidade da depleção de proteínas.

A Figura 75-7 demonstra o efeito da deficiência de proteínas sobre a concentração plasmática do hormônio do crescimento e, também, o efeito da adição de proteínas à dieta. A primeira coluna mostra níveis muito elevados de hormônio do crescimento, em crianças portadoras de deficiência extrema de proteínas, durante a situação de desnutrição proteica chamada de *kwashiorkor*; na segunda coluna, vemos os níveis, nas mesmas crianças, após 3 dias de tratamento com quantidades mais do que adequadas de carboidratos nas suas dietas, demonstrando que os carboidratos não reduziram a concentração plasmática do hormônio do crescimento. A terceira e a quarta colunas mostram os níveis após o tratamento com suplementos proteicos durante 3 e 25 dias, respectivamente, com redução concomitante no hormônio.

Esses resultados demonstram que sob condições graves de desnutrição proteica a ingestão isoladamente de quantidades adequadas de calorias não é capaz de corrigir o excesso de produção do hormônio do crescimento. A deficiência proteica também deve ser corrigida para que a concentração do hormônio do crescimento retorne ao normal.

### O Papel do Hipotálamo, Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento e da Somatostatina no Controle da Secreção do Hormônio do Crescimento

Partindo da descrição anterior dos diversos fatores capazes de afetar a secreção do hormônio do crescimento, é

**Tabela 75-3** Fatores Que Estimulam ou Inibem a Secreção do Hormônio do Crescimento

| Estimulam a Secreção do Hormônio do Crescimento | Inibem a Secreção do Hormônio do Crescimento |
|---|---|
| Diminuição da glicose no sangue | Glicose sérica aumentada |
| Diminuição dos ácidos graxos livres no sangue | Aumento dos ácidos graxos livres no sangue |
| Aumento dos aminoácidos no sangue (arginina) | Envelhecimento |
| Privação ou jejum, deficiência de proteínas | Obesidade |
| Traumatismo, estresse, excitação | Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (somatostatina) |
| Exercícios | Hormônio do crescimento (exógeno) |
| Testosterona, estrogênio | Somatomedinas (fatores de crescimento semelhantes à insulina) |
| Sono profundo (estágios II e IV) | |
| Hormônio liberador do hormônio do crescimento | |
| Grelina | |

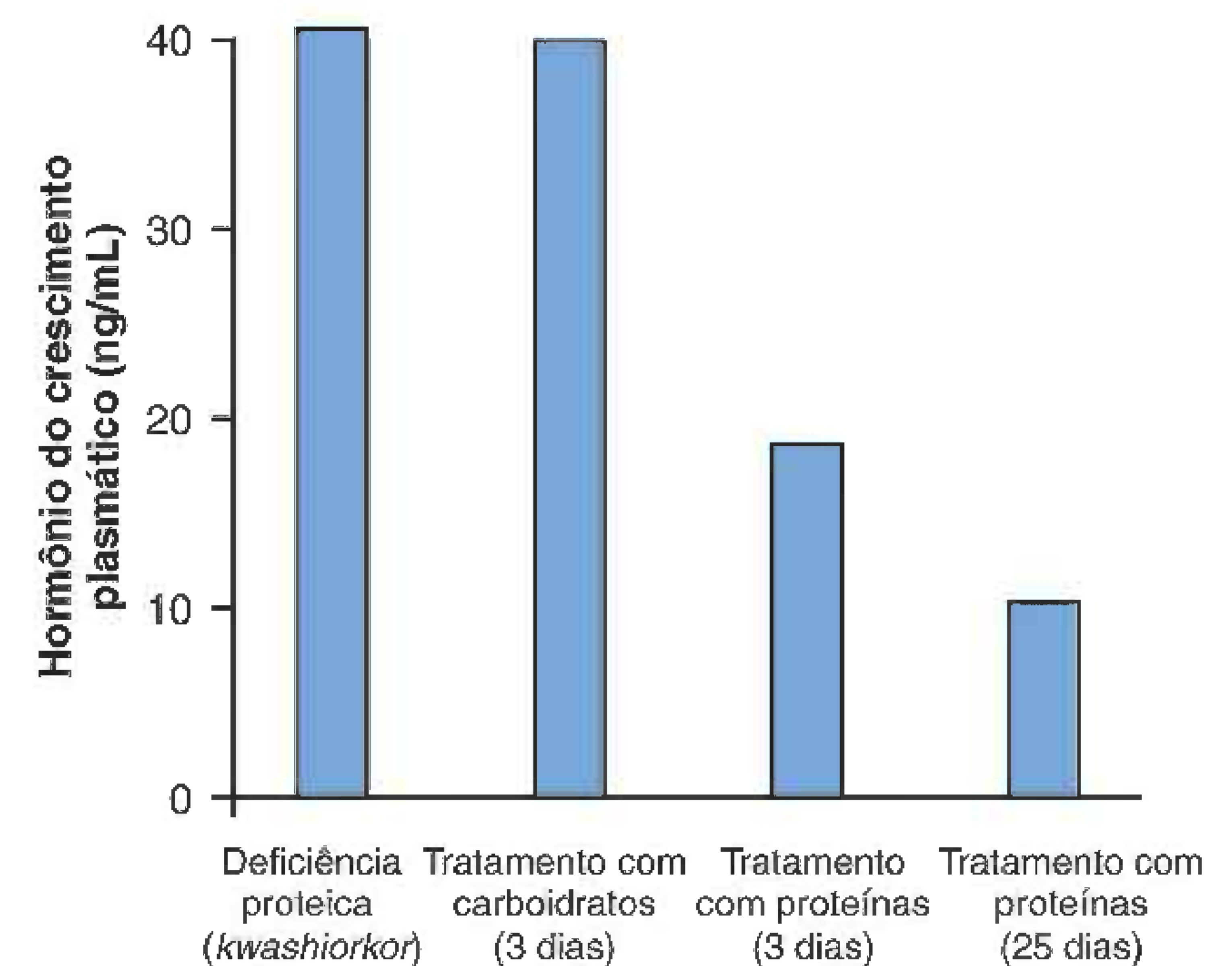



**Figura 75-7** Efeito da deficiência proteica extrema sobre a concentração plasmática do hormônio do crescimento no *kwashiorkor*. Também foi demonstrado o fracasso do tratamento com carboidratos, mas a eficácia do tratamento com proteínas na redução da concentração do hormônio do crescimento. (Desenhada a partir de dados de Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, et al.: Studies on growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 21:482, 1968.)

possível compreender, prontamente, a perplexidade dos fisiologistas ao tentar desvendar os mistérios da regulação da secreção do hormônio do crescimento. Sabe-se que a secreção do hormônio do crescimento é controlada por dois fatores secretados no hipotálamo e então transportados para a hipófise anterior pelos vasos porta hipotalâmico-hipofisários. Trata-se do ***hormônio liberador do hormônio do crescimento*** e do ***hormônio inibidor do hormônio do crescimento*** (também chamado de *somatostatina*). Ambos são polipeptídeos; o GHRH é composto por 44 aminoácidos e a somatostatina é composta por 14 aminoácidos.

A região do hipotálamo onde ocorre a origem da secreção do GHRH é o núcleo ventromedial; essa é a mesma área do hipotálamo sensível à concentração da glicose no sangue, levando à saciedade, nos estados hiperglicêmicos, e à sensação de fome, nos estados hipoglicêmicos. A secreção da somatostatina é controlada por outras áreas próximas no hipotálamo. Consequentemente, é razoável acreditar que alguns dos mesmos sinais que modificam os impulsos alimentares comportamentais de um indivíduo também alteram a secreção do hormônio do crescimento.

De modo semelhante, os sinais hipotalâmicos representando as emoções, estresses e traumas são capazes de afetar o controle hipotalâmico da secreção do hormônio do crescimento. De fato, experimentos mostraram que as catecolaminas, a dopamina e a serotonina, cada uma liberada por sistema neuronal diferente no hipotálamo, são capazes de aumentar a secreção do hormônio do crescimento.

A maior parte do controle da secreção do hormônio do crescimento é, provavelmente, mediada pelo GHRH, em vez do hormônio inibidor somatostatina. O GHRH estimula a secreção do hormônio do crescimento ao se ligar a receptores de membrana celular específicos, nas superfícies externas das células do hormônio de crescimento, na hipófise. Os receptores ativam o sistema da adenilil ciclase na membrana celular, aumentando o nível intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Esse mecanismo apresenta efeitos tanto a curto quanto a longo prazo. O efeito a curto prazo é o aumento do transporte do íon cálcio para a célula; em intervalo de minutos, isso leva à fusão das vesículas secretoras do hormônio do crescimento com a membrana celular e à liberação do hormônio para o sangue. O efeito a longo prazo é o aumento da transcrição no núcleo, dos genes responsáveis pela estimulação da síntese do hormônio do crescimento.

Quando o hormônio do crescimento é administrado diretamente no sangue de animal, durante período de horas, a secreção endógena do hormônio do crescimento diminui. Isso demonstra que a secreção do hormônio do crescimento está sujeita a controle de *feedback* negativo típico, como ocorre, essencialmente, com todos os hormônios. Ainda não se sabe ao certo a natureza desse mecanismo de *feedback* e nem se é mediado pela inibição do GHRH ou pelo aumento da somatostatina, que inibe a secreção do hormônio do crescimento.

Resumindo, nosso conhecimento sobre a regulação da secreção do hormônio do crescimento não é suficiente para descrever o quadro completo. Ainda assim, devido à secreção extrema do hormônio do crescimento durante o jejum e ao seu efeito importante a longo prazo para promover a síntese de proteínas e crescimento tecidual, é possível propor o que se segue: o maior controlador da secreção do hormônio do crescimento é o próprio estado de nutrição tecidual a longo prazo, especialmente seu nível de nutrição proteica. Ou seja, deficiência nutricional ou excesso da necessidade de proteínas nos tecidos — por exemplo, depois de período de exercícios intensos, quando o estado nutricional dos músculos tiver sido exigido de forma excessiva — de alguma maneira aumenta a secreção do hormônio do crescimento. O hormônio do crescimento, por sua vez, promove a síntese de novas proteínas, ao mesmo tempo em que conserva as proteínas já existentes nas células.

**Anormalidades da Secreção do Hormônio do Crescimento**

**Pan-hipopituitarismo.** Este termo significa a secreção reduzida de todos os hormônios da hipófise anterior. Essa baixa secreção pode ser congênita (presente ao nascimento) ou ocorrer súbita, ou lentamente, em qualquer momento da vida, resultando, na maioria das vezes, de tumor hipofisário que destrói a hipófise.

**Nanismo.** A maioria das circunstâncias de nanismo resulta de deficiência generalizada da secreção da hipófise anterior (pan-hipopituitarismo) durante a infância. Em geral, todas as partes físicas do corpo se desenvolvem na proporção adequada entre si, mas o desenvolvimento está muito reduzido. Uma criança com 10 anos de idade pode apresentar o desenvolvimento corporal de criança com 4 a 5 anos, e esta mesma pessoa, aos 20 anos de idade, pode apresentar o desenvolvimento corporal de criança entre 7 e 10 anos.

Pessoa portadora de nanismo por pan-hipopituitarismo não entra na puberdade e nunca secreta quantidades suficientes de hormônios gonadotrópicos para desenvolver as funções sexuais adultas. Em um terço desses casos, no entanto, apenas o hormônio do crescimento está deficiente; essas pessoas apresentam maturidade sexual e ocasionalmente se reproduzem. No tipo de nanismo (o pigmeu africano e o anão de Lévi-Lorain), a secreção do hormônio do crescimento está normal ou elevada, mas existe incapacidade hereditária de produzir somatomedina C, que é a etapa-chave para a promoção do crescimento pelo hormônio do crescimento.

**Tratamento com Hormônio do Crescimento Humano.** Os hormônios do crescimento de diferentes espécies de animais são bastante diferentes entre si, de modo que só vão dar origem ao crescimento apenas em uma espécie ou, na maioria das vezes, em espécies muito próximas. Por esse motivo, o hormônio do crescimento preparado a partir de animais inferiores (exceto, até certo ponto, dos primatas) não é eficaz nos seres humanos. Consequentemente, o hormônio do crescimento do ser humano é chamado de ***hormônio do crescimento humano*** para distingui-lo dos outros.

No passado, como o hormônio do crescimento precisava ser preparado a partir de hipófises humanas, era difícil obter quantidades suficientes desse hormônio para o tratamento

de pacientes portadores de deficiência de hormônio do crescimento, exceto em base experimental. No entanto, o hormônio do crescimento humano pode agora ser sintetizado pela bactéria *Escherichia coli*, como resultado da aplicação bem-sucedida da tecnologia do DNA recombinante. Assim, esse hormônio agora está disponível em quantidades suficientes para a finalidade terapêutica. Os anões, portadores apenas de deficiência de hormônio do crescimento, podem ser completamente curados se forem tratados precocemente em suas vidas. O hormônio do crescimento humano também pode provar ser benéfico em outros distúrbios metabólicos, devido às suas amplas funções metabólicas.

**Pan-hipopituitarismo no Adulto.** O pan-hipopituitarismo, que ocorre no início da vida adulta, resulta, frequentemente, de uma entre três anormalidades. Duas condições tumorais, os craniofaringiomas ou tumores cromófobos, podem comprimir a hipófise até que as células funcionantes na região anterior da hipófise sejam completas ou quase totalmente destruídas. A terceira condição é a trombose dos vasos sanguíneos hipofisários. Essa anormalidade, ocasionalmente, ocorre no pós-parto, quando a mãe desenvolve choque circulatório depois do nascimento de seu bebê.

Os efeitos gerais do pan-hipopituitarismo no adulto são (1) hipotireoidismo, (2) diminuição da produção de glicocorticoides pelas glândulas adrenais e (3) secreção suprimida dos hormônios gonadotrópicos, de modo que as funções sexuais são perdidas. Assim, o quadro clínico é o de pessoa letárgica (pela ausência de hormônios tireoidianos), que está ganhando peso (devido à ausência de mobilização das gorduras pelos hormônios do crescimento, adrenocorticotrópico, adrenocorticais e tireoidianos) e que perdeu todas as funções sexuais. Com exceção da anormalidade das funções sexuais, o paciente pode ser tratado, satisfatoriamente, com a administração de hormônios adrenocorticais e tireoidianos.

**Gigantismo.** Ocasionalmente, as células acidofílicas produtoras do hormônio do crescimento da hipófise ficam excessivamente ativas e, às vezes, até mesmo tumores acidofílicos ocorrem na glândula. Como consequência, são produzidas grandes quantidades de hormônio do crescimento. Todos os tecidos do corpo crescem rapidamente, inclusive os ossos. Se a condição ocorrer antes da adolescência, antes que a fusão das epífises dos ossos longos ocorra, o tamanho aumenta, de modo que a pessoa se torna um gigante — com até 2,43 metros de altura.

O gigante em geral, apresenta *hiperglicemia* e as células beta das ilhotas de Langherans no pâncreas costumam degenerar porque se tornam hiperativas devido à hiperglicemia. Consequentemente, em cerca de 10% dos gigantes, eventualmente, se desenvolve *diabetes mellitus* franco.

Na maioria dos gigantes, na ausência de tratamento, é possível que se desenvolva pan-hipopituitarismo porque o gigantismo é geralmente causado por tumor da hipófise que cresce até que a glândula propriamente dita seja destruída. Essa eventual deficiência global dos hormônios hipofisários, em geral, leva à morte no começo da idade adulta. No entanto, depois que o gigantismo é diagnosticado, outros efeitos podem, frequentemente, ser bloqueados pela remoção do tumor por uma microcirurgia ou pela radioterapia da hipófise.

**Acromegalia.** Se tumor acidofílico ocorrer depois da adolescência — ou seja, depois da fusão das epífises dos ossos longos —, o paciente não pode crescer mais, mas os ossos ficam mais espessos e as partes moles continuam a crescer. Essa condição, mostrada na Figura 75-8, é conhecida como *acromegalia*. O aumento é especialmente acentuado nos ossos das mãos e dos pés e nos *ossos membranosos*, incluindo o crânio, o nariz, as bossas na testa, os sulcos supraorbitários, a maxila inferior e as porções das vértebras porque seu crescimento não cessa na adolescência. Consequentemente, ocorre protrusão da mandíbula inferior, às vezes chegando até mais de 10 mm, a testa se inclina para frente devido ao desenvolvimento excessivo dos sulcos supraorbitários, o nariz chega a dobrar de tamanho, os pés aumentam e os sapatos chegam ao tamanho 45 ou mais, os dedos apresentam espessamento extremo, de modo que as mãos atingem quase duas vezes o tamanho normal. Além desses efeitos, as mudanças nas vértebras, em geral, levam à curvatura das costas, que é conhecida clinicamente como *cifose*. Finalmente, muitos órgãos de partes moles, como a língua, o fígado e especialmente os rins, apresentam-se muito aumentados.

### Possível Papel da Diminuição da Secreção do Hormônio do Crescimento como Causa de Mudanças Associadas ao Envelhecimento

Nas pessoas que perderam a capacidade de secretar o hormônio do crescimento, algumas características do processo do envelhecimento são aceleradas. Por exemplo, a pessoa de 50 anos de idade que está há muitos anos sem hormônio de crescimento pode ter o aspecto de pessoa com 65 anos de idade. O aspecto envelhecido parece resultar, principalmente, da diminuição da deposição de proteínas, na maioria dos tecidos do corpo, e do aumento da deposição de gordura em seu lugar. Os efeitos físicos e fisiológicos consistem no aumento do enrugamento da pele, diminuição do funcionamento de alguns dos órgãos e redução da massa e da força muscular.

Com o envelhecer, a concentração plasmática média de hormônio do crescimento em pessoa de outra forma normal muda, aproximadamente, da seguinte maneira:

| | ng/mL |
|---|---|
| 5 a 20 anos | 6 |
| 20 a 40 anos | 3 |
| 40 a 70 anos | 1,6 |

Dessa maneira, é muito possível que alguns dos efeitos normais do envelhecimento resultem da diminuição da secreção do hormônio do crescimento. De fato, testes múltiplos do tratamento com hormônio do crescimento em pessoas mais idosas demonstraram três efeitos importantes sugestivos de ações antienvelhecimento: (1) aumento da deposição de proteínas no corpo, especialmente nos músculos; (2) redução dos depósitos de gordura; e (3) sensação de aumento de energia. Outros estudos, no entanto, mostraram que o tratamento de pacientes idosos com hormônio de crescimento recombinante pode produzir série de efeitos adversos indesejáveis, incluindo resistência à insulina e *diabetes*, edema, síndrome do túnel do carpo e artralgias (dores nas juntas). Portanto, a terapia com hormônio de crescimento recombinante geralmente não é recomendada para uso em pacientes idosos saudáveis, com função endócrina normal.



**Figura 75-8** Paciente acromegálico.

## Hipófise Posterior e sua Relação com o Hipotálamo

A *hipófise posterior*, também chamada de *neuro-hipófise*, é composta principalmente por células semelhantes às células gliais, chamadas de *pituícitos*. Os pituícitos não secretam hormônios; eles agem, simplesmente, como estrutura de suporte para grande número de *fibras nervosas terminais* e *terminações nervosas* de tratos nervosos que se originam nos *núcleos supraóptico* e *paraventricular* do hipotálamo, como mostrado na Figura 75-9. Esses tratos chegam à neuro-hipófise pelo *pedúnculo hipofisário*. As terminações nervosas são botões bulbosos contendo diversos grânulos secretores. Essas terminações se localizam na superfície dos capilares, onde secretam dois hormônios hipofisários posteriores: (1) *hormônio antidiurético* (ADH), também chamado de *vasopressina* e (2) *ocitocina*.

Se o pedúnculo hipofisário for cortado acima da hipófise, mas o hipotálamo permanecer intacto, os hormônios da hipófise posterior vão continuar a ser secretados normalmente, depois de diminuição transitória por alguns poucos dias; eles então vão ser secretados pelas extremidades seccionadas das fibras no hipotálamo e não pelas terminações nervosas na hipófise posterior. A justificativa para isso é que os hormônios são inicialmente sintetizados nos corpos celulares dos núcleos supraóptico e paraventricular e então, transportados em associação às proteínas "transportadoras", chamadas de *neurofisinas*, para as terminações nervosas na hipófise posterior, sendo necessários diversos dias para atingir a glândula.

*O ADH é formado primariamente nos núcleos supraópticos, enquanto a ocitocina é formada primariamente*

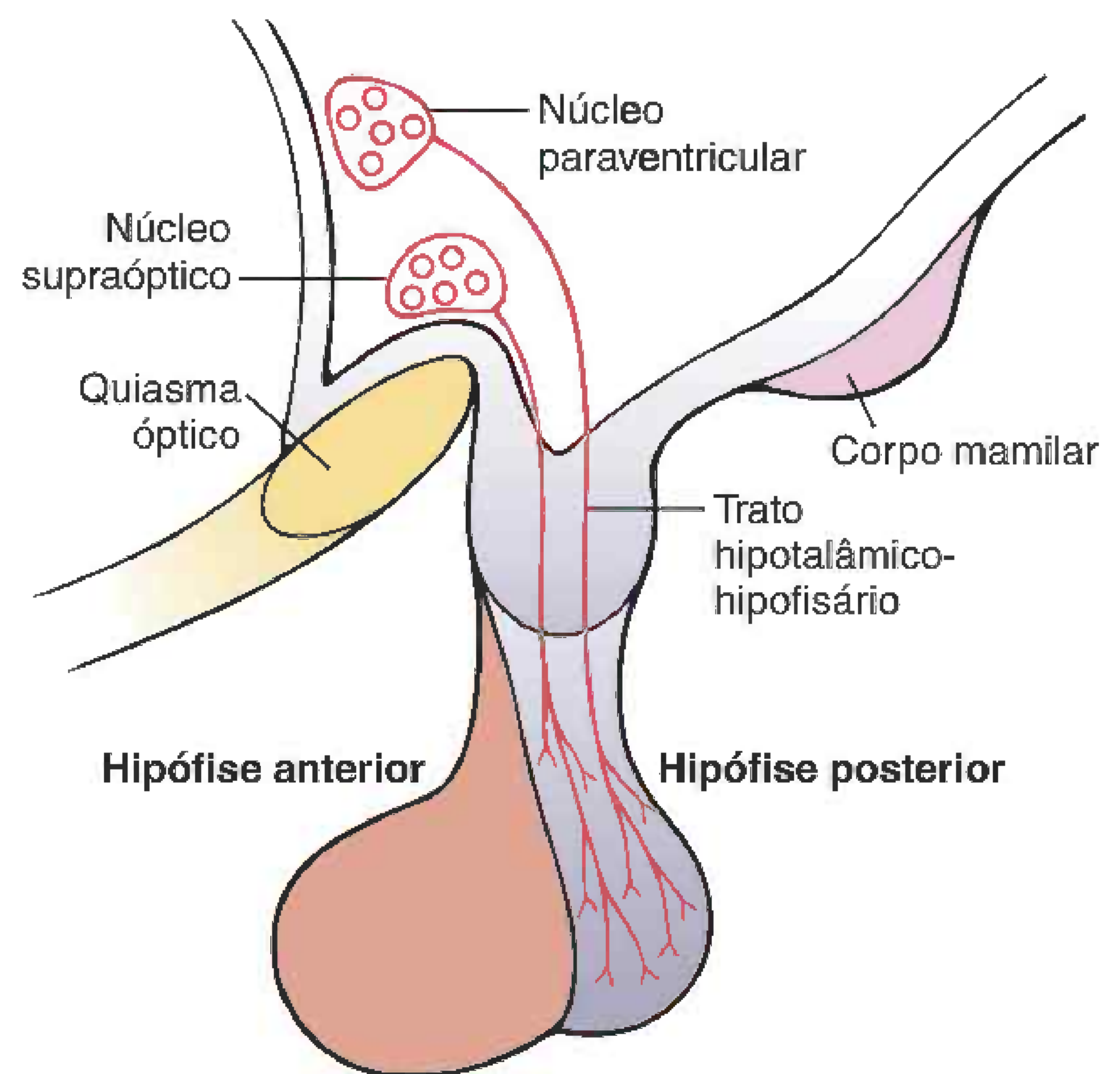



**Figura 75-9** Controle hipotalâmico da hipófise posterior.

*nos núcleos paraventriculares.* Cada um desses núcleos é capaz de sintetizar cerca de um sexto, tanto do segundo hormônio, como do hormônio primário.

Quando os impulsos nervosos são transmitidos para baixo, ao longo das fibras dos núcleos supraóptico ou paraventricular, o hormônio é imediatamente liberado dos grânulos secretores nas terminações nervosas por meio do mecanismo secretor usual da *exocitose* e captado pelos capilares adjacentes. Tanto a neurofisina como o hormônio são secretados juntos, mas como eles têm apenas ligação frouxa entre si, o hormônio se separa quase imediatamente. A neurofisina não apresenta qualquer função conhecida depois de deixar os terminais nervosos.

**Estruturas Químicas do Hormônio Antidiurético e da Ocitocina**

Tanto a ocitocina como o ADH (vasopressina) são polipeptídeos contendo, cada um, nove aminoácidos. Suas sequências de aminoácidos são as seguintes:

**Vasopressina:** Cis-Tir-Fe-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-Gli$NH_2$

**Ocitocina:** Cis-Tir-Ile-Gln-Asn-Cis-Pro-Leu-Gli$NH_2$.

Observe que esses dois hormônios são quase idênticos, exceto pelo fato de que, na vasopressina, a fenilalanina e a arginina substituem a isoleucina e a leucina da molécula de ocitocina. A similaridade entre as moléculas explica suas similaridades funcionais parciais.

## Funções Fisiológicas do Hormônio Antidiurético

A injeção de quantidade muito pequena de ADH — de apenas 2 nanogramas — pode causar a diminuição da excreção de água pelos rins (antidiurese). Esse efeito antidiurético é discutido, com detalhes, no Capítulo 28. Em resumo, na ausência de ADH, os túbulos e ductos coletores ficam quase impermeáveis à água, o que impede sua reabsorção significativa e, consequentemente, permite perda extrema de água na urina, causando, também, diluição extrema da urina. Ao contrário, em presença de ADH, a permeabilidade dos ductos e túbulos coletores aumenta enormemente e permite que a maior parte da água seja reabsorvida, à medida que o líquido tubular passa por esses ductos, consequentemente conservando água no corpo e produzindo urina muito concentrada.

O mecanismo exato pelo qual o ADH age sobre os ductos coletores, aumentando sua permeabilidade, só é parcialmente conhecido. Sem ADH, as membranas luminais das células epiteliais tubulares dos ductos coletores são quase impermeáveis à água. No entanto, imediatamente no lado interno da membrana celular, existe grande número de vesículas especiais que apresentam poros muito permeáveis à água, chamados de *aquaporinas*. Quando o ADH age sobre a célula, em primeiro lugar, ele se associa aos receptores de membrana que ativam a adenililciclase, levando à formação de AMPc no citoplasma das células tubulares. Isso leva à fosforilação dos elementos nas vesículas especiais, o que então faz com que as vesículas se insiram nas membranas celulares apicais, fornecendo, assim, muitas áreas de alta permeabilidade à água. Tudo isto ocorre dentro de 5 a 10 minutos. Então, na ausência de ADH, o processo inteiro é revertido em outros 5 a 10 minutos. Assim, esse processo fornece diversos novos poros que possibilitam a difusão livre da água do líquido tubular pelas células epiteliais tubulares e no interstício renal. A água então é absorvida nos túbulos e ductos coletores por osmose, como explicado no Capítulo 28, em relação ao mecanismo de concentração da urina nos rins.

## Regulação da Produção do Hormônio Antidiurético

**O Aumento da Osmolaridade do Líquido Extracelular Estimula a Secreção de Hormônio Antidiurético.** Quando solução concentrada de eletrólitos é injetada em artéria que irriga o hipotálamo, os neurônios ADH nos núcleos supraóptico e paraventricular imediatamente transmitem impulsos para a hipófise posterior, de modo a liberar grande quantidade de ADH no sangue circulante, aumentando, eventualmente, a secreção de ADH por até 20 vezes seu nível normal. Já pelo contrário, a injeção de solução diluída nessa artéria leva à interrupção dos impulsos e, consequentemente, à suspensão quase completa da secreção do ADH. Assim, a concentração de ADH nos líquidos orgânicos pode mudar de pequena para grande quantidade, ou vice-versa, em apenas poucos minutos.

Em algum ponto do, ou próximo ao, hipotálamo, existem receptores neuronais modificados chamados de *osmorreceptores*. Quando o líquido extracelular fica muito concentrado, ele é retirado por osmose das células osmorreceptoras, reduzindo seu tamanho e iniciando sinalização nervosa apropriada no hipotálamo, para levar à secreção adicional de ADH. Inversamente, quando o líquido extracelular fica muito diluído, a água é movida por osmose na direção oposta, para a célula, e isso reduz o sinal para a secreção de ADH. Apesar de alguns pesquisadores situarem esses osmorreceptores no próprio hipotálamo (possivelmente, nos núcleos supraópticos), outros autores acreditam que estão localizados no *organum vasculosum*, estrutura altamente vascular na parede anteroventral do terceiro ventrículo.

Independentemente do mecanismo, os líquidos corporais concentrados estimulam os núcleos supraópticos e os líquidos diluídos os inibem. Existe sistema de controle por *feedback* para controlar a pressão osmótica total dos líquidos do organismo.

No Capítulo 28, encontramos mais detalhes sobre o controle da secreção do ADH e ao papel do ADH, no controle da função renal e da osmolalidade do organismo.

### O Baixo Volume Sanguíneo e a Baixa Pressão Sanguínea Estimulam a Secreção do ADH — Os Efeitos Vasoconstritores do ADH

Ao mesmo tempo em que concentrações minúsculas de ADH levam ao aumento da conservação de água pelos rins, concentrações mais elevadas de ADH apresentam potente efeito de vasoconstrição sobre as arteríolas do corpo e, portanto, de aumentar a pressão arterial. Por essa razão, o ADH tem outro nome, que é *vasopressina*.

Um dos estímulos para uma secreção intensa de ADH é a baixa volemia. Isso ocorre com intensidade especialmente forte, quando ocorre queda do volume de sangue por 15% a 25% ou mais; a secreção pode eventualmente aumentar muito, podendo chegar até 50 vezes o valor normal. O motivo para isso é o seguinte.

Os átrios contêm receptores de distensão, que são excitados pelo enchimento excessivo. Quando esses receptores são excitados, eles enviam sinais para o cérebro para inibir a secreção de ADH. Inversamente, quando os receptores não são excitados, como resultado de um enchimento insuficiente ocorre o oposto, com aumento acentuado da secreção do ADH. A diminuição da dis-

tensibilidade dos barorreceptores, das regiões das carótidas, aórtica e pulmonar também estimula a secreção do ADH. Mais detalhes relativos a esse mecanismo de *feedback*, pelo volume e pressão sanguíneas, são encontrados no Capítulo 28.

## Hormônio Ocitócico

**A Ocitocina Provoca Contração do Útero Grávido.** O hormônio *ocitocina*, de acordo com seu nome, estimula poderosamente a contração do útero grávido, especialmente no final da gestação. Portanto, muitos obstetras acreditam que esse hormônio é, ao menos, parcialmente responsável pelo nascimento dos bebês. Os seguintes fatos reforçam essa noção: (1) no animal hipofisectomizado, a duração do trabalho de parto é prolongada, indicando possível efeito da ocitocina durante o parto. (2) A quantidade de ocitocina no plasma aumenta durante o trabalho de parto, especialmente no último estágio. (3) O estímulo do colo uterino em animal gestante desencadeia a liberação de sinais neurais que se dirigem para o hipotálamo e causam aumento da secreção da ocitocina. Esses efeitos e esse possível mecanismo de auxílio no processo do parto são discutidos com mais detalhes, no Capítulo 82.

**A Ocitocina Auxilia na Ejeção do Leite pelas Glândulas Mamárias.** A ocitocina também desempenha papel especialmente importante na lactação — papel que é mais bem compreendido do que seu papel no parto. Na lactação, a ocitocina faz com que o leite possa ser expulso pelos alvéolos para os ductos da mama, de modo que o bebê pode obtê-lo por meio da sucção.

Esse mecanismo funciona da seguinte maneira: o estímulo da sucção sobre o mamilo mamário provoca a transmissão de sinais por nervos sensoriais para os neurônios ocitocinérgicos nos núcleos paraventricular e supraópticos no hipotálamo, o que leva à liberação da ocitocina pela hipófise posterior. A ocitocina é então transportada pelo sangue para as mamas, onde provoca a contração das *células mioepiteliais* que se localizam externamente e formam malha em volta dos alvéolos das glândulas mamárias. Em menos de 1 minuto depois do começo da sucção, o leite começa a fluir. Esse mecanismo é chamado de *ejeção do leite* ou *descida do leite*. Ele é discutido mais detalhadamente no Capítulo 82, com relação à fisiologia da lactação.

## Referências


Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.

Boone M, Deen PM: Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption, *Pflugers Arch* 456:1005, 2008.

Burbach JP, Luckman SM, Murphy D, et al: Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system, *Physiol Rev* 81:1197, 2001.

Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism, *Endocrinology* 150:1091, 2009.

Dattani M, Preece M: Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment, *Lancet* 363:1977, 2004.

Donaldson ZR, Young LJ: Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality, *Science* 322:900, 2008.

Dunger DB: Determinants of short stature and the response to growth hormone therapy, *Horm Res* 71(Suppl 2):2, 2009.

Eugster EA, Pescovitz OH: Gigantism, *J Clin Endocrinol Metab* 84:4379, 1999.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion, *Physiol Rev* 80:1523, 2000.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiol Rev* 81:629, 2001.

Lohmeier TE: Neurohypophysial hormones, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R715, 2003.

McEwen BS: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain, *Physiol Rev* 87:873, 2007.

Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment, *J Clin Invest* 119:3189, 2009.

Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects, *Endocr Rev* 30:152, 2009.

Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine, *Physiol Rev* 82:205, 2002.

Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, et al: The role of liver-derived insulin-like growth factor-I, *Endocr Rev* 30:494, 2009.

Rosenfeld RG: The future of research into growth hormone responsiveness, *Horm Res* 71(Suppl 2):71, 2009.

Rosenfeld RG, Hwa V: The growth hormone cascade and its role in mammalian growth, *Horm Res* 71(Suppl 2):36, 2009.

Schrier RW: Vasopressin and aquaporin 2 in clinical disorders of water homeostasis, *Semin Nephrol* 28:289, 2008.

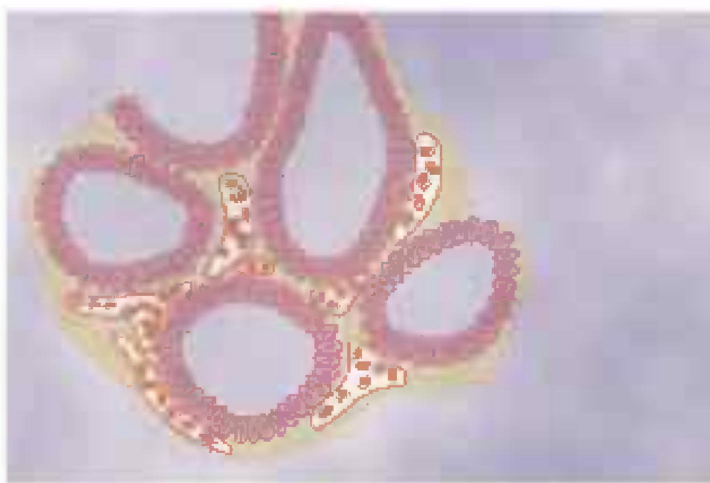
Stricker EM, Sved AF: Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals, *Physiol Behav* 77:731, 2002.

Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG: Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks, *Physiol Rev* 87:933, 2007.

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 76

# Hormônios Metabólicos da Tireoide



A tireoide, localizada imediatamente abaixo da laringe e ocupando as regiões laterais e anterior da traqueia, é uma das maiores glândulas endócrinas, pesando normalmente de 15 a 20 gramas em adultos. Essa glândula secreta dois hormônios principais, a *tiroxina* e a *tri-iodotironina*, usualmente chamados de $T_4$ e $T_3$, respectivamente. Ambos aumentam intensamente o metabolismo do organismo. A ausência completa de secreção tireoidiana, em geral, faz com que o metabolismo basal caia para 40% a 50% do normal, e o excesso extremo de secreção pode aumentá-la por 60% a 100%. A secreção tireoidiana é controlada, principalmente, pelo *hormônio estimulante da tireoide* (TSH), secretado pela hipófise anterior.

A tireoide também secreta *calcitonina*, hormônio importante para o metabolismo do cálcio, considerado, em detalhes, no Capítulo 79.

O objetivo deste capítulo é discutir a formação e a secreção dos hormônios tireoidianos, suas funções metabólicas e a regulação de sua secreção.

## Síntese e Secreção dos Hormônios Metabólicos Tireoidianos

Cerca de 93% dos hormônios metabolicamente ativos, secretados pela tireoide, consistem em *tiroxina* e 7% de *tri-iodotironina*. Entretanto, praticamente, toda a tiroxina é por fim convertida em tri-iodotironina nos tecidos, de modo que ambas são funcionalmente importantes. As funções desses dois hormônios são qualitativamente iguais, mas diferem na velocidade e na intensidade de ação. A tri-iodotironina é cerca de quatro vezes mais potente que a tiroxina, mas está presente no sangue, em menor quantidade, e persiste por tempo muito menor.

**Anatomia e Fisiologia da Tireoide.** A tireoide é composta, como ilustrado na Figura 76-1, de grande número de *folículos* fechados (de 100 a 300 micrômetros de diâmetro), cheios por substância secretora, chamada de *coloide*, e revestidos por *células epiteliais cuboides* que secretam seus produtos para o interior dos folículos. O coloide é constituído, em sua maior parte, pela grande glicoproteína *tireoglobulina*, cuja molécula contém os hormônios tireoidianos. Uma vez que a secreção chega aos folículos, deve ser reabsorvida através do epitélio folicular para o sangue, para poder realizar sua função no corpo. O fluxo sanguíneo tireoidiano é cerca de cinco vezes maior que o peso da glândula a cada minuto, fluxo maior do que qualquer outra área do corpo, com a possível exceção do córtex adrenal.

### O Iodo É Necessário para a Formação de Tiroxina

Para formar quantidade normal de tiroxina, é necessária a ingestão de cerca de 50 miligramas de iodo na forma de iodeto *por ano* ou cerca de *1 mg/semana*. Para prevenir a deficiência de iodo, o sal comum de cozinha é suplementado com cerca de uma parte de iodeto de sódio para cada 100.000 partes de cloreto de sódio.

**Destino do Iodeto Ingerido.** O iodeto ingerido por via oral é absorvido pelo trato gastrointestinal para o sangue, aproximadamente do mesmo modo que o cloreto. Nas condições normais, a maior parte do iodeto é rapi-

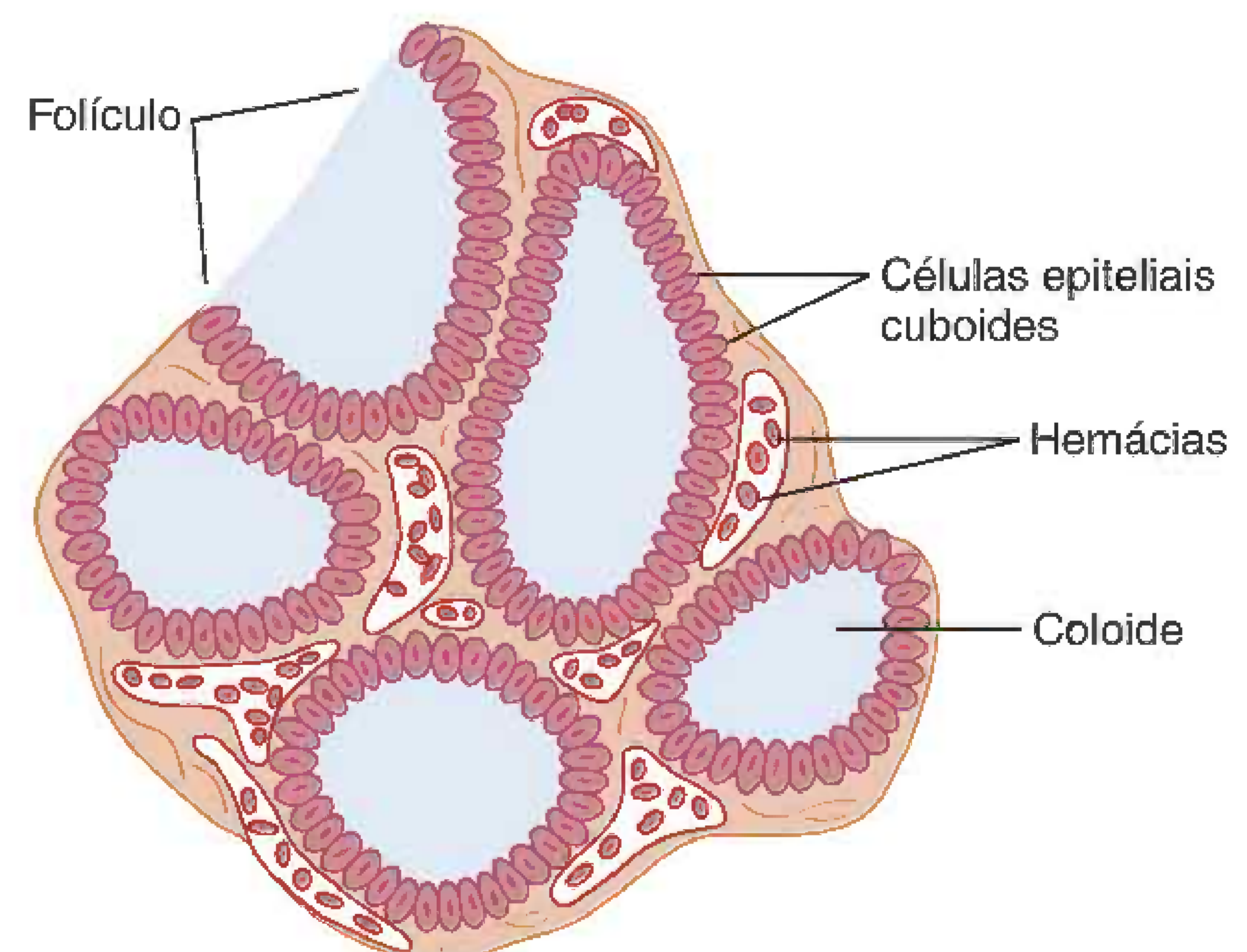



**Figura 76-1** Aparência microscópica da tireoide, demonstrando a secreção de tireoglobulina no interior dos folículos.

damente excretada pelos rins, mas cerca de um quinto é seletivamente removido do sangue circulante pelas células da tireoide e usado para a síntese dos hormônios tireoidianos.

## Bomba de Iodeto — O Simporte de Sódio-Iodeto (Captação de Iodo)

O primeiro estágio na formação dos hormônios tireoidianos, ilustrado na Figura 76-2, é o transporte de iodeto do sangue para as células e folículos glandulares da tireoide. A membrana basal das células tireoidianas tem a capacidade específica de bombear, ativamente, iodeto para o interior da célula. Isso é realizado pela ação de *simporte de sódio-iodeto* (NIS), que cotransporta um íon iodeto junto com dois íons sódio, através da membrana basolateral (plasma) para a célula. A energia para transportar iodeto contra o gradiente de concentração vem da bomba de sódio-potássio-ATPase, que bombeia sódio para fora da célula, instituindo desse modo baixa concentração de sódio intracelular e gradiente de difusão facilitada para dentro da célula.

Esse processo de concentração do iodeto na célula é chamado de *captação de iodeto*. Na glândula normal, a concentração de iodeto gerada pela bomba é cerca de 30 vezes maior que a do sangue. Quando a atividade da tireoide atinge seu máximo, essa concentração pode se elevar para até 250 vezes. A captação de iodeto pela tireoide é influenciada por diversos fatores, dos quais o mais importante é o TSH; esse hormônio estimula a atividade da bomba de iodeto nas células tireoidianas, enquanto a hipofisectomia a reduz de forma considerável.

O iodeto é transportado para fora das células da tireoide pela membrana apical para o folículo, por meio de molécula contratransportadora de íons cloreto-iodeto chamada de *pendrina*. As células epiteliais da tireoide podem também secretar tiroglobulina para o folículo que contém aminoácidos de tirosina a que o iodeto vai se ligar, como discutido na seção seguinte.

## Tireoglobulina e a Bioquímica da Formação de Tiroxina e Tri-iodotironina

**Formação e Secreção de Tireoglobulina pelas Células Tireoidianas.** As células da tireoide são típicas células glandulares secretoras de proteínas, como ilustrado na Figura 76-2. O retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi sintetizam e secretam para os folículos grande glicoproteína chamada de *tireoglobulina*, com peso molecular de cerca de 335.000.

Cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 70 aminoácidos tirosina, que são os principais substratos que se combinam com o iodo para formar os hormônios tireoidianos. Assim, eles se formam *no interior* da molécula de tireoglobulina. Isto é, os hormônios tiroxina e tri-iodotironina são formados a partir dos aminoácidos tirosina e formam parte da molécula de tireoglobulina durante a síntese dos hormônios tireoidianos, até mesmo enquanto estão armazenados no coloide folicular.

**Oxidação do Íon Iodeto.** O primeiro estágio essencial na formação dos hormônios tireoidianos é a conversão dos íons iodeto para a *forma oxidada de iodo*, ou iodo nascente ($I^0$) ou $I_3^-$ que é, então, capaz de se combinar diretamente com o aminoácido tirosina. Essa oxidação da tirosina é promovida pela enzima *peroxidase*, acompanhada de *peróxido de hidrogênio*, que constituem potente sistema capaz de oxidar iodo. A peroxidase se localiza na membrana apical da célula ou ligada a ela, produzindo assim o iodo oxidado, exatamente no ponto da célula em que a molécula de tireoglobulina surge, vinda do aparelho de Golgi e através da membrana celular, sendo armazenada no coloide da tireoide. Quando o sistema da peroxidase é bloqueado ou quando está hereditariamente ausente das células, a formação de hormônios tireoidianos cai a zero.

**Iodização da Tirosina e Formação dos Hormônios Tireoidianos — "Organificação" da Tireoglobulina.** A

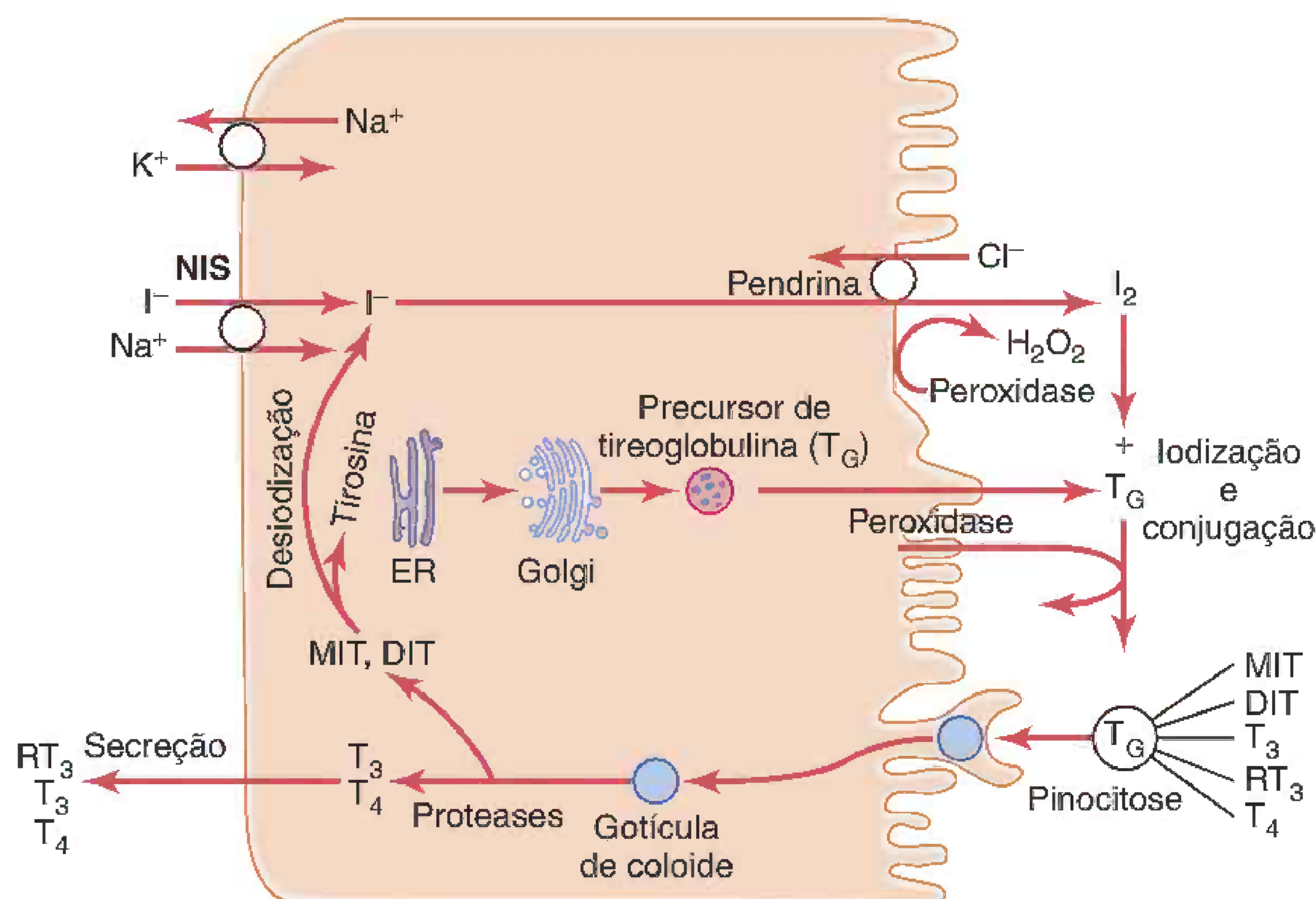



**Figura 76-2** Mecanismos celulares da tireoide para o transporte de iodo, formação de tiroxina e triiodotironina e liberação desses hormônios no sangue. DIT, diiodotirosina; MIT, monoiodotirosina; NIS, simporte de sódio-iodeto; $RT_3$, triiodotironina reversa; $T_3$, triiodotironina; $T_4$, tiroxina; $T_G$, tireoglobulina.

ligação do iodo com a molécula de tireoglobulina é chamada de *organificação* da tireoglobulina. O iodo oxidado até mesmo na forma molecular, se liga diretamente, embora de forma muito lenta, ao aminoácido tirosina. Nas células da tireoide, entretanto, o iodo oxidado está associado à enzima peroxidase tireoidiana (Fig. 76-2), que reduz a duração desse processo para segundos ou minutos. Portanto, no intervalo de tempo em que a molécula de tireoglobulina leva para ser liberada pelo aparelho de Golgi, ou para ser secretada pela membrana apical da célula para o folículo, o iodo se liga a cerca de um sexto de seus aminoácidos tirosina.

A Figura 76-3 ilustra os estágios sucessivos de iodização da tirosina e a formação final dos dois hormônios tireoidianos importantes, a tiroxina e a tri-iodotironina. A tirosina é inicialmente iodada para *monoiodotirosina* e, então, para *di-iodotirosina*. Então, nos minutos, horas, ou mesmo, dias seguintes, cada vez mais resíduos de iodotirosina se *acoplam* uns aos outros.

O principal produto hormonal da reação de acoplamento é a molécula *tiroxina* ($T_4$), formada quando duas moléculas de di-iodotirosina se unem; a tiroxina permanece como parte da molécula de tireoglobulina. Outra possibilidade é o acoplamento de molécula de monoiodotirosina com uma de di-iodotirosina, formando a *tri-iodotironina* ($T_3$) que representa cerca de 1/15 do total de hormônios. Pequenas quantidades de $T_3$ *reverso* ($RT_3$) são formadas pelo acoplamento de di-iodotirosina com monoiodotirosina, mas o $RT_3$ não parece ter significância funcional em humanos.

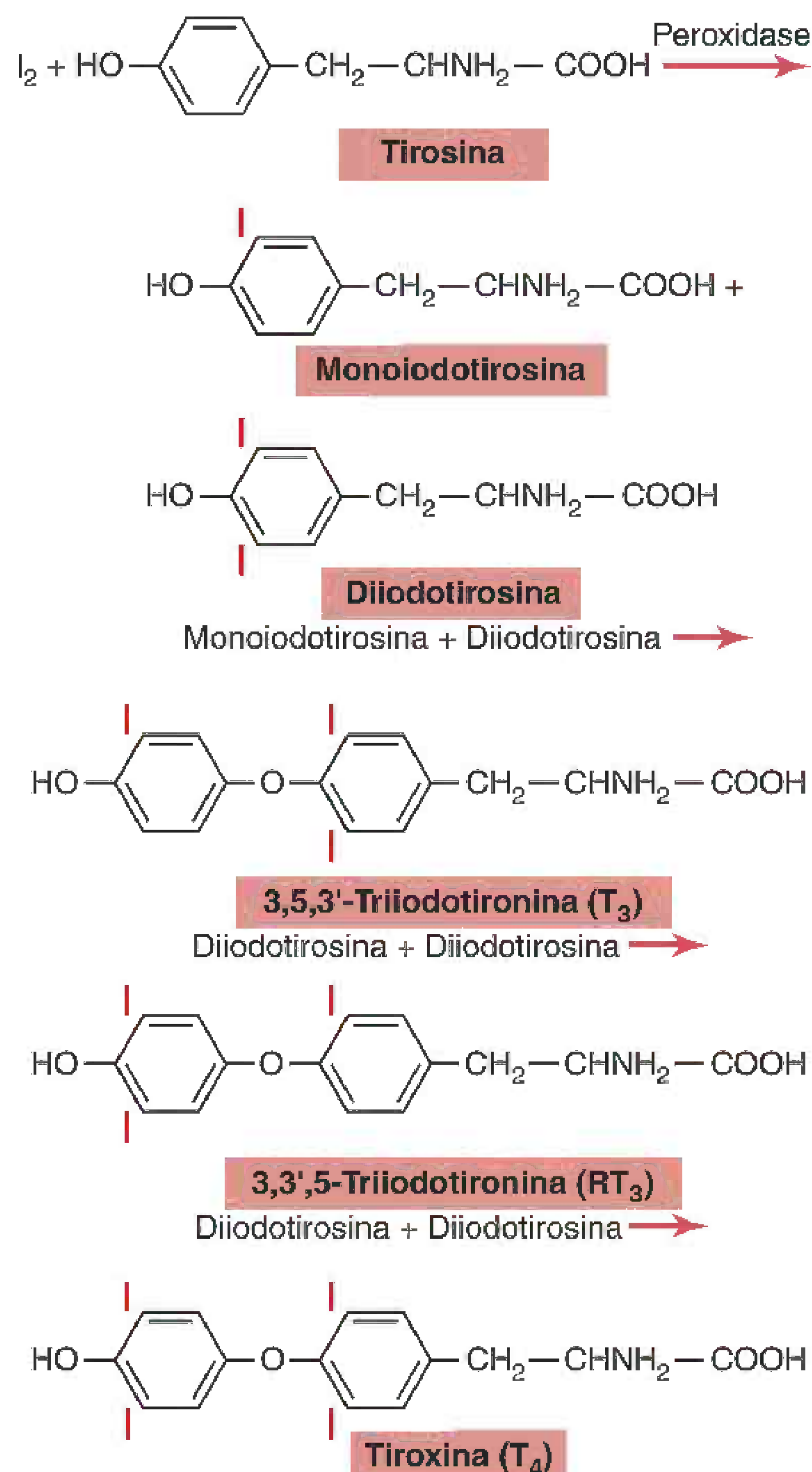



**Figura 76-3** Bioquímica da formação de tirosina e triiodotironina.

**Armazenamento da Tireoglobulina.** A tireoide tem a capacidade incomum entre as glândulas endócrinas de armazenar grande quantidade de hormônios. Após o final da síntese dos hormônios tireoidianos, cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 30 moléculas de tiroxina e algumas de tri-iodotironina. Nessa forma, os hormônios tireoidianos são armazenados nos folículos em quantidade suficiente para suprir as necessidades normais do organismo por 2 a 3 meses. Portanto, quando a síntese de hormônios tireoidianos é interrompida, os efeitos fisiológicos de sua deficiência só são observados vários meses depois.

## Liberação de Tiroxina e Tri-iodotironina pela Tireoide

A própria tireoglobulina não é liberada para a circulação em quantidades mensuráveis; ela é primeiro clivada formando tiroxina e tri-iodotironina e esses hormônios livres são liberados. Esse processo ocorre da seguinte forma: a superfície apical das células da tireoide emite pseudópodos que cercam pequenas porções do coloide, formando *vesículas pinocíticas* que penetram pelo ápice da célula. Então, *lisossomos* no citoplasma celular imediatamente se fundem com as vesículas, formando vesículas digestivas que contêm as enzimas digestivas dos lisossomos misturadas com o coloide. Múltiplas *proteases* entre as enzimas digerem as moléculas de tireoglobulina e liberam tiroxina e tri-iodotironina, em sua forma livre. Então, estas se difundem pela base da célula tireoidiana, para os capilares adjacentes. Assim, os hormônios tireoidianos são liberados no sangue.

Cerca de três quartos da tirosina iodada na tireoglobulina jamais se tornam hormônios, permanecendo como monoiodotirosina e di-iodotirosina. Durante a digestão da molécula de tireoglobulina, causando a liberação de tiroxina e tri-iodotironina, essas tirosinas iodadas também são liberadas das moléculas de tireoglobulina. Entretanto, não são secretadas para o sangue. Ao contrário, seu iodo é clivado pela *enzima deiodinase*, que disponibiliza praticamente todo o iodo para a reciclagem na glândula e a formação de novas moléculas de hormônios tireoidianos. Na ausência congênita da deiodinase, muitas pessoas podem apresentar deficiência de iodo devido à falha desse processo de reciclagem.

**Intensidade Diária da Secreção de Tiroxina e Tri-iodotironina.** Cerca de 93% dos hormônios secretados pela tireoide são formados por tiroxina e apenas 7% por tri-iodotironina. Entretanto, após poucos dias, cerca da metade da tiroxina é lentamente desiodada, formando

mais tri-iodotironina. Portanto, o hormônio finalmente transportado e utilizado pelos tecidos consiste, em sua maior parte, de tri-iodotironina, perfazendo o total de 35 microgramas diários desse hormônio.

### Transporte de Tiroxina e Tri-iodotironina para os Tecidos

**A Tiroxina e a Tri-iodotironina Estão Ligadas a Proteínas Plasmáticas.** Ao serem liberadas no sangue, mais de 99% da tiroxina e tri-iodotironina se combinam imediatamente com diversas proteínas plasmáticas sintetizadas pelo fígado. Elas se combinam, principalmente, com a *globulina ligadora de tiroxina* e muito menos com a *pré-albumina ligadora de tiroxina* e a *albumina*.

**A Tiroxina e a Tri-iodotironina São Liberadas Lentamente para as Células Teciduais.** Devido à alta afinidade das proteínas plasmáticas de ligação dos hormônios tireoidianos, essas substâncias — em particular, a tiroxina — só são liberadas de forma lenta para as células teciduais. A metade da tiroxina sanguínea é liberada, aproximadamente, a cada 6 dias, enquanto a metade da tri-iodotironina — devido à sua menor afinidade pelas proteínas transportadoras — é liberada para as células, em cerca de 1 dia.

Ao penetrar as células, a tiroxina e a tri-iodotironina se ligam, novamente, a proteínas intracelulares; a ligação da tiroxina é mais forte que a da tri-iodotironina. Portanto, são de novo armazenadas, mas dessa vez nas próprias células-alvo e são usadas, lentamente, ao longo de dias ou semanas.

**A Ação dos Hormônios Tireoidianos Tem Início Lento e Longa Duração.** Após a injeção de grande quantidade de tiroxina no ser humano, praticamente não se detectam efeitos sobre o metabolismo durante 2 a 3 dias, o que demonstra *seu longo período de latência*, antes do início da atividade da tiroxina. Uma vez que a atividade se inicia, ela aumenta progressivamente, até atingir um máximo em 10 a 12 dias, como mostrado na Figura 76-4. Depois disso, declina com meia-vida de cerca de 15 dias. Parte da atividade persiste por até 6 semanas a 2 meses.

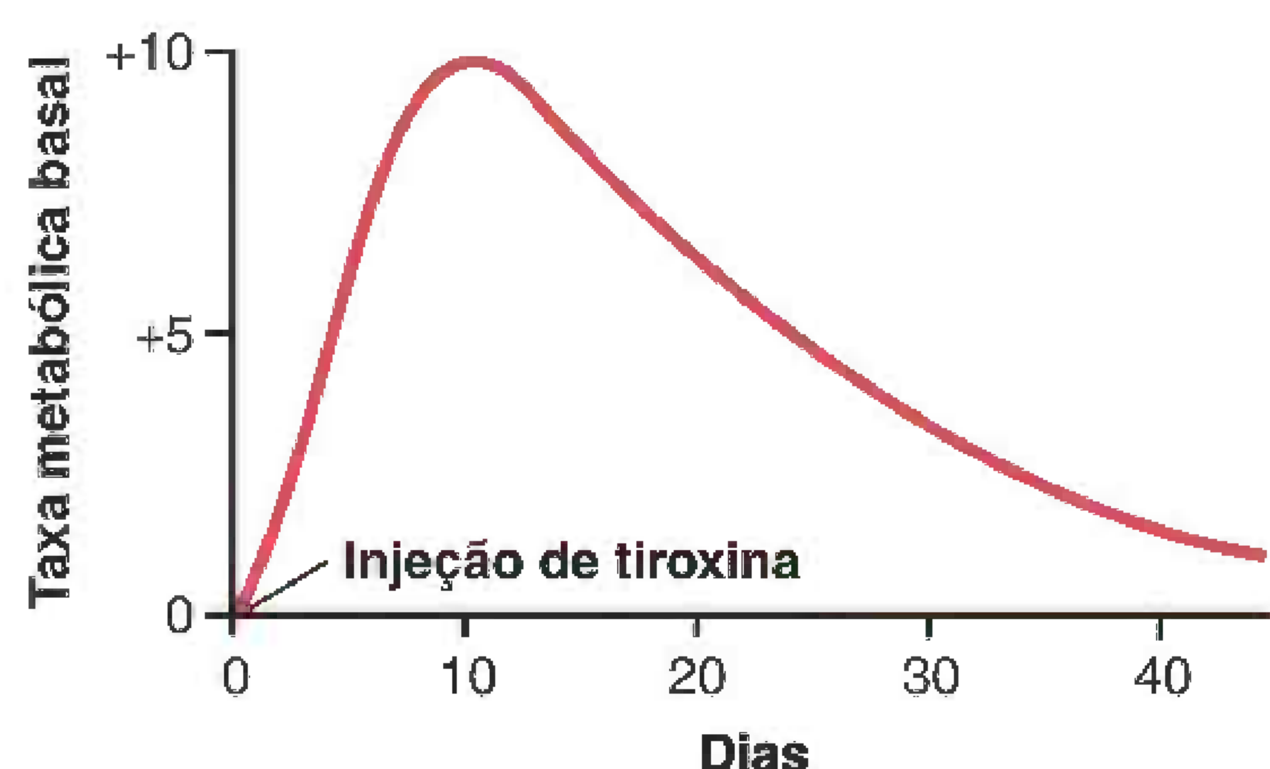



**Figura 76-4** Efeito prolongado aproximado sobre a taxa metabólica basal causado pela administração de uma única dose de tiroxina.

As ações da tri-iodotironina ocorrem cerca de quatro vezes mais rápidas que as da tiroxina, com período de latência de apenas 6 a 12 horas e atividade celular máxima ocorrendo em 2 a 3 dias.

A maior parte da latência e o prolongado período de ação desses hormônios se devem a suas ligações com proteínas, tanto no plasma quanto nas células, seguidas por sua lenta liberação. Entretanto, veremos a seguir que parte do período de latência também resulta do modo como esses hormônios realizam suas funções nas próprias células.

## Efeitos Fisiológicos dos Hormônios Tireoidianos

### Os Hormônios Tireoidianos Aumentam a Transcrição de um Grande Número de Genes

O efeito geral dos hormônios tireoidianos consiste em ativar a transcrição nuclear de grande número de genes (Fig. 76-5). Portanto, em praticamente todas as células do organismo é sintetizado grande número de enzimas, proteínas estruturais, transporte de proteínas e outras substâncias. O resultado final é o aumento generalizado da atividade funcional de todo o organismo.

**A Maior Parte da Tiroxina Secretada pela Tireoide É Convertida em Tri-iodotironina.** Antes de agir sobre os genes, aumentando sua transcrição, átomo de iodo é removido de quase todas as moléculas de tiroxina, formando tri-iodotironina. Os receptores intracelulares de hormônio tireoidiano têm afinidade muito alta pela tri-iodotironina. Consequentemente, mais de 90% das moléculas de hormônio tireoidiano, que se ligam aos receptores, consistem em tri-iodotironina.

**Os Hormônios Tireoidianos Ativam Receptores Nucleares.** Os receptores de hormônio tireoidiano estão ligados às fitas genéticas de DNA ou se localizam próximos a elas. O receptor do hormônio tireoidiano, em geral, forma heterodímero com o *receptor de retinoide X* (RXR) nos elementos específicos de *resposta hormonal tireoidiana* no DNA. Ao se ligarem ao hormônio tireoidiano, os receptores são ativados e iniciam o processo de transcrição. Então, é formado grande número de diferentes tipos de RNA mensageiro que, após alguns minutos ou horas, são traduzidos nos ribossomos citoplasmáticos, formando centenas de novas proteínas intracelulares. Contudo, as concentrações das proteínas produzidas não aumentam por porcentagens semelhantes — algumas aumentam ligeiramente, enquanto outras chegam a ser sextuplicadas. Acredita-se que a maioria, se não a totalidade, das ações do hormônio tireoidiano resulte das funções enzimáticas ou outras funções dessas novas proteínas.

Hormônios tireoidianos parecem também ter efeitos celulares *não genômicos* que são independentes dos seus

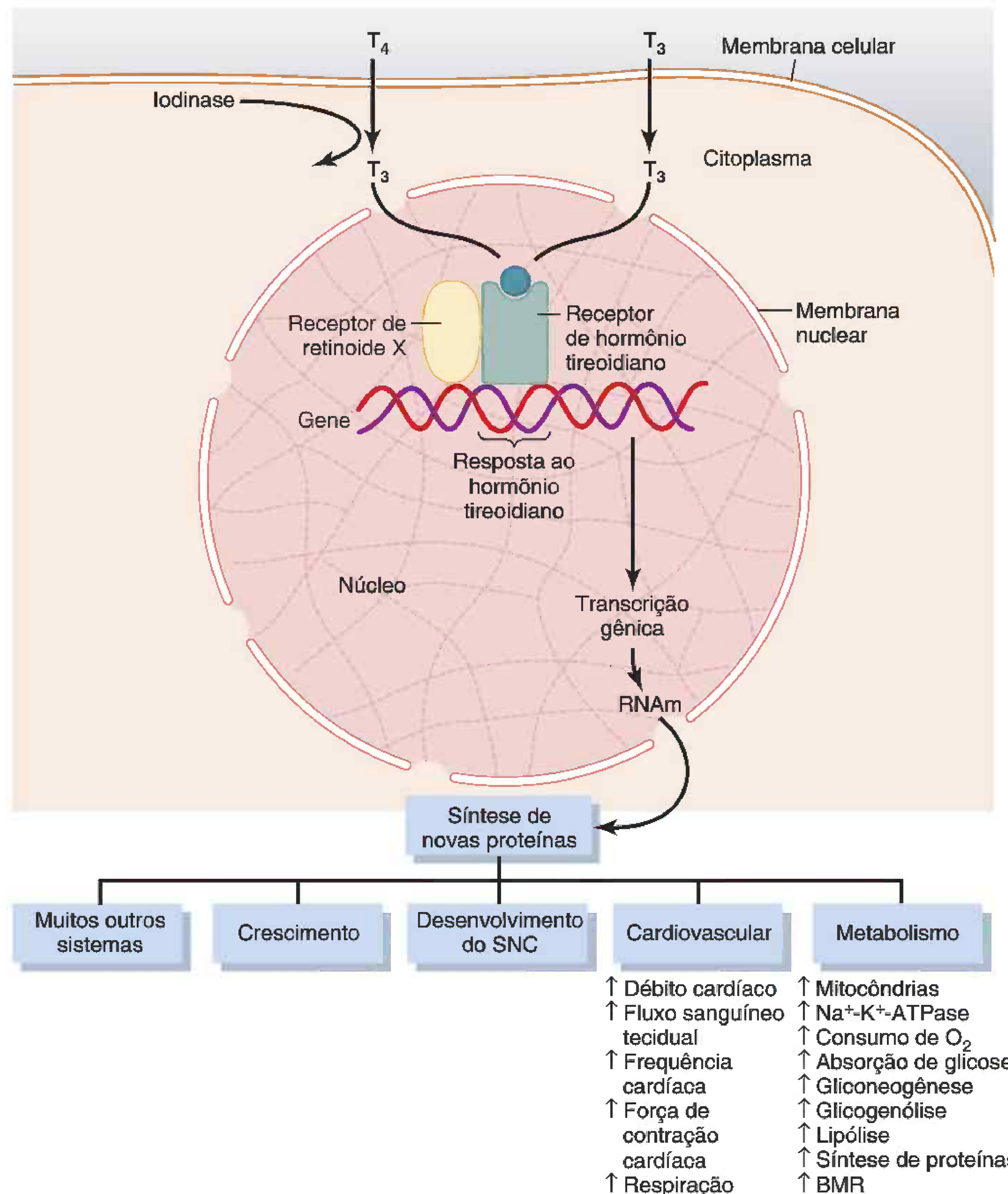



**Figura 76-5** Ativação de células-alvo por hormônios tireoideanos. A tiroxina ($T_4$) e a triiodotironina ($T_3$) difundem-se rapidamente pela membrana celular. Uma grande parte da $T_4$ é desiodada para formar $T_3$, que interage com o receptor de hormônio tireoidiano, ligado como um heterodímero ao receptor de retinoide X, do elemento de resposta genético ao hormônio tireoideano. Isso aumenta ou reduz a transcrição de genes que levam à formação de proteínas, produzindo assim a resposta celular ao hormônio tireoidiano. São demonstradas as ações dos hormônios tireoidianos sobre as células de diferentes sistemas. RNAm, ácido ribonucleico mensageiro; TMB, taxa metabólica basal.

efeitos na transcrição gênica. Por exemplo, alguns efeitos dos hormônios da tireoide ocorrem em minutos, rápido demais para ser explicado pelas mudanças na síntese de proteínas e não são afetados por inibidores da transcrição e tradução gênica. Tais ações foram descritas em diversos tecidos, incluindo o coração e a hipófise, bem como o tecido adiposo. O sítio de ação do hormônio tireoidiano não genômico parece ser a membrana plasmática, o citoplasma e, talvez, algumas organelas, como as mitocôndrias. Ações não genômicas do hormônio tireoidiano incluem a regulação de canais iônicos e fosforilação oxidativa e parece envolver a ativação de mensageiros secundários intracelulares, tais como o AMP cíclico ou as cascatas de sinalização das proteinocinases.

## Os Hormônios Tireoidianos Aumentam a Atividade Metabólica Celular

Os hormônios tireoidianos aumentam a atividade metabólica de quase todos os tecidos corporais. O metabolismo basal pode aumentar por 60% a 100% acima do normal quando é secretada grande quantidade de hormônios. A velocidade de utilização dos alimentos para a produção de energia é muito acelerada. Embora a velocidade da síntese proteica seja aumentada, a velocidade do seu catabolismo também se eleva, simultaneamente. A velocidade do crescimento de pessoas jovens também tem grande aumento. Os processos mentais são estimulados, bem como a atividade da maior parte das demais glândulas endócrinas.

**Os Hormônios Tireoidianos Aumentam o Número e a Atividade das Mitocôndrias.** Quando o animal recebe tiroxina ou tri-iodotironina, as mitocôndrias, em suas células, aumentam em tamanho e em número. Além disso, a superfície total da membrana das mitocôndrias aumenta de modo quase diretamente proporcional ao aumento do metabolismo do animal. Portanto, uma das principais funções da tiroxina pode ser, simplesmente, aumentar o número e a atividade das mitocôndrias, o que, por sua vez, aumenta a formação de trifosfato de adenosina (ATP) para fornecer energia para as funções celulares. Entretanto, o aumento do número e da atividade das mitocôndrias poderia ser o *resultado* da maior atividade celular, assim como sua causa.

**Os Hormônios Tireoidianos Aumentam o Transporte Ativo de Íons através das Membranas Celulares.** Uma das enzimas cuja atividade aumenta em resposta ao hormônio tireoidiano é a $Na^+$-$K^+$-*ATPase*, o que eleva a velocidade de transporte de íons sódio e potássio através das membranas celulares de alguns tecidos. Como esse processo utiliza energia e aumenta a quantidade de calor produzido pelo organismo, foi sugerido que esse seria um dos mecanismos pelos quais o hormônio tireoidiano aumenta o metabolismo corporal. De fato, o hormônio tireoidiano também faz as membranas celulares da maioria das células mais permeáveis aos íons sódio, o que aumenta a ativação da bomba de sódio e a produção de calor.

## Efeito do Hormônio Tireoidiano sobre o Crescimento

O hormônio tireoidiano provoca efeitos gerais e específicos sobre o crescimento. Por exemplo, há muito tempo se sabe que o hormônio tireoidiano é essencial para a transformação metamórfica de girinos em sapos.

Em humanos, o efeito do hormônio tireoidiano sobre o crescimento se manifesta principalmente em crianças. Nas que apresentam hipotireoidismo, o crescimento fica muito retardado. Já, nas com hipertireoidismo, frequentemente ocorre crescimento esquelético excessivo, tornando a criança consideravelmente alta em idade precoce. Entretanto, os ossos também maturam com mais velocidade e as epífises se fecham precocemente, de modo que a duração do crescimento e a altura final do adulto podem ser reduzidas.

Importante efeito do hormônio tireoidiano é a promoção do crescimento e desenvolvimento do cérebro durante a vida fetal e nos primeiros anos de vida pós-natal. Se o feto não secretar quantidade suficiente de hormônio tireoidiano, o crescimento e a maturação do cérebro antes e após o nascimento são muito retardados, e o cérebro permanece menor que o normal. Sem o tratamento específico dentro de dias ou semanas, após o nascimento, a criança que não tem a glândula tireoide permanece mentalmente deficiente para o resto da vida. Isso será discutido, com mais detalhes adiante, neste capítulo.

## Efeitos do Hormônio Tireoidiano sobre Mecanismos Corporais Específicos

**Estímulo do Metabolismo de Carboidratos.** O hormônio tireoidiano estimula quase todos os aspectos do metabolismo de carboidratos, incluindo a captação rápida de glicose pelas células, o aumento da glicólise, da gliconeogênese, da absorção pelo trato gastrointestinal e, até mesmo, da secreção de insulina, com seus efeitos secundários resultantes sobre o metabolismo de carboidratos. Todos esses efeitos, provavelmente, resultam do aumento geral das enzimas metabólicas celulares causado pelo hormônio tireoidiano.

**Estímulo do Metabolismo de Lipídios.** Praticamente, todos os aspectos do metabolismo de lipídios são estimulados sob influência do hormônio tireoidiano. De forma particular, os lipídios são rapidamente mobilizados do tecido adiposo, o que reduz os acúmulos de gordura do organismo, de modo mais acentuado que os de qualquer outro elemento tecidual. Isso também aumenta a concentração de ácidos graxos livres no plasma e acelera, de modo acentuado, sua oxidação pelas células.

**Efeito sobre os Lipídios Plasmáticos e Hepáticos.** O *aumento* do hormônio tireoidiano *reduz* as concentrações de colesterol, fosfolipídios e triglicerídeos no plasma, embora *aumente* a de ácidos graxos livres. Ao contrário, a *redução* da secreção tireoidiana *aumenta* consideravelmente as concentrações plasmáticas de colesterol, fosfolipídios e triglicerídeos e, quase sempre, também provoca o depósito excessivo de lipídios no fígado. O grande aumento do colesterol plasmático, durante o hipotireoidismo prolongado, está frequentemente associado à aterosclerose grave, como discutido no Capítulo 68.

Um dos mecanismos pelos quais o hormônio tireoidiano reduz a concentração plasmática de colesterol é pelo aumento significativo da secreção de colesterol na bile e, consequentemente, sua perda nas fezes. Mecanismo possível para essa secreção aumentada de colesterol consiste na indução, pelo hormônio tireoidiano, de maior número de receptores de lipoproteínas de baixa densidade nas células hepáticas, levando à rápida remoção de lipoproteínas do plasma e a subsequente secreção de colesterol nessas lipoproteínas, pelas células hepáticas.

**Necessidade Aumentada de Vitaminas.** Como o hormônio tireoidiano aumenta a quantidade de muitas enzimas corporais e como as vitaminas formam partes essenciais de algumas das enzimas ou coenzimas, o hormônio tireoidiano aumenta a necessidade de vitaminas. Portanto, pode ocorrer deficiência relativa de vitaminas, quando o hormônio tireoidiano é secretado em excesso, a menos que maior quantidade de vitaminas seja disponibilizada simultaneamente.

**Aumento do Metabolismo Basal.** Como o hormônio tireoidiano aumenta o metabolismo em quase todas as células corporais, seu excesso pode, ocasionalmente,

aumentar o metabolismo basal por 60% a 100%. Ao contrário, quando sua produção cessa, o metabolismo basal quase cai à metade do normal. A Figura 76-6 ilustra a relação aproximada entre o suprimento diário de hormônios tireoidianos e o metabolismo basal. Quantidade extrema de hormônios é necessária para produzir metabolismo basal muito alto.

**Redução do Peso Corporal.** Quantidade muito elevada de hormônio tireoidiano quase sempre reduz o peso corporal e quantidade muito reduzida, quase sempre, o aumenta; esses efeitos não ocorrem sempre porque o hormônio tireoidiano também aumenta o apetite, o que pode compensar a variação do metabolismo.

## Efeito dos Hormônios Tireoidianos sobre o Sistema Cardiovascular

**Aumento do Fluxo Sanguíneo e do Débito Cardíaco.** O aumento do metabolismo nos tecidos provoca a utilização mais rápida de oxigênio que a normal e a liberação de quantidade aumentada de produtos metabólicos. Esses efeitos provocam vasodilatação na maioria dos tecidos, aumentando o fluxo sanguíneo. O fluxo sanguíneo na pele aumenta, de modo especial, devido à maior necessidade de eliminação de calor pelo organismo. Como consequência do maior fluxo sanguíneo, o débito cardíaco também se eleva, às vezes, chegando a 60% ou mais acima do normal, na presença de grande excesso de hormônio tireoidiano e caindo para apenas 50% do normal, no hipotireoidismo grave.

**Aumento da Frequência Cardíaca.** A frequência cardíaca consideravelmente aumenta mais sob a influência do hormônio tireoidiano do que seria esperado pelo aumento no débito cardíaco. Portanto, o hormônio tireoidiano parece apresentar efeito direto sobre a excitabilidade do coração, o que eleva a frequência cardíaca. Esse efeito é de particular importância porque a frequência cardíaca é um dos sinais físicos que o médico utiliza

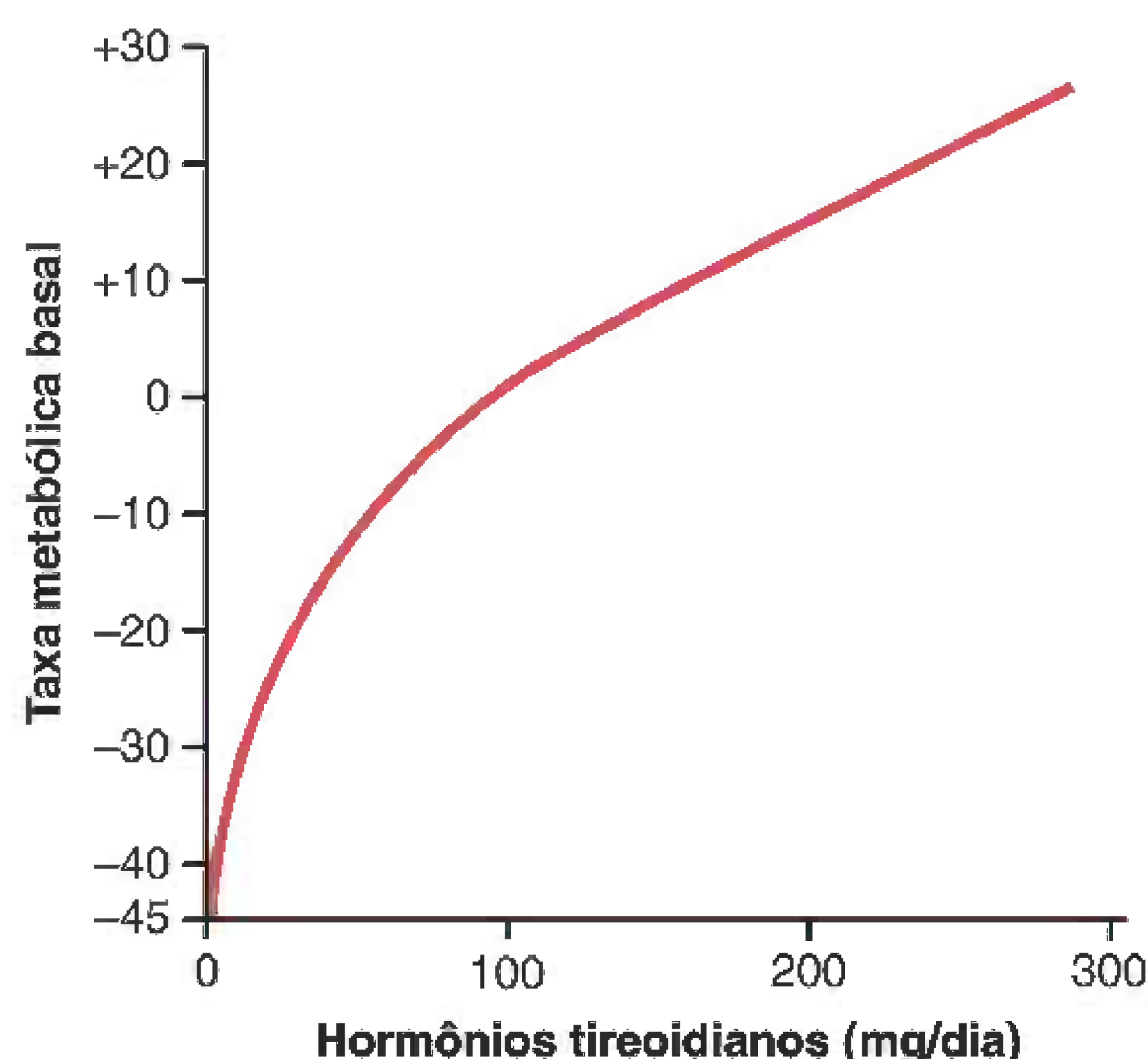



**Figura 76-6** Relação aproximada entre a taxa diária de secreção de hormônios tireoidianos ($T_4$ e $T_3$) e a taxa metabólica basal.

para determinar o excesso ou a redução de produção de hormônio tireoidiano.

**Aumento da Força Cardíaca.** Aparentemente, a elevação da atividade enzimática provocada por apenas ligeiro aumento da secreção do hormônio tireoidiano já é capaz de aumentar a força de contração cardíaca. Esse processo é análogo ao aumento da contratilidade que ocorre na febre leve e durante o exercício. Contudo, quando a secreção de hormônio tireoidiano é acentuadamente elevada, a força do músculo cardíaco fica deprimida devido ao catabolismo proteico excessivo, por longos períodos. De fato, alguns pacientes gravemente tireotóxicos morrem por descompensação cardíaca secundária à insuficiência miocárdica e ao aumento do trabalho cardíaco imposto pelo maior débito cardíaco.

**Pressão Arterial Normal.** A pressão arterial *média*, em geral, permanece aproximadamente normal após a administração de hormônio tireoidiano. Devido ao maior fluxo sanguíneo pelos tecidos entre os batimentos cardíacos, a pressão de pulso frequentemente aumenta; a pressão sistólica se eleva por 10 a 15 mmHg no hipertireoidismo e a pressão diastólica se reduz na mesma intensidade.

**Aumento da Respiração.** O maior metabolismo aumenta a utilização de oxigênio e a formação de dióxido de carbono; esses efeitos ativam todos os mecanismos que aumentam a frequência e a profundidade da respiração.

**Aumento da Motilidade Gastrointestinal.** Além do maior apetite e da ingestão alimentar, já discutidos, o hormônio tireoidiano aumenta tanto a produção de secreções digestivas como a motilidade do trato gastrointestinal. O hipertireoidismo, portanto, frequentemente resulta em diarreia, enquanto a falta de hormônio tireoidiano pode causar constipação.

**Efeitos Excitatórios sobre o Sistema Nervoso Central.** Em geral, o hormônio tireoidiano aumenta a velocidade do pensamento, mas também, frequentemente, o dissocia; por outro lado, sua falta reduz essa função. O indivíduo com hipertireoidismo frequentemente apresenta muito nervosismo e tem tendências psiconeuróticas, tais como complexos de ansiedade, preocupação excessiva e paranoia.

**Efeito sobre a Função Muscular.** Leve aumento do hormônio tireoidiano faz com que os músculos reajam com vigor, mas quando a quantidade de hormônio fica excessiva, os músculos são enfraquecidos devido ao excesso do catabolismo proteico. Ao contrário, a falta de hormônio tireoidiano torna os músculos vagarosos, relaxando lentamente, após contração.

**Tremor Muscular.** Um dos sinais mais característicos do hipertireoidismo é o tremor muscular leve. Ele é diferente do tremor brusco da doença de Parkinson ou dos calafrios porque sua frequência é maior, atingindo 10 a 15 vezes por segundo. O tremor pode ser observado, facilmente, pela colocação de folha de papel sobre os dedos estendidos do paciente e notando-se o grau de vibração do papel. Acredita-se que seja causado pela atividade aumentada das sinapses neuronais nas áreas da medula espinhal que controlam o tônus muscular. O tremor é

forma importante de se avaliar o grau de efeito do hormônio tireoidiano sobre o sistema nervoso central.

**Efeito sobre o Sono.** Devido ao efeito exaustivo do hormônio tireoidiano sobre a musculatura e o sistema nervoso central, a pessoa com hipertireoidismo frequentemente se queixa de cansaço constante; entretanto, devido aos efeitos excitatórios dos hormônios tireoidianos sobre as sinapses, o sono é dificultado. Ao contrário, a sonolência extrema é característica do hipotireoidismo, e o sono chega a durar até 12 a 14 horas por dia, em alguns casos.

**Efeito sobre Outras Glândulas Endócrinas.** A elevação do hormônio tireoidiano aumenta a secreção de várias outras glândulas endócrinas, mas também aumenta as necessidades teciduais pelos hormônios. Por exemplo, o aumento da secreção de tiroxina eleva o metabolismo da glicose em todo o organismo e, portanto, provoca elevação correspondente na necessidade de secreção de insulina pelo pâncreas. Além disso, o hormônio tireoidiano aumenta muitas atividades metabólicas relacionadas com a formação óssea e, como consequência, a necessidade de paratormônio. O hormônio tireoidiano também aumenta a inativação de glicocorticoides adrenais pelo fígado. Isso leva à elevação, por *feedback*, da produção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela hipófise anterior e, portanto, ao aumento da secreção de glicocorticoides pelas adrenais.

**Efeito do Hormônio Tireoidiano sobre a Função Sexual.** Para que a função sexual seja normal é necessária a secreção normal de hormônio tireoidiano. Em homens, a falta desse hormônio frequentemente causa a perda da libido; grande excesso, entretanto, pode causar impotência.

Em algumas mulheres, a falta de hormônio tireoidiano frequentemente causa *menorragia* e *polimenorreia* — isto é, o sangramento menstrual excessivo e frequente, respectivamente. Entretanto, estranhamente, em outras mulheres a ausência da tireoide pode causar ciclos menstruais irregulares e, até mesmo, ocasionalmente, *amenorreia*.

Mulheres com hipotireoidismo, assim como ocorre em homens, podem ter grande redução da libido. Para confundir ainda mais o quadro, a *oligomenorreia*, que é grande redução no sangramento menstrual, é comum em mulheres com hipertireoidismo, ocasionalmente resultando em amenorreia.

Não é possível definir qualquer função específica do hormônio tireoidiano sobre as gônadas; sua ação resulta, provavelmente, da combinação de efeitos metabólicos diretos sobre as gônadas e de efeitos excitatórios e inibitórios por *feedback* pelos hormônios da hipófise anterior, que controlam as funções sexuais.

## Regulação da Secreção de Hormônio Tireoidiano

Para manter níveis normais de atividade metabólica no organismo, quantidade precisa de hormônio tireoidiano deve ser secretada a cada momento; para atingir esse objetivo, mecanismos específicos de *feedback* operam por meio do hipotálamo e da hipófise anterior, para controlar a secreção tireoidiana. Esses mecanismos serão discutidos a seguir.

**O TSH (da Hipófise Anterior) Aumenta a Secreção Tireoidiana.** O TSH, também chamado de *tireotropina*, é hormônio da hipófise anterior, glicoproteína com peso molecular de, aproximadamente, 28.000. Esse hormônio, também discutido no Capítulo 74, aumenta a secreção de tiroxina e tri-iodotironina pela tireoide. Seus efeitos específicos sobre a tireoide são:

1. *Aumento da proteólise da tireoglobulina* já armazenada nos folículos, com o resultante aumento da liberação dos hormônios tireoidianos para o sangue circulante e diminuição da própria substância folicular
2. *Aumento da atividade da bomba de iodeto* que aumenta a "captação de iodeto" pelas células glandulares, às vezes, elevando a proporção entre as concentrações intra- e extracelular de iodeto na substância glandular, para até oito vezes o normal
3. *Aumento da iodização da tirosina*, formando os hormônios tireoidianos
4. *Aumento do tamanho e atividade secretória das células tireoidianas*
5. *Aumento do número de células tireoidianas*, além da transformação de células cuboides em colunares e grande pregueamento do epitélio tireoidiano nos folículos.

Em resumo, o TSH aumenta todas as atividades secretórias conhecidas das células glandulares tireoidianas.

O efeito precoce mais importante após a administração de TSH é o início da proteólise da tireoglobulina que provoca a liberação de tiroxina e tri-iodotironina no sangue, após 30 minutos. Os demais efeitos levam horas, ou até mesmo dias e semanas para se desenvolver plenamente.

**O Monofosfato Cíclico de Adenosina Medeia o Efeito Estimulador do TSH.** No passado, era difícil explicar os múltiplos e variados efeitos do TSH sobre as células tireoidianas. Atualmente, está claro que a maioria ou a totalidade desses efeitos resulta da ativação do sistema celular do "segundo mensageiro", *monofosfato cíclico de adenosina* (AMPc).

O primeiro evento nessa ativação é a ligação do TSH a seus receptores específicos, na superfície da membrana basal das células tireoidianas. Essa ligação ativa a *adenil-ciclase* na membrana, que aumenta a formação de AMPc no interior da célula. Finalmente, o AMPc atua como *segundo mensageiro*, ativando a proteinocinase que provoca fosforilações múltiplas em toda a célula. O resultado é o aumento imediato da secreção de hormônios tireoidianos e o crescimento prolongado do próprio tecido glandular.

Esse método de controle da atividade das células tireoidianas é semelhante à função do AMPc como "segundo

mensageiro" em muitos outros tecidos-alvo do organismo, como discutido no Capítulo 74.

### A Secreção de TSH pela Hipófise Anterior É Regulada pelo Hormônio Liberador de Tireotropina do Hipotálamo

A secreção de TSH pela hipófise anterior é controlada pelo hormônio hipotalâmico, o ***hormônio liberador de tireotropina*** (TRH), secretado por terminações nervosas na eminência mediana do hipotálamo. A partir da eminência mediana, o TRH é transportado para a hipófise anterior pelo sangue porta hipotalâmico-hipofisário, descrito no Capítulo 74.

O TRH já foi isolado em sua forma pura. É substância simples, um tripeptídeo-amida — *piroglutamil-histidil-prolinamida*. O TRH afeta diretamente as células da hipófise anterior, aumentando sua secreção de TSH. Quando o sistema porta sanguíneo do hipotálamo para a hipófise anterior é bloqueado, a secreção de TSH, pela hipófise anterior, fica bastante reduzida, mas não completamente.

O mecanismo molecular pelo qual o TRH provoca a produção de TSH pelas células secretoras da hipófise anterior, consiste na ligação com receptores de TRH na membrana das células hipofisárias. Isso *ativa o sistema de segundo mensageiro da fosfolipase* no seu interior, produzindo grande quantidade de fosfolipase C, o que é seguido por cascata de outros segundos mensageiros, incluindo íons cálcio e diacilglicerol que, finalmente, provocam a liberação de TSH.

**Efeitos do Frio e Outros Estímulos Neurogênicos sobre o TRH e sua Secreção.** Um dos estímulos mais bem conhecidos para o aumento da secreção de TRH pelo hipotálamo e, portanto, de TSH pela hipófise anterior, é a exposição do animal ao frio. Esse efeito resulta, quase certamente, da excitação dos centros hipotalâmicos de controle da temperatura corporal. A exposição de ratos ao frio intenso durante muitas semanas aumenta em alguns casos a liberação de hormônios tireoidianos, por até mais de 100%, e pode aumentar o metabolismo basal em até 50%. De fato, sabe-se que pessoas que se mudam para regiões árticas desenvolvem metabolismos basais 15% a 20% acima do normal.

Diversas reações emocionais também podem afetar a liberação de TRH e de TSH e, portanto, afetar indiretamente a secreção dos hormônios tireoidianos. Agitação e ansiedade — condições que estimulam intensamente o sistema nervoso simpático — causam redução aguda da secreção de TSH, talvez porque esses estados aumentem o metabolismo e a temperatura corporal e, portanto, exercem efeito inverso sobre o centro de controle da temperatura.

Nenhum desses efeitos emocionais, nem o efeito do frio, é observado após o seccionamento do pedúnculo hipofisário, demonstrando que ambos os efeitos são mediados pelo hipotálamo.

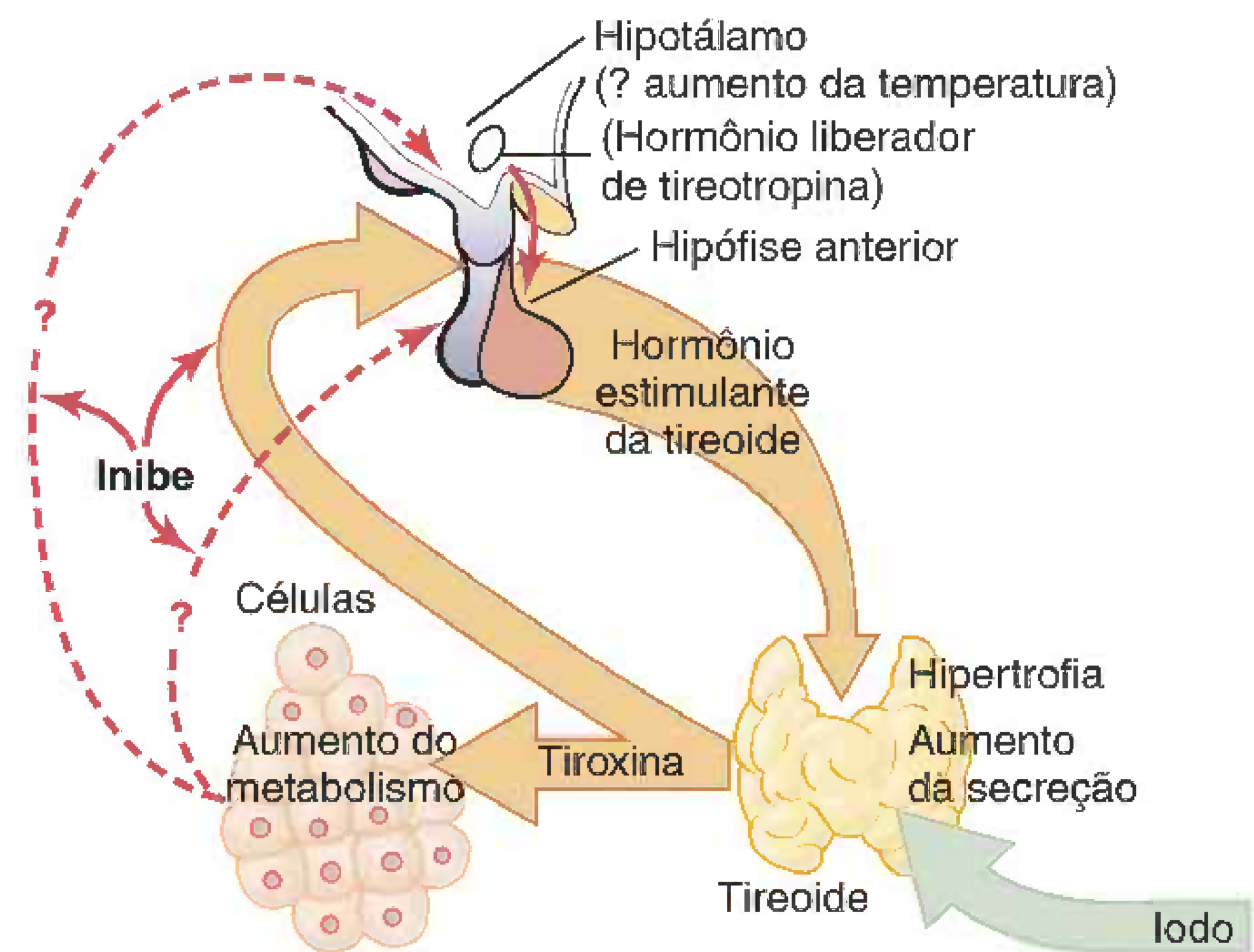



**Figura 76-7** Regulação da secreção tireoidiana.

### Efeito de *Feedback* do Hormônio Tireoidiano para Reduzir a Secreção de TSH pela Hipófise Anterior

A elevação do hormônio tireoidiano nos líquidos corporais, reduz a secreção de TSH pela hipófise anterior. Quando a secreção do hormônio tireoidiano se eleva para 1,75 vez o normal, a secreção de TSH cai praticamente a zero. Quase todo esse efeito depressor por *feedback* ocorre até mesmo quando a hipófise anterior é separada do hipotálamo. Portanto, como mostrado na Figura 76-7, é provável que essa inibição ocorra, principalmente, por efeito direto do hormônio tireoidiano sobre a própria hipófise anterior. Independentemente de onde se dá o controle por *feedback*, seu efeito consiste em manter concentração quase constante de hormônios tireoidianos nos líquidos corporais circulantes.

**Substâncias Antitireoidianas Suprimem a Secreção Tireoidiana**

As mais conhecidas drogas antitireoidianas são o *tiocianato*, o *propiltiouracil* e as altas concentrações de *iodetos inorgânicos*. Esses fármacos bloqueiam a secreção tireoidiana por diferentes mecanismos, que serão explicados a seguir.

**Os Íons Tiocianato Reduzem a Captação de Iodeto.** A mesma bomba ativa que transporta íons iodeto para dentro da células da tireoide também pode bombear íons tiocianato, perclorato e nitrato. Portanto, a administração de tiocianato (ou um dos outros íons), em concentração suficientemente alta, pode provocar a inibição competitiva do transporte de iodeto para a célula — isto é, a inibição do mecanismo de captação de iodo.

A menor disponibilidade de iodeto, nas células glandulares, não impede a formação de tireoglobulina; simplesmente, impede a tireoglobulina formada de ser iodada e, portanto, de formar os hormônios tireoidianos. Essa deficiência de hormônios tireoidianos, por sua vez, leva à maior secreção de TSH pela hipófise anterior, provocando o supercrescimento da tireoide que, apesar disso, continua incapaz de formar quantidade adequada de hormônios. Portanto, o uso de tiocianatos e de alguns outros íons para bloquear a secreção tireoidiana pode levar ao desenvolvimento de tireoide muito aumentada, o que é chamado de *bócio*.

**O Propiltiouracil Reduz a Formação de Hormônio Tireoidiano.** O propiltiouracil (e outros compostos semelhantes, tais como metimazol e carbimazol) impede a formação de hormônio tireoidiano a partir do iodeto e tirosina. Parte de seu mecanismo de ação consiste em bloquear a enzima peroxidase, necessária para a iodização da tirosina e outra parte consiste em bloquear a conjugação de duas tirosinas iodadas para formar tiroxina ou tri-iodotironina.

O propiltiouracil, como o tiocianato, não impede a formação de tireoglobulina. A ausência de tiroxina e tri-iodotironina, na tireoglobulina, pode levar a grande aumento, por *feedback*, da secreção de TSH pela hipófise anterior, promovendo, assim, o crescimento do tecido glandular e a formação de bócio.

**Altas Concentrações de Iodetos Reduzem a Atividade Tireoidiana e o Tamanho da Tireoide.** Quando existe *alta concentração* de iodetos no sangue (100 vezes maior que o nível plasmático normal), a maior parte das atividades da tireoide é reduzida, mas essa redução, frequentemente, dura apenas algumas semanas. O efeito consiste na diminuição da captação de iodeto, de modo que a iodização da tirosina, para a formação de hormônios tireoidianos, também se reduz. Efeito ainda mais importante, causado pela alta concentração de iodeto, é a paralisação da endocitose normal de coloide, a partir dos folículos, pelas células glandulares da tireoide. Como esse é o primeiro estágio na liberação dos hormônios tireoidianos, a partir do coloide de armazenamento, ocorre interrupção quase imediata da secreção de hormônio tireoidiano para o sangue.

Como a alta concentração de iodeto reduz todas as fases da atividade tireoidiana, ela reduz, por pouco, o tamanho da tireoide e, principalmente, sua irrigação sanguínea, ao contrário dos efeitos causados pela maior parte dos demais agentes antitireoidianos. Por esse motivo, o iodeto é frequentemente administrado aos pacientes 2 a 3 semanas antes da remoção cirúrgica da tireoide, para reduzir o porte da cirurgia, em especial a intensidade do sangramento.

## Doenças da Tireoide

### Hipertireoidismo

A maioria dos efeitos do hipertireoidismo pode ser obviamente deduzida da discussão sobre os diversos efeitos fisiológicos do hormônio tireoidiano. Entretanto, alguns efeitos específicos devem ser mencionados, em especial os relacionados com o desenvolvimento, o diagnóstico e o tratamento do hipertireoidismo.

**Causas do Hipertireoidismo (Bócio Tóxico, Tireotoxicose, Doença de Graves).** Na maioria dos pacientes com hipertireoidismo, o tamanho da tireoide aumenta por duas a três vezes acima do normal com enorme hiperplasia e pregueamento do revestimento celular folicular para o interior dos folículos, de modo que o número de células aumenta muito. Além disso, cada célula aumenta sua secreção por muitas vezes; estudos de captação de iodo radioativo indicam que algumas das glândulas hiperplásicas secretam hormônio tireoidiano em quantidades cinco a 15 vezes maiores que o normal.

A *doença de Graves*, a forma mais comum de hipertireoidismo, é doença autoimune, na qual anticorpos chamados de *imunoglobulinas estimulantes da tireoide* (TSIs) se formam contra o receptor de TSH na glândula tireoide. Esses antibióticos se ligam ao mesmo receptor que liga o TSH e induz a ativação contínua dos sistemas celulares do AMPc, com desenvolvimento resultante de hipertireoidismo. Os anticorpos TSI têm efeito estimulatório prolongado sobre a secreção da glândula tireoide, durando até 12 horas, em contraste com o curto para o TSH, de pouco mais de 1 hora. O alto nível de secreção do hormônio tireoidiano, causado pelo TSI, por sua vez, suprime a formação de TSH pela hipófise anterior. Portanto, as concentrações de TSH ficam abaixo da normal (muitas vezes, essencialmente zero) em vez de aumentadas em quase todos os pacientes com doença de Graves.

Os anticorpos causadores do hipertireoidismo decorrem, quase certamente, do desenvolvimento da autoimunidade contra o tecido tireoidiano. Presume-se que em algum momento da história clínica da pessoa foi liberado excesso de antígenos pelas células tireoidianas, o que resultou na formação de anticorpos contra a própria tireoide.

**Adenoma Tireoidiano.** O hipertireoidismo ocasionalmente resulta de adenoma (tumor) localizado, que se desenvolve no tecido tireoidiano e secreta grande quantidade de hormônio tireoidiano. Essa patologia é diferente da forma mais comum de hipertireoidismo, pois em geral não está associada à evidência de doença autoimune. Efeito interessante do adenoma é que, enquanto ele continuar secretando grande quantidade de hormônio tireoidiano, a função secretória de quase todo o restante da tireoide é quase totalmente inibida porque o hormônio tireoidiano do adenoma suprime a produção de TSH pela hipófise.

### Sintomas do Hipertireoidismo

Os sintomas do hipertireoidismo podem ser facilmente deduzidos pela discussão anterior sobre a fisiologia dos hormônios tireoidianos: (1) estado de alta excitabilidade, (2) intolerância ao calor, (3) redução da sudorese, (4) perda de peso ligeira a extrema (às vezes, até 50 kg), (5) graus variáveis de diarreia, (6) fraqueza muscular, (7) nervosismo ou outros transtornos psíquicos, (8) fadiga extrema, acompanhada de insônia e (9) tremor nas mãos.

**Exoftalmia.** A maior parte das pessoas com hipertireoidismo desenvolve algum grau de protrusão dos globos oculares, conforme mostrado na Figura 76-8. Essa condição é chamada de *exoftalmia*. Grau importante de exoftalmia ocorre em cerca de um terço dos pacientes com hipertireoidismo e a condição, às vezes, se torna tão grave que a protrusão do globo ocular provoca estiramento do nervo óptico, suficiente para causar danos à visão. Com muito mais frequência, os olhos são lesados porque as pálpebras não se fecham completamente quando a pessoa pisca os olhos ou dorme. Como resultado, as superfícies epiteliais dos olhos ficam ressecadas, irritadas e frequentemente infectadas, resultando em ulceração da córnea.

A causa da protrusão ocular é o edema dos tecidos retro-orbitais e alterações degenerativas nos músculos extraoculares. Na maioria dos pacientes, encontram-se imunoglobulinas sanguíneas que reagem com os músculos oculares. Além disso, a concentração dessas imunoglobulinas é, em geral, maior em pacientes com altas concentrações de TSIs. Portanto, existem muitas razões para se acreditar que a exoftalmia, bem como o próprio hipertireoidismo, seja processo autoimune. A exoftalmia, em geral, regride acentuadamente com o tratamento do hipertireoidismo.



**Figura 76-8** Paciente com exoftalmia por hipertireoidismo. Note a protrusão dos olhos e a retração das pálpebras superiores. A taxa metabólica basal era de +40. (Cortesia do Dr. Leonard Posey.)

**Exames Diagnósticos para o Hipertireoidismo.** Para o caso usual de hipertireoidismo, o exame diagnóstico mais preciso é a medida direta da concentração de tiroxina "livre" (e, às vezes, tri-iodotironina) no plasma, usando procedimentos apropriados de radioimunoensaio.

Outros exames ocasionalmente usados são:

1. O metabolismo basal está geralmente aumentado para +30 a +60, no hipertireoidismo grave.
2. A concentração de TSH no plasma é medida por radioimunoensaio. No tipo habitual de tireotoxicose, a secreção de TSH pela hipófise anterior está tão completamente suprimida pela grande quantidade de tiroxina e tri-iodotironina circulantes, que o TSH plasmático é praticamente nulo.
3. A concentração de TSI é medida por radioimunoensaio. Seu valor é em geral alto na tireotoxicose, porém baixo no adenoma tireoidiano.

**Fisiologia do Tratamento do Hipertireoidismo.** O tratamento mais direto para o hipertireoidismo é a remoção cirúrgica da maior parte da tireoide. Em geral, é preferível preparar o paciente para a remoção cirúrgica da glândula, antes da operação. Isso é feito pela administração de propiltiouracil, em geral por diversas semanas, até que o metabolismo basal do paciente tenha retornado ao normal. Então, é administrada alta concentração de iodeto durante 1 a 2 semanas imediatamente antes da operação, o que provoca a redução do tamanho e da irrigação sanguínea da glândula. Com o uso desses procedimentos pré-operatórios, a mortalidade cirúrgica é menor que uma em 1.000, nos melhores hospitais, antes do desenvolvimento de procedimentos modernos, a mortalidade era de uma em 25.

**Tratamento da Tireoide Hiperplásica com Iodo Radioativo**

Oitenta a 90% de dose injetada de iodeto são absorvidos pela tireoide hiperplásica tóxica, 1 dia após a injeção. Se essa dose injetada for radioativa, poderá destruir a maior parte das células secretórias da tireoide. Geralmente, 5 milicuries de iodo radioativo são administrados ao paciente, cuja condição é reavaliada várias semanas depois. Se o paciente ainda apresentar hipertireoidismo, doses adicionais são administradas, até que o estado normal da tireoide seja atingido.

## Hipotireoidismo

Os efeitos do hipotireoidismo, em geral, são opostos aos do hipertireoidismo, mas alguns mecanismos fisiológicos são específicos dessa patologia. O hipotireoidismo, assim como o hipertireoidismo, é provavelmente iniciado por autoimunidade contra a tireoide (*doença de Hashimoto*), mas imunidade que destrói a glândula em vez de estimulá-la. A tireoide da maioria desses pacientes apresenta "tireoidite" autoimune, que significa inflamação da tireoide. Isso causa deterioração progressiva e, por fim, fibrose da glândula, resultando em diminuição ou ausência da secreção do hormônio tireoidiano. Muitos outros tipos de hipotireoidismo podem ocorrer, frequentemente, associados ao aumento da glândula, chamado de *bócio*, descritos a seguir.

**Bócio Coloide Endêmico Causado por Deficiência Dietética de Iodeto.** O termo "bócio" significa o grande aumento da tireoide. Conforme ressaltado na discussão sobre o metabolismo do iodo, cerca de 50 miligramas de iodo *por ano* são necessários para a formação de quantidade adequada de hormônio tireoidiano. Em certas regiões do mundo, como nos Alpes Suíços, nos Andes e na região dos Grandes Lagos nos Estados Unidos, existe quantidade insuficiente de iodo no solo, de modo que os alimentos não possuem sequer essa minúscula quantidade. Portanto, nos tempos anteriores ao sal de cozinha iodado, muitas pessoas que viviam nessas áreas desenvolviam tireoides extremamente aumentadas, chamadas de *bócios endêmicos*.

O mecanismo de desenvolvimento de grandes bócios endêmicos é o seguinte: a falta de iodo impede a produção tanto de tiroxina quanto de tri-iodotironina. Como resultado, não há hormônios disponíveis para inibir a produção de TSH pela hipófise anterior, que passa a secretar quantidade excessiva desse hormônio. O TSH, então, estimula as células tireoidianas a secretar grande quantidade de coloide de tireoglobulina nos folículos e a glândula torna-se cada vez maior. Entretanto, devido à falta de iodo, a produção de tiroxina e tri-iodotironina não ocorre na molécula de tireoglobulina e, portanto, não causa a supressão normal da produção de TSH pela hipófise anterior. Os folículos adquirem um enorme tamanho e a tireoide pode aumentar até 10 a 20 vezes.

**Bócio Coloide Atóxico Idiopático.** O aumento da tireoide, semelhante ao que ocorre no bócio coloide endêmico, pode também ocorrer em pessoas que não apresentam deficiência de iodo. Essas glândulas aumentadas podem secretar quantidade normal de hormônios tireoidianos; entretanto, com mais frequência, sua secreção é reduzida, como no bócio coloide endêmico.

A causa exata do aumento da tireoide em pacientes com bócio coloide idiopático não é conhecida, mas a maioria desses pacientes apresenta sinais de tireoidite leve; portanto,

sugeriu-se que a tireoidite provoca ligeiro hipotireoidismo que leva então ao aumento da secreção de TSH e ao crescimento progressivo das porções não inflamadas da glândula. Isso poderia explicar por que essas glândulas são em geral nodulares, com o crescimento de algumas porções da glândula, enquanto outras são destruídas pela tireoidite.

Em algumas pessoas com bócio coloide, a tireoide apresenta anormalidade no sistema enzimático necessário para a formação dos hormônios tireoidianos. Entre as anormalidades encontradas frequentemente podem ser citadas:

1. *Deficiência do mecanismo de captação de iodeto*, na qual o iodeto não é bombeado adequadamente para as células tireoidianas
2. *Deficiência do sistema da peroxidase*, na qual os iodetos não são oxidados para o estado de iodo
3. *Deficiência da conjugação de tirosinas iodadas na molécula de tireoglobulina*, de modo que os hormônios tireoidianos finais não podem ser formados
4. *Deficiência da enzima deiodinase*, que impede a recuperação do iodo das tirosinas iodadas que não são conjugadas para formar os hormônios tireoidianos (que representam cerca de dois terços do iodo), levando à deficiência de iodo

Finalmente, alguns alimentos contêm *substâncias bociogênicas* com atividade antitireoidiana, semelhante ao propiltiouracil, levando ao aumento da tireoide estimulado pelo TSH. Tais substâncias bociogênicas são encontradas especialmente em algumas variedades do nabo e do repolho.

**Características Fisiológicas do Hipotireoidismo.** O hipotireoidismo causado por tireoidite, bócio coloide endêmico, bócio coloide idiopático, destruição da tireoide por radiação ou remoção cirúrgica da glândula, provoca os mesmos efeitos fisiológicos. Incluem fadiga e sonolência extrema, provocando 12 a 14 horas de sono por dia, extrema lentidão muscular, redução da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do volume sanguíneo, ocasionalmente aumento de peso, constipação, lentidão mental, insuficiência de muitas funções tróficas do organismo, evidenciada por redução do crescimento do cabelo e descamação da pele, desenvolvimento de rouquidão e, em casos graves, de aparência edematosa em todo o corpo, chamada de mixedema.

**Mixedema.** O *mixedema* se desenvolve no paciente com ausência quase total da função do hormônio tireoidiano. A Figura 76-9 mostra um desses casos, demonstrando a flacidez sob os olhos e o inchaço da face. Nessa condição, por motivos não explicados, quantidade muito aumentada de ácido hialurônico e sulfato de condroitina, ligados a proteínas, forma excesso de gel tecidual nos espaços intersticiais, aumentando a quantidade total do líquido intersticial. Como o líquido em excesso é um gel, é essencialmente imóvel e o edema é deprimível.

**Aterosclerose no Hipotireoidismo.** Como ressaltado antes, a falta de hormônio tireoidiano aumenta a concentração sanguínea de colesterol, devido à alteração do metabolismo dos lipídios e do colesterol e à redução de sua excreção hepática na bile. A elevação do colesterol sanguíneo está geralmente associada ao aumento da aterosclerose. Portanto, muitos pacientes com hipotireoidismo, particularmente os com mixedema, desenvolvem aterosclerose, que por sua vez resulta em doença vascular periférica, surdez e doença arterial coronariana, com a consequente redução da expectativa de vida.



**Figura 76-9** Paciente com mixedema. (Cortesia do Dr. Herbert Langford.)

**Exames Diagnósticos no Hipotireoidismo.** Os exames já descritos para o diagnóstico do hipertireoidismo apresentam resultados opostos no hipotireoidismo. A concentração sanguínea de tiroxina livre é baixa. O metabolismo basal no mixedema, varia entre −30 e −50 e a secreção de TSH pela hipófise anterior, quando se administra dose de TRH, fica em geral muito aumentada (exceto nos raros casos de hipotireoidismo causado por redução da resposta da hipófise ao TRH).

**Tratamento do Hipotireoidismo.** A Figura 76-4 ilustra o efeito da tiroxina sobre o metabolismo basal, demonstrando que a duração da ação do hormônio é, normalmente, maior que 1 mês. Consequentemente, é fácil manter nível estável de atividade do hormônio tireoidiano no organismo, pela ingestão oral de um ou mais comprimidos contendo tiroxina. Além disso, o tratamento adequado do paciente com hipotireoidismo resulta em normalidade tão completa que pacientes, previamente mixedematosos, chegaram a viver até os 90 anos de idade, após serem tratados por mais de 50 anos.

## Cretinismo

O cretinismo é causado por hipotireoidismo extremo em fetos, bebês ou crianças. Essa condição se caracteriza, especialmente, pela deficiência do crescimento corporal e por retardo mental. O cretinismo resulta da ausência congênita da tireoide (*cretinismo congênito*), de sua incapacidade de

produzir hormônio tireoidiano devido a defeito genético, ou da ausência de iodo na dieta (*cretinismo endêmico*). A gravidade do cretinismo endêmico varia muito, conforme o grau de iodo na dieta; populações inteiras de região geográfica endêmica de solo deficiente em iodo, apresentaram tendências cretinoides.

Neonato sem tireoide pode ter aparência e função normais, por haver recebido alguma quantidade (embora geralmente insuficiente) de hormônio tireoidiano materno, durante a vida uterina. Entretanto, algumas semanas após o nascimento, os movimentos do neonato passam a ser lentos e o seu desenvolvimento físico e o mental ficam bastante retardados. O tratamento, em qualquer momento, do neonato com cretinismo por meio de quantidades adequadas de iodo ou tiroxina, geralmente provoca a normalização do crescimento físico; entretanto, a menos que o cretinismo seja tratado a partir de algumas semanas após o nascimento, o desenvolvimento mental permanece retardado de forma permanente. Isso ocorre devido ao retardo no crescimento, ramificação e mielinização das células neuronais do sistema nervoso central nesse momento crítico do desenvolvimento das capacidades mentais.

O crescimento esquelético da criança com cretinismo está caracteristicamente mais inibido que o do tecido mole. Como resultado dessa desproporcionalidade do crescimento, os tecidos moles apresentam probabilidade de crescer excessivamente, dando à criança aparência obesa, estrutura brevilínea e baixa estatura. Ocasionalmente, a língua se torna tão grande em relação ao crescimento esquelético, que obstrui a deglutição e a respiração, induzindo respiração gutural característica, que às vezes sufoca a criança.

## Referências


Bizhanova A, Kopp P: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid, *Endocrinology* 150:1084, 2009.

Brent GA: Clinical practice. Graves' disease, *N Engl J Med* 358:2594, 2008.

Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism, *Endocrinology* 150:1091, 2009.

De La Vieja A, Dohan O, Levy O, et al: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology, *Physiol Rev* 80:1083, 2000.

Dayan CM: Interpretation of thyroid function tests, *Lancet* 357:619, 2001.

Dayan CM, Panicker V: Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation, *Nat Rev Endocrinol* 5:211, 2009.

Dohan O, De La Vieja A, Paroder V, et al: The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance, *Endocr Rev* 24:48, 2003.

Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al: Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling, *Endocr Rev* 29:898, 2008.

Heuer H, Visser TJ: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters, *Endocrinology* 150:1078, 2009.

Kharlip J, Cooper DS: Recent developments in hyperthyroidism, *Lancet* 373:1930, 2009.

Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart, *Circulation* 116:1725, 2007.

O'Reilly DS: Thyroid function tests—time for a reassessment, *BMJ* 320:1332, 2000.

Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE: Thyroiditis, *N Engl J Med* 348:2646, 2003.

St Germain DL, Galton VA, Hernandez A: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges, *Endocrinology* 150:1097, 2009.

Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, et al: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships, *Physiol Rev* 82:473, 2002.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity, *Physiol Rev* 82:923, 2002.

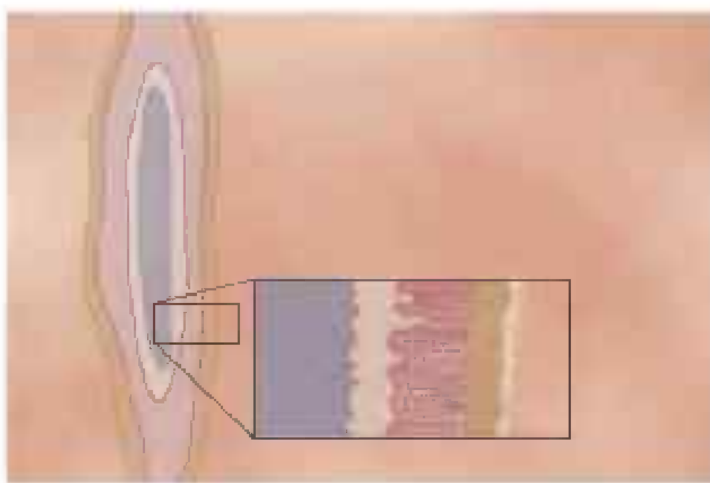
Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, *Physiol Rev* 81:1097, 2001.

Zimmermann MB: Iodine deficiency, *Endocr Rev* 30:376, 2009.

(página deixada intencionalmente em branco)

# CAPÍTULO 77

# Hormônios Adrenocorticais



As duas *glândulas adrenais*, cada uma pesando aproximadamente 4 gramas, se localizam nos polos superiores dos rins. Como mostrado na Figura 77-1, cada glândula é composta de duas partes distintas, a *medula adrenal* e o *córtex adrenal*. A medula, que consiste nos 20% centrais da glândula, é funcionalmente relacionada com o sistema nervoso simpático; ela secreta os hormônios *epinefrina* e *norepinefrina*, em resposta ao estímulo simpático. Por sua vez, esses hormônios causam praticamente os mesmos efeitos que a estimulação direta dos nervos simpáticos em todas as partes do corpo. Esses hormônios e seus efeitos são discutidos, em detalhes, no Capítulo 60, em relação ao sistema nervoso simpático.

O córtex adrenal secreta grupo inteiramente diferente de hormônios, chamados de *corticosteroides*. Esses hormônios são sintetizados a partir do colesterol esteroide e apresentam fórmulas químicas semelhantes. Entretanto, pequenas diferenças em suas estruturas moleculares lhes conferem funções diferentes, mas muito importantes.

**Corticosteroides: Mineralocorticoides, Glicocorticoides e Andrógenos.** Os dois principais tipos de hormônios adrenocorticais, os *mineralocorticoides* e os *glicocorticoides*, são secretados pelo córtex adrenal. Além desses, é secretada pequena quantidade de hormônios sexuais, em especial, *hormônios androgênicos* que apresentam efeitos orgânicos, aproximadamente iguais ao hormônio sexual masculino testosterona. Normalmente têm pouca importância, embora em certas anormalidades do córtex adrenal possam ser secretados em enorme quantidade (o que será discutido mais adiante, no capítulo), resultando em efeitos masculinizantes.

Os *mineralocorticoides* receberam esse nome por afetarem, especificamente, os eletrólitos ("minerais") dos líquidos extracelulares, em especial sódio e potássio. Os *glicocorticoides* têm este nome por exercerem importantes efeitos que aumentam a concentração sanguínea de glicose. Apresentam efeitos adicionais sobre os metabolismos proteico e lipídico que são tão importantes para a função corporal, quanto seus efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos.

Mais de 30 esteroides foram isolados do córtex adrenal, mas dois deles apresentam excepcional importância para a função endócrina normal do corpo humano: a *aldosterona*, que é o principal mineralocorticoide, e o *cortisol*, o principal glicocorticoide.

## Síntese e Secreção dos Hormônios Adrenocorticais

**O Córtex Adrenal Tem Três Camadas Distintas.** A Figura 77-1 mostra que o córtex adrenal é composto de três camadas relativamente distintas:

1. A *zona glomerulosa*, fina camada de células localizadas imediatamente abaixo da cápsula, constituindo cerca de 15% do córtex adrenal. Essas células são as

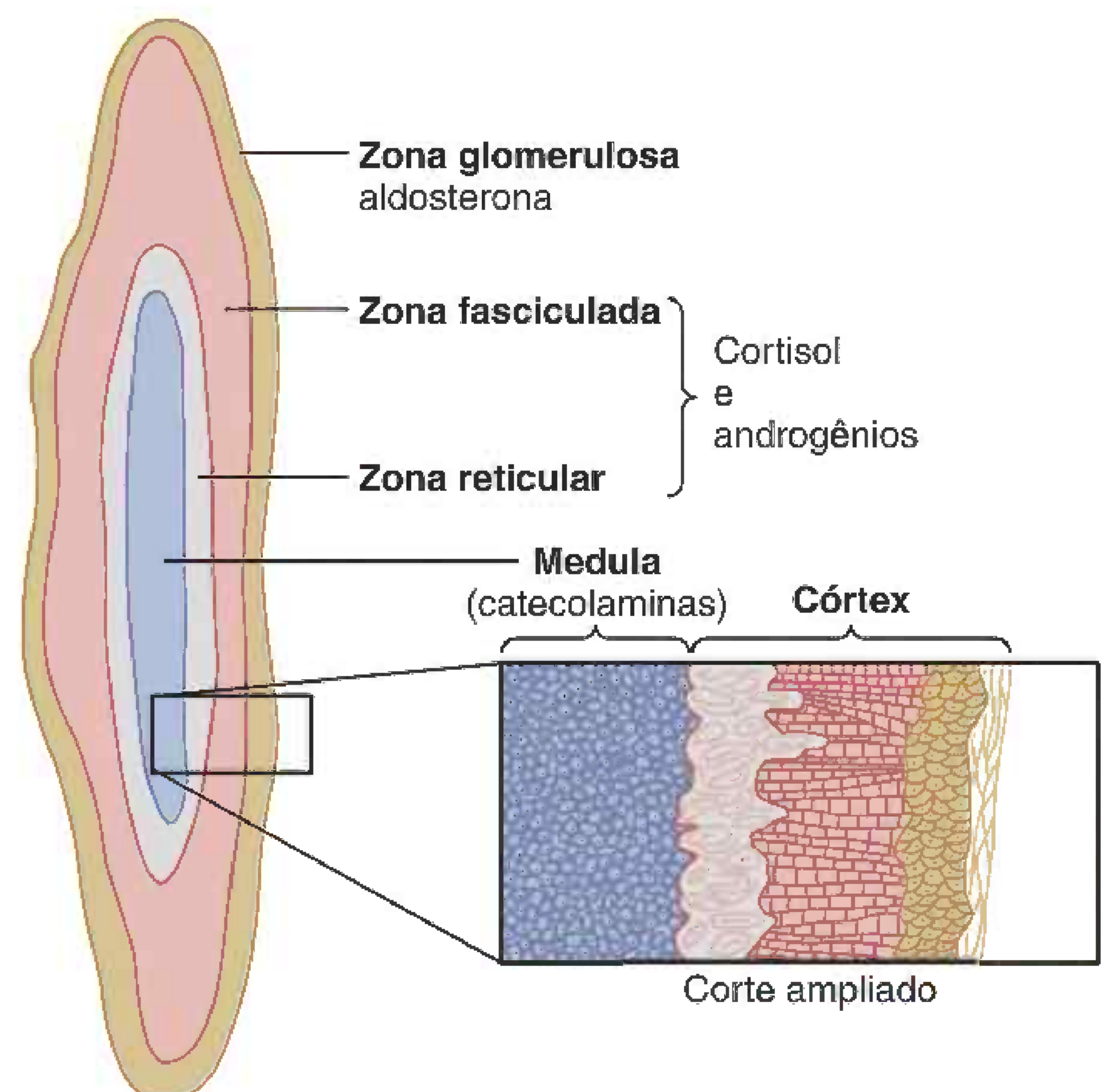



**Figura 77-1** Secreção de hormônios adrenocorticais pelas diferentes zonas do córtex adrenal e secreção de catecolaminas pela medula.

únicas, na glândula adrenal, capazes de secretar quantidade significativa de *aldosterona* por conterem a enzima *aldosterona sintase*, que é necessária para sua síntese. A secreção dessas células é controlada, principalmente, pelas concentrações no líquido extracelular, de *angiotensina II* e de *potássio*, e ambos estimulam a secreção de aldosterona.

2. A *zona fasciculada*, a camada do meio e a mais larga, constitui cerca de 75% do córtex adrenal e secreta os glicocorticoides *cortisol* e *corticosterona*, bem como pequena quantidade de *androgênios* e *estrogênios adrenais*. A secreção dessas células é controlada, em grande parte, pelo eixo hipotalâmico-hipofisário por meio do *hormônio adrenocorticotrópico* (ACTH).
3. A *zona reticular*, a camada mais profunda do córtex, secreta os androgênios adrenais *desidroepiandrosterona* (DHEA) e *androstenediona*, bem como pequena quantidade de estrogênios e alguns glicocorticoides. O ACTH regula a secreção dessas células, embora outros fatores, tais como o *hormônio estimulante do androgênio cortical*, liberado pela hipófise, também possam estar envolvidos. Os mecanismos de controle da produção adrenal de androgênios, entretanto, não são tão bem compreendidos quanto os dos glicocorticoides e mineralocorticoides.

As secreções de aldosterona e cortisol são reguladas por mecanismos independentes. Fatores como angiotensina II, que aumentam especificamente a liberação de aldosterona e causam hipertrofia da zona glomerulosa, não exercem efeito sobre outras zonas. Da mesma forma, fatores como o ACTH, que aumentam a secreção de cortisol e androgênios adrenais e provocam hipertrofia da zona fasciculada e zona reticular, exercem efeito pequeno, ou nulo, sobre a zona glomerulosa.

**Os Hormônios Adrenocorticais São Esteroides Derivados do Colesterol.** Todos os hormônios esteroides humanos, incluindo os produzidos pelo córtex adrenal, são sintetizados partindo do colesterol. Embora as células do córtex adrenal possam apresentar síntese, *de novo*, de pequena quantidade de colesterol partindo do acetato, aproximadamente 80% do colesterol usado para a síntese dos esteroides é dado por lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no plasma circulante. As LDLs, com alta concentração de colesterol, se difundem do plasma para o líquido intersticial e ligam-se a receptores específicos, contidos em estruturas chamadas de *depressões revestidas* na membrana das células adrenocorticais. As depressões revestidas são então internalizadas por *endocitose*, formando vesículas que, por fim, se fundem com lisossomos celulares e liberam o colesterol que pode ser usado para sintetizar os hormônios esteroides adrenais.

O transporte do colesterol para as células adrenais é regulado por mecanismos de *feedback* que podem alterar, acentuadamente, a quantidade disponível para a síntese dos esteroides. Por exemplo, o ACTH, que estimula a síntese de esteroides adrenais, aumenta o número de receptores de LDL nas células adrenocorticais, bem como a atividade das enzimas que liberam o colesterol da LDL.

Uma vez que o colesterol entre na célula, é transportado para as mitocôndrias, onde é clivado pela enzima *colesterol desmolase*, formando *pregnenolona*; essa é a etapa limitante na formação de esteroides adrenais (Fig. 77-2). Nas três zonas do córtex adrenal, esse estágio inicial da síntese de esteroide é estimulado pelos diferentes fatores que controlam a secreção dos principais produtos hormonais, aldosterona e cortisol. Por exemplo, tanto o ACTH que estimula a secreção de cortisol como a angiotensina II que estimula a secreção de aldosterona aumentam a conversão de colesterol para pregnenolona.

**Vias de Síntese dos Esteroides Adrenais.** A Figura 77-2 ilustra os principais estágios da formação dos importantes produtos esteroides do córtex adrenal: aldosterona, cortisol e os androgênios. Praticamente, todos esses estágios ocorrem nas *mitocôndrias* e no *retículo endoplasmático*, e duas organelas celulares e alguns estágios ocorrem em outras organelas. Cada estágio é catalisado por sistema enzimático específico. Alteração em uma só enzima, no esquema, pode causar a formação de tipos e proporções relativas muito diferentes de hormônios. Por exemplo, quantidade muito grande de hormônios sexuais masculinizantes ou outros compostos esteroides, que normalmente não estão presentes no sangue, pode ser produzida após a alteração de apenas uma das enzimas nessa via.

As fórmulas químicas da aldosterona e do cortisol, respectivamente o mineralocorticoide e o glicocorticoide mais importantes, são mostradas na Figura 77-2. O cortisol tem um oxigênio cetônico no carbono de número 3 e é hidrolisado nos carbonos de números 11 e 21. O mineralocorticoide aldosterona tem um átomo de oxigênio ligado no carbono de número 18.

Além de aldosterona e cortisol, outros esteroides com atividade mineralocorticoide ou glicocorticoide, ou ambas, são normalmente secretados em pequena quantidade pelo córtex adrenal. Diversos outros hormônios esteroides potentes, usualmente não formados nas adrenais, foram sintetizados e são usados em diferentes formas terapêuticas. Alguns dos mais importantes hormônios corticosteroides, incluindo os sintéticos, são os seguintes, conforme resumidos na Tabela 77-1:

**Mineralocorticoides**

- Aldosterona (muito potente, responsável por cerca de 90% do total da atividade mineralocorticoide)
- Desoxicorticosterona (1/30 da potência da aldosterona, e secretada em quantidade muito pequena)
- Corticosterona (fraca atividade mineralocorticoide)
- 9α-fluorocortisol (sintético, ligeiramente mais potente que a aldosterona)
- Cortisol (atividade mineralocorticoide muito fraca, mas secretado em grande quantidade)
- Cortisona (sintética, fraca atividade mineralocorticoide)

**Glicocorticoides**

- Cortisol (muito potente, responsável por cerca de 95% do total da atividade glicocorticoide)
- Corticosterona (responsável por cerca de 4% do total de atividade glicocorticoide, mas muito menos potente que o cortisol)

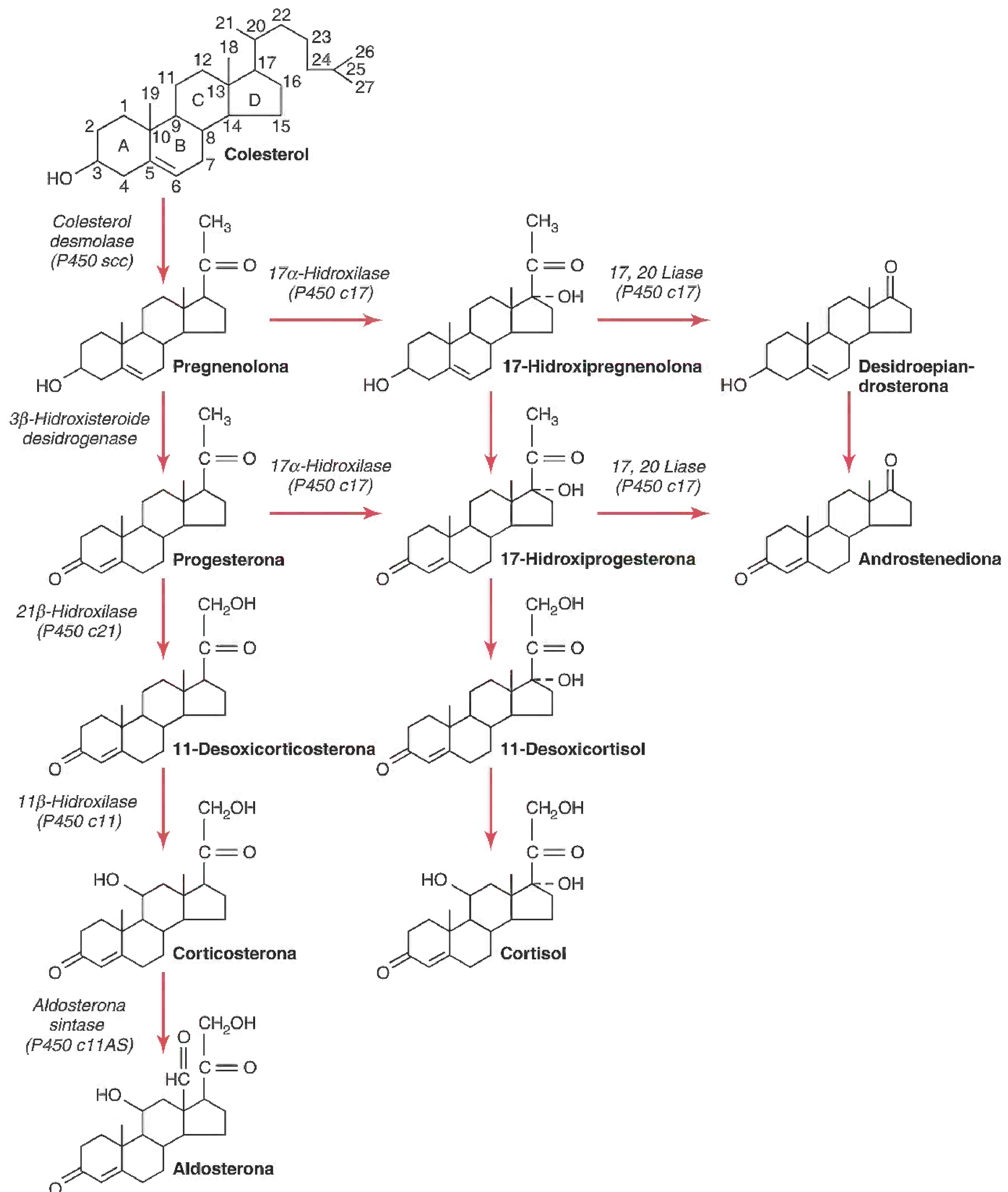



**Figura 77-2** Vias de síntese de hormônios esteroides pelo córtex adrenal. As enzimas estão em itálico.

- Cortisona (sintética, quase tão potente quanto o cortisol)
- Prednisona (sintética, quatro vezes mais potente que o cortisol)
- Metilprednisona (sintética, cinco vezes mais potente que o cortisol)
- Dexametasona (sintética, 30 vezes mais potente que o cortisol)

*É evidente, por essa lista, que alguns desses hormônios apresentam tanto atividade glicocorticoide quanto mineralocorticoide.* É especialmente significativo que o cortisol nas condições normais apresente alguma atividade mineralocorticoide porque algumas síndromes de excesso de secreção de cortisol podem provocar efeitos mineralocorticoides significativos, junto com efeitos glicocorticoides muito mais potentes.

**Tabela 77-1** Hormônios Esteroides Adrenais em Adultos; Esteroides Sintéticos e suas Atividades Mineralocorticoide e Glicocorticoide Relativas

| Esteroides | Concentração Plasmática Média (livre e ligada, μg/100 mL) | Quantidade Média Secretada (mg/24 h) | Atividade Glicocorticoide | Atividade Mineralocorticoide |
|---|---|---|---|---|
| **Esteroides Adrenais** | | | | |
| Cortisol | 12 | 15 | 1,0 | 1,0 |
| Corticosterona | 0,4 | 3 | 0,3 | 15,0 |
| Aldosterona | 0,006 | 0,15 | 0,3 | 3.000 |
| Desoxicorticosterona | 0,006 | 0,2 | 0,2 | 100 |
| Desidroepiandrosterona | 175 | 20 | — | — |
| **Esteroides Sintéticos** | | | | |
| Cortisona | — | — | 0,8 | 1,0 |
| Prednisolona | — | — | 4 | 0,8 |
| Metilprednisona | — | — | 5 | — |
| Dexametasona | — | — | 30 | — |
| 9α-fluorocortisol | — | — | 10 | 125 |

As atividades glicocorticoide e mineralocorticoide dos esteroides são relativas ao cortisol, cuja atividade é de 1,0.

A intensa atividade glicocorticoide do hormônio sintético dexametasona que, na prática, não tem atividade mineralocorticoide, o torna fármaco especialmente importante para o estímulo específico da atividade glicocorticoide.

**Os Hormônios Adrenocorticais se Ligam a Proteínas Plasmáticas.** Aproximadamente, 90% a 95% do cortisol plasmático se liga a proteínas plasmáticas, especialmente uma globulina chamada de *globulina ligadora de cortisol*, ou de *transcortina* e, em menor quantidade, à albumina. Esse alto grau de ligação às proteínas plasmáticas reduz a velocidade de eliminação de cortisol do plasma; portanto, o cortisol apresenta meia-vida relativamente longa, de 60 a 90 minutos. Somente cerca de 60% da aldosterona circulante se combina às proteínas plasmáticas, de modo que apenas cerca de 40% estão em forma livre; por isso, a aldosterona tem meia-vida relativamente curta de aproximadamente 20 minutos. Esses hormônios são transportados pelos líquidos do compartimento extracelular na forma combinada e na forma livre.

A ligação dos esteroides adrenais às proteínas plasmáticas pode servir como reservatório para diminuir as rápidas flutuações nas concentrações de hormônios livres, como ocorreria, por exemplo, com o cortisol durante breves períodos de estresse e secreção episódica de ACTH. A função de reservatório também pode ajudar a garantir distribuição relativamente uniforme dos hormônios adrenais aos tecidos.

**Os Hormônios Adrenocorticais São Metabolizados no Fígado.** Os esteroides adrenais são degradados, principalmente, pelo fígado e conjugados, formando, especialmente, *ácido glicurônico* e, em menor quantidade, sulfatos. Essas substâncias são inativas, sem apresentar atividades mineralocorticoides ou glicocorticoides. Cerca de 25% desses conjugados são excretados na bile e, em seguida, nas fezes. Os conjugados restantes formados no fígado entram na circulação, mas não são ligados a proteínas plasmáticas, sendo muito solúveis no plasma e, portanto, rapidamente filtrados pelos rins e excretados na urina. Doenças hepáticas reduzem acentuadamente a inativação dos hormônios adrenocorticais, e doenças renais reduzem a excreção dos conjugados inativos.

A concentração normal de aldosterona no sangue é de aproximadamente 6 nanogramas (6 bilionésimos de grama) por 100 mililitros, e a secretória média é de cerca de 150 μg/dia (0,15 mg/dia). A concentração sanguínea de aldosterona, no entanto, depende muito de vários fatores, incluindo ingestão de sódio e potássio.

A concentração média de cortisol no sangue é de 12 μg/100 mL, e sua intensidade secretória média é de 15 a 20 mg/dia. No entanto, a concentração de sangue e a secreção de cortisol flutuam ao longo do dia, aumentando no início da manhã e declínio durante a noite, como discutido adiante.

## Funções dos Mineralocorticoides — Aldosterona

**A Deficiência de Mineralocorticoides Provoca Intensa Depleção Renal de Cloreto de Sódio e Hipercalemia.** A perda total da secreção adrenocortical provoca a morte em 3 dias a 2 semanas, a menos que a pessoa receba reposição considerável de sal ou injeção de mineralocorticoides.

Sem os mineralocorticoides, a concentração de íons potássio, no líquido extracelular, se eleva acentuadamente, sódio e cloreto são rapidamente eliminados do organismo e os volumes totais do líquido extracelular e do sangue são muito reduzidos. A pessoa rapidamente apresenta redução do débito cardíaco, que progride para

estado semelhante ao choque, seguido pelo óbito. Toda essa sequência pode ser impedida pela administração de aldosterona ou algum outro mineralocorticoide. Portanto, diz-se que os mineralocorticoides são a parte aguda, "salvadora de vida", dos hormônios adrenocorticais. Os glicocorticoides são igualmente necessários, entretanto permitem que a pessoa resista aos efeitos destrutivos dos "estresses" físicos e mentais intermitentes, durante a vida, como discutido adiante neste capítulo.

**A Aldosterona É o Principal Mineralocorticoide Secretado pelas Adrenais.** A aldosterona exerce cerca de 90% de toda atividade mineralocorticoide das secreções adrenocorticais, mas o cortisol, o principal glicocorticoide secretado pelo córtex adrenal, também contribui significativamente com atividade mineralocorticoide. A atividade mineralocorticoide da aldosterona é cerca de 3.000 vezes maior que a do cortisol, mas a concentração plasmática do cortisol é cerca de 2.000 vezes maior que a de aldosterona.

O cortisol também pode se ligar a receptores de mineralocorticoides. Porém, as células do epitélio renal também contêm a enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2, que converte o cortisol em cortisona. Como a cortisona não se liga tão avidamente aos receptores mineralocorticoides, o cortisol nas condições normais não exerce efeitos mineralocorticoides significativos. No entanto, em pacientes com deficiência genética da atividade de 11β-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2, o cortisol pode ter efeitos mineralocorticoides substanciais. Essa condição é chamada de *síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide* (AME) porque o paciente tem, essencialmente, as mesmas alterações patofisiológicas de paciente com excesso de secreção de aldosterona, exceto pelos níveis plasmáticos muito baixos de aldosterona. A ingestão de grandes quantidades de alcaçuz, que contém ácido glicirretínico, pode causar AME devido à sua capacidade de bloquear a atividade enzimática da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2.

## Efeitos Renais e Circulatórios da Aldosterona

**A Aldosterona Aumenta a Reabsorção Tubular Renal de Sódio e a Secreção de Potássio.** Como descrito no Capítulo 27, a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e, simultaneamente, a secreção de potássio pelas células epiteliais tubulares renais, especialmente as *células principais dos túbulos renais* e, em menor quantidade, nos túbulos distais e ductos coletores. Portanto, a aldosterona faz com que o sódio seja conservado no líquido extracelular, enquanto o potássio é excretado na urina.

Alta concentração de aldosterona no plasma pode reduzir, transitoriamente, a perda de sódio na urina para níveis muito baixos, como alguns poucos miliequivalentes por dia. Ao mesmo tempo, a perda urinária de potássio aumenta por muitas vezes. Portanto, o efeito final do excesso de aldosterona no plasma é o aumento da quantidade total de sódio e a redução da quantidade de potássio no líquido extracelular.

Ao contrário, a ausência total de secreção de aldosterona provoca a perda transitória de 10 a 20 gramas de sódio na urina por dia, quantidade semelhante de um décimo a um quinto de todo o sódio no organismo. Ao mesmo tempo, o potássio é rigorosamente conservado no líquido extracelular.

**O Excesso de Aldosterona Aumenta o Volume do Líquido Extracelular e a Pressão Arterial mas Apresenta Apenas Pequeno Efeito sobre a Concentração Plasmática de Sódio.** Embora a aldosterona provoque potente efeito na redução da excreção renal do íon sódio, a concentração desse elemento no líquido extracelular, frequentemente, só se eleva por alguns miliequivalentes. Isso ocorre porque quando o sódio é reabsorvido pelos túbulos ocorre a absorção osmótica simultânea de quantidade quase equivalente de água. Além disso, pequenos aumentos da concentração de sódio no líquido extracelular estimulam a sede e o aumento de ingestão hídrica, se houver disponibilidade de água. Portanto, o volume do líquido extracelular aumenta tanto quanto a quantidade do sódio retido, sem grande alteração da concentração desse íon.

Embora a aldosterona seja um dos mais potentes hormônios retentores de sódio, a liberação excessiva desse hormônio provoca apenas retenção transitória de sódio. O aumento do volume do líquido extracelular mediado por aldosterona, que dure mais que 1 a 2 dias, leva também a aumento da pressão arterial, como explicado no Capítulo 19. A elevação da pressão arterial, então, aumenta a excreção renal de sal e água, o que é chamado de *natriurese de pressão* e de *diurese de pressão*, respectivamente. Assim, após aumento do volume do líquido extracelular até 5% a 15% acima do normal, a pressão arterial também aumenta por 15 a 25 mmHg, o que normaliza o débito renal de sal e água, apesar do excesso de aldosterona (Fig. 77-3).

Essa normalização da excreção de sal e de água pelos rins como resultado da natriurese e diurese de pressão é chamada de *escape de aldosterona*. Desse momento em diante, a incorporação de sal e água pelo organismo é nula, e é mantido o balanço entre a ingestão e a eliminação de sal e água pelos rins, apesar do excesso contínuo de aldosterona. Ao mesmo tempo, entretanto, o indivíduo desenvolveu hipertensão, que se mantém enquanto ele estiver exposto aos altos níveis de aldosterona.

Ao contrário, quando a secreção de aldosterona é completamente interrompida, perde-se grande quantidade de sal na urina, o que não apenas diminui a quantidade de cloreto de sódio no líquido extracelular, como também reduz o volume do líquido extracelular. O resultado é a desidratação extracelular grave e o baixo volume sanguíneo, levando a *choque circulatório*. Sem tratamento, a morte geralmente ocorre poucos dias após a interrupção abrupta da secreção de aldosterona pelas adrenais.

**O Excesso de Aldosterona Provoca Hipocalemia e Fraqueza Muscular; a Deficiência de Aldosterona Provoca Hipercalemia e Toxicidade Cardíaca.** O excesso de aldosterona não causa apenas perda de íons potássio

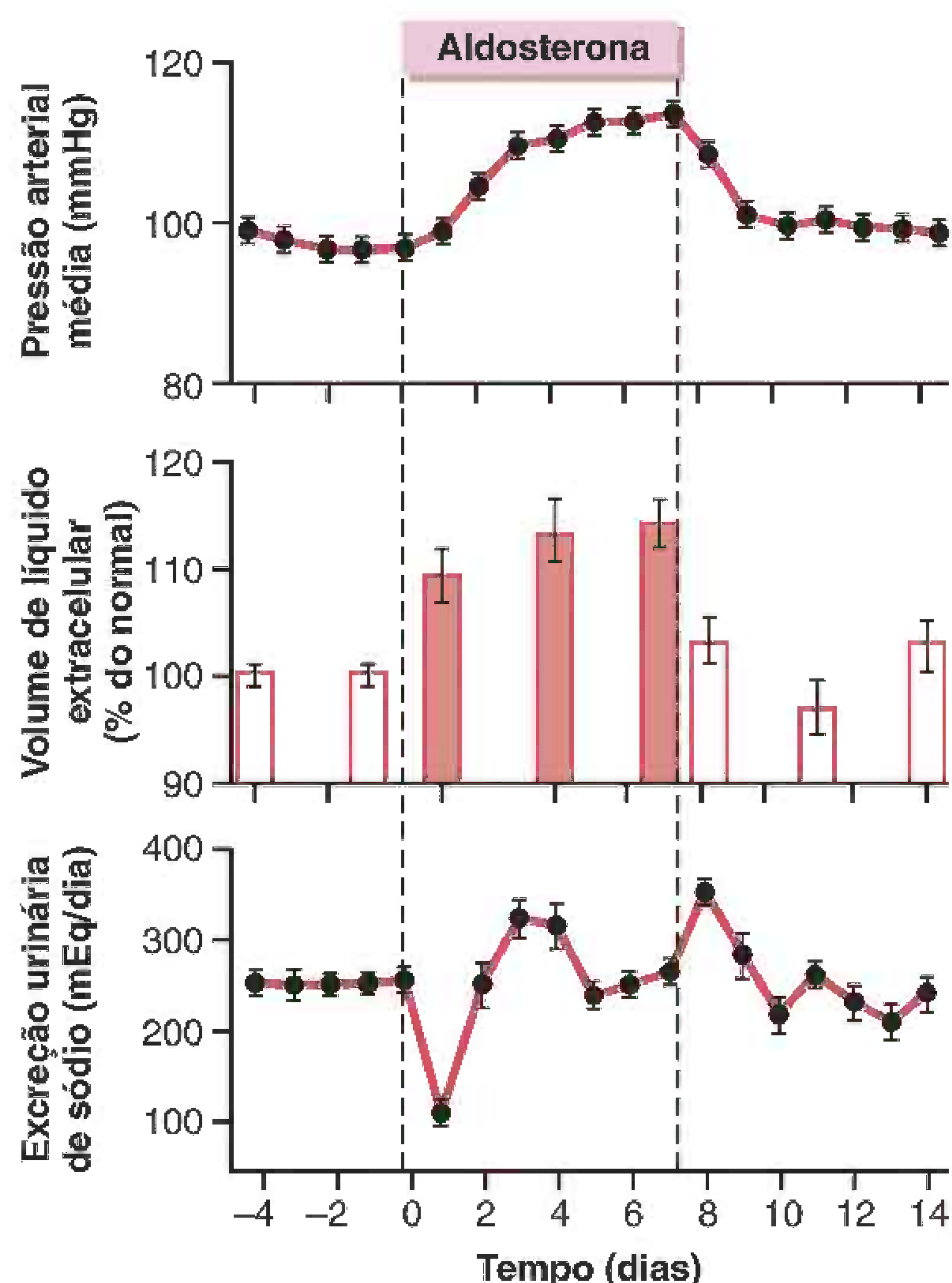



**Figura 77-3** Efeito da infusão de aldosterona sobre a pressão arterial, volume de líquido extracelular e excreção de sódio em cães. Embora a aldosterona tenha sido infundida em uma taxa que elevou as concentrações plasmáticas para cerca de 20 vezes o normal, note o "escape" da retenção de sódio no segundo dia de infusão à medida que a pressão arterial aumentou e a excreção urinária de sódio retornou ao normal. (Desenhada a partir de dados extraídos de Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen N: Role of hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". Hypertension 6 (suppl I):I-183-I-192, 1984.)

do líquido extracelular na urina, mas também estimula o transporte de potássio do líquido extracelular para a maioria das células do organismo. Portanto, a secreção excessiva de aldosterona, como ocorre em alguns tipos de tumores adrenais, pode causar intensa redução da concentração plasmática de potássio que, às vezes, se altera do valor normal de 4,5 mEq/L para apenas 2 mEq/L. Essa condição é chamada de *hipocalemia*. Quando a concentração do íon potássio cai abaixo da metade da normal, frequentemente ocorre fraqueza muscular grave, que é causada pela alteração da excitabilidade elétrica das membranas das fibras nervosas e musculares (Cap. 5), impedindo a transmissão normal dos potenciais de ação.

Ao contrário, quando ocorre deficiência de aldosterona, a concentração do íon potássio no líquido extracelular pode se elevar muito acima do normal. Quando essa elevação é de 60% a 100%, evidencia-se grave toxicidade cardíaca, incluindo diminuição da força de contração e desenvolvimento de arritmias; concentrações progressivamente maiores de potássio levam, inevitavelmente, à insuficiência cardíaca.

**O Excesso de Aldosterona Aumenta a Secreção Tubular de Íon Hidrogênio e Provoca Alcalose.** A aldosterona não apenas provoca a secreção de potássio para os túbulos em troca da reabsorção de sódio pelas células principais dos túbulos renais, como também provoca a secreção de íons hidrogênio em troca pelo sódio, nas *células intercaladas* dos túbulos corticais, o que reduz a concentração de íon hidrogênio no líquido extracelular, causando alcalose metabólica.

### A Aldosterona Estimula o Transporte de Sódio e Potássio nas Glândulas Sudoríparas e Salivares e nas Células Epiteliais Intestinais

A aldosterona apresenta praticamente os mesmos efeitos sobre as glândulas sudoríparas e salivares que sobre os túbulos renais. Ambas as glândulas formam secreção primária que contém grande quantidade de cloreto de sódio; entretanto, boa parte desse sal, ao passar pelos ductos excretores, é reabsorvida, enquanto os íons potássio e o bicarbonato são secretados. A aldosterona aumenta muito a reabsorção de cloreto de sódio e a secreção de potássio pelos ductos. O efeito sobre as glândulas sudoríparas é importante para conservar o sal corporal em ambientes quentes, e o efeito sobre as glândulas salivares é necessário para conservar o sal, quando se perde grande quantidade de saliva.

A aldosterona também estimula intensamente a absorção intestinal de sódio, especialmente no cólon, o que impede a perda de sódio nas fezes. Ao contrário, na ausência de aldosterona, a absorção de sódio pode ser insuficiente, levando à incapacidade de absorver cloreto e outros ânions além da água. O cloreto de sódio e a água não absorvidos geram então diarreia, resultando em perda ainda maior de sal pelo organismo.

### Mecanismo Celular de Ação da Aldosterona

Embora os efeitos gerais dos mineralocorticoides no organismo sejam conhecidos há muito tempo, os mecanismos moleculares das ações da aldosterona sobre as células tubulares, aumentando o transporte de sódio, ainda não são completamente compreendidos. Contudo, a sequência celular de eventos que levam ao aumento da reabsorção de sódio parece ser a seguinte.

Primeiro, devido à lipossolubilidade nas membranas celulares, a aldosterona se difunde facilmente para o interior das células epiteliais tubulares.

Segundo, no citoplasma dessas células, a aldosterona se combina a *receptores mineralocorticoides* proteicos (MR) citoplasmático muito específico (Fig. 77-4), que consiste em proteína com configuração terciária que só se combina com a aldosterona ou com outros compostos muito semelhantes. Apesar de os receptores MR das células epiteliais do túbulo renal também terem alta afinidade por cortisol, a enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 normalmente converte a maior parte do cortisol em cortisona, que não se liga prontamente aos receptores MR, como discutido antes.

Terceiro, o complexo aldosterona-receptor ou um produto desse complexo se difunde para o núcleo, onde pode passar por maiores alterações, induzindo finalmente uma

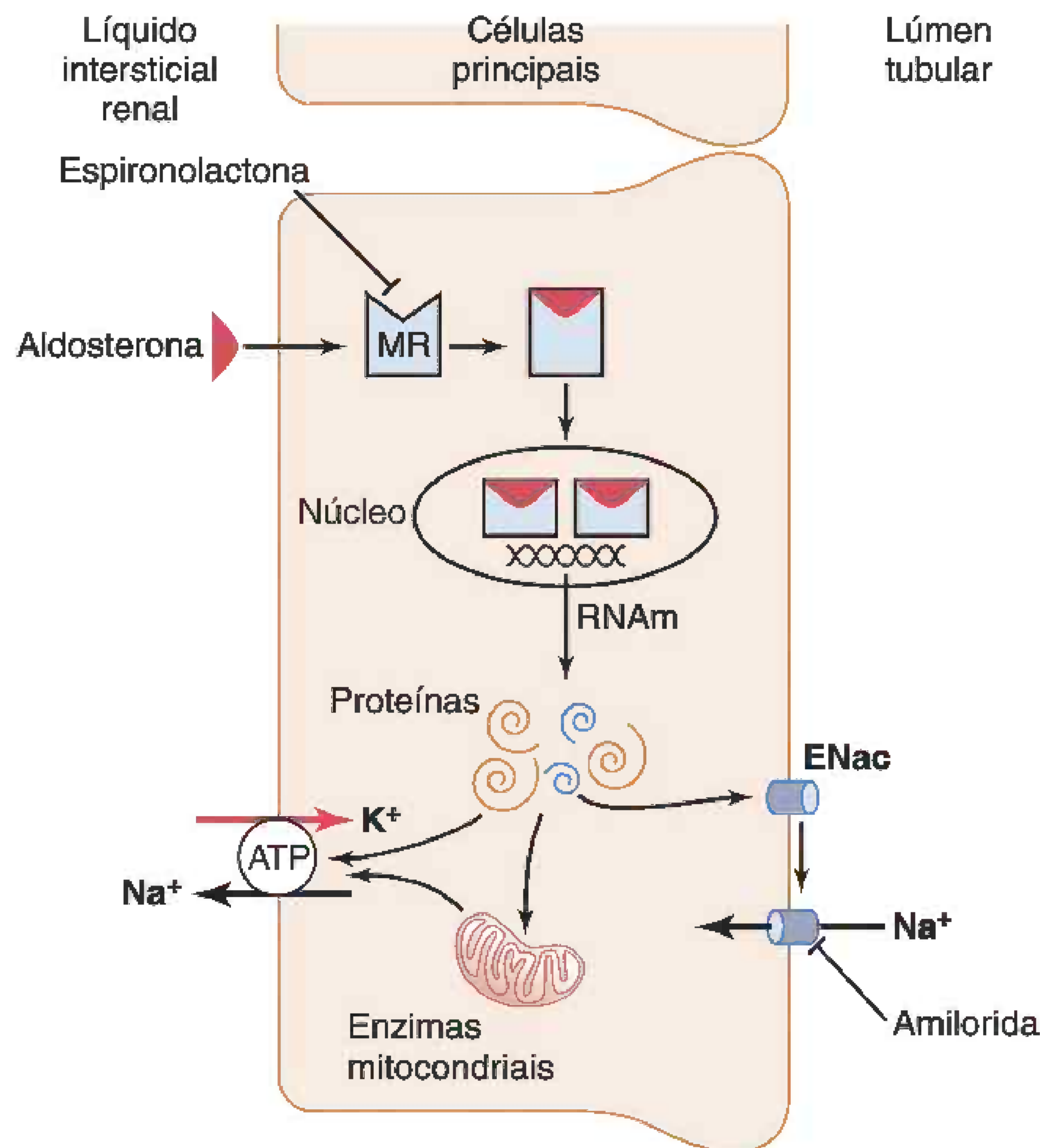



**Figura 77-4** Vias de sinalização da célula epitelial responsivas à aldosterona. ENaC, proteínas do canal de sódio epitelial; MR, receptor mineralocorticoide. Ativação do MR pela aldosterona pode ser antagonizada com espironolactona. A amilorida é um fármaco que pode ser usado para bloquear ENaC.

ou mais porções do DNA a formar um ou mais tipos de RNA mensageiro, relacionados com o processo de transporte de sódio e potássio.

Quarto, o RNA mensageiro se difunde de volta ao citoplasma onde, agindo em conjunto com os ribossomos, provoca a formação de proteínas. As proteínas formadas são mistura de (1) uma ou mais enzimas e (2) proteínas de transporte de membrana, que agindo em conjunto são necessárias para o transporte de sódio, potássio e hidrogênio, através da membrana celular (Fig. 77-4). Uma das enzimas especialmente produzidas é a *adenosina trifosfatase sódio-potássio*, que serve como a parte principal da bomba de troca de sódio e potássio nas *membranas basolaterais* das células tubulares renais. Outras proteínas, talvez igualmente importantes, são as *proteínas dos canais epiteliais de sódio* (ENaC) inseridos na *membrana luminal* das mesmas células tubulares, que permitem a rápida difusão de íons sódio do lúmen tubular para o interior da célula; então, o íon sódio é bombeado para fora da célula pelas bombas de sódio-potássio, localizadas em suas membranas basolaterais.

Assim, a aldosterona não apresenta efeito maior imediato sobre o transporte de sódio; ao contrário, esse efeito só ocorre após a sequência de eventos que leva à formação das substâncias intracelulares específicas necessárias para o transporte. São necessários cerca de 30 minutos para a produção de novo RNA nas células, e cerca de 45 minutos para que o transporte de sódio comece a aumentar; o efeito atinge o máximo somente após várias horas.

## Possíveis Ações não Genômicas da Aldosterona e Outros Hormônios Esteroides

Estudos recentes sugerem que muitos esteroides, incluindo a aldosterona, não provocam apenas os efeitos *genômicos* de desenvolvimento lento com latência de 60 a 90 minutos e que necessitam da transcrição e da síntese de novas proteínas, mas também mais efeitos *não genômicos* rápidos, que ocorrem em alguns segundos ou minutos.

Acredita-se que essas ações não genômicas sejam mediadas pela ligação de esteroides a receptores de membrana celular, conjugados a sistemas de segundo mensageiro, semelhantes aos usados para a transdução de sinal dos hormônios peptídicos. Por exemplo, demonstrou-se que a aldosterona aumenta a formação de AMPc nas células musculares lisas vasculares e nas células epiteliais dos túbulos renais em menos de 2 minutos, período de tempo evidentemente muito curto para a transcrição gênica e a síntese de novas proteínas. Em outros tipos celulares, foi demonstrado que a aldosterona estimula rapidamente o sistema de segundo mensageiro do fosfatidilinositol. Contudo, a estrutura precisa dos receptores responsáveis pelos efeitos rápidos da aldosterona não foi determinada, e o significado fisiológico dessas ações não genômicas ainda não foi bem compreendido.

## Regulação de Secreção de Aldosterona

A regulação da secreção de aldosterona está tão profundamente interligada à regulação das concentrações de eletrólitos no líquido extracelular, do volume do líquido extracelular, do volume sanguíneo, da pressão arterial e de muitos aspectos especiais da função renal que é difícil discuti-la, independentemente de todos esses fatores. Esse assunto é discutido, em detalhes, nos Capítulos 28 e 29, que indicamos ao leitor. Entretanto, é importante listar alguns dos aspectos mais importantes do controle da secreção de aldosterona.

A regulação da secreção de aldosterona pelas células da zona glomerulosa é quase inteiramente independente da regulação do cortisol e dos androgênios, pelas zonas fasciculada e reticular.

São conhecidos quatro fatores que desempenham papéis essenciais na regulação da aldosterona. Em sua provável ordem de importância, esses fatores são:

1. A elevação da concentração de íons potássio no líquido extracelular *aumenta* muito a secreção de aldosterona.
2. A elevação da concentração de angiotensina II no líquido extracelular também *aumenta* acentuadamente, a secreção de aldosterona.
3. A elevação da concentração de íons sódio no líquido extracelular *reduz muito pouco* a secreção de aldosterona.
4. O ACTH formado pela hipófise anterior é necessário para a secreção de aldosterona, mas tem pequeno efeito sobre o controle da secreção.

Desses fatores, a *concentração de íons potássio* e o *sistema renina-angiotensina* são evidentemente os mais importantes na regulação da secreção de aldosterona. Pequena elevação porcentual na concentração de íons potássio pode provocar aumento por muitas vezes nessa secreção. Da mesma forma, a ativação do sistema renina-angiotensina, geralmente em resposta ao menor fluxo sanguíneo renal ou à perda de sódio, pode aumentá-la por muitas vezes. Por sua vez, a aldosterona age sobre os rins (1) contribuindo para a excreção do excesso de íons potássio e (2) aumentando o volume sanguíneo e a pressão arterial, normalizando, assim, o nível de atividade do sistema renina-angiotensina. Esses mecanismos de controle por *feedback* são essenciais para a manutenção da vida; indicamos novamente os Capítulos 27 e 29 para descrição mais completa de suas funções.

A Figura 77-5 ilustra os efeitos sobre a concentração plasmática de aldosterona causados pelo bloqueio da formação de angiotensina II, por inibidor da enzima conversora de angiotensina, após várias semanas, de dieta com pouco sódio, que aumenta, por muitas vezes, a concentração plasmática de aldosterona. Note que o bloqueio da formação de angiotensina II reduz acentuadamente a concentração plasmática de aldosterona, sem alterar significativamente, a concentração de cortisol; isso indica o importante papel da angiotensina II, no estímulo da secreção de aldosterona, quando a ingestão de sódio e o volume do líquido extracelular são reduzidos.

Por outro lado, os efeitos da própria concentração de íons sódio e do ACTH no controle da secreção de aldosterona são em geral secundários. Contudo, redução de 10% a 20%, na concentração de íons sódio, no líquido extracelular que ocorre em raras ocasiões, pode talvez aumentar a secreção de aldosterona por cerca de 50%. No caso do ACTH, até mesmo quantidade desse hormônio secretado pela hipófise anterior é geralmente suficiente para permitir que as adrenais secretem qualquer quantidade necessária de aldosterona, mas a ausência total de ACTH pode reduzir, significativamente, essa secreção. Portanto, o ACTH parece desempenhar papel "permissivo" na regulação da secreção de aldosterona.

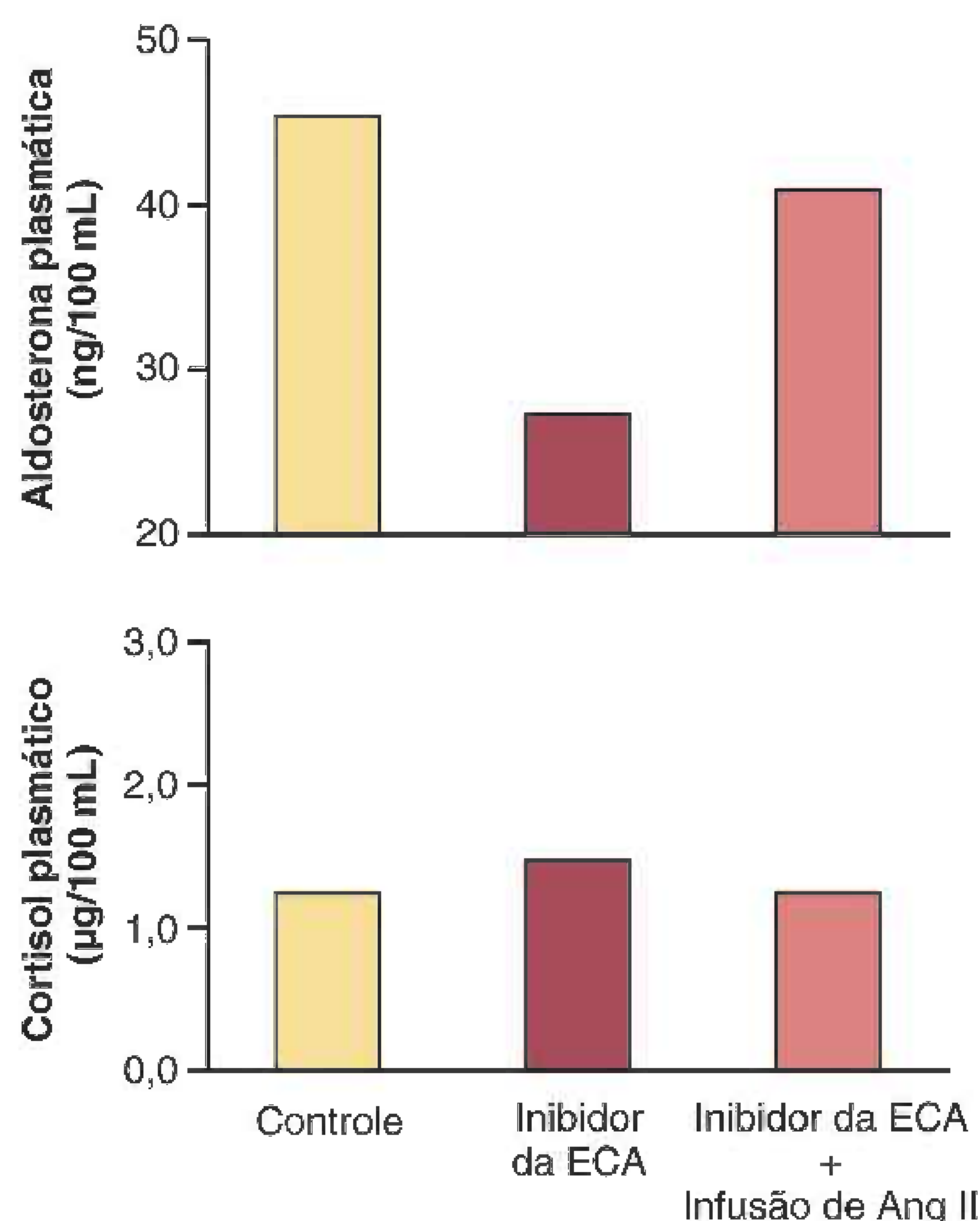



**Figura 77-5** Efeitos do tratamento de cães depletados de sódio com um inibidor da enzima conversora de angiotensina II (ECA) durante 7 dias para bloquear a formação de angiotensina II (Ang II) e da infusão de Ang II exógena para restaurar seus níveis plasmáticos após a inibição da ECA. Note que o bloqueio da formação de Ang II reduziu a concentração plasmática de aldosterona, mas teve um pequeno efeito sobre o cortisol, demonstrando o importante papel da Ang II no estímulo à secreção de aldosterona durante a depleção de sódio. (Desenhada a partir de dados extraídos de Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, Coleman TG: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237:F424, 1979.)

## Funções dos Glicocorticoides

Embora os mineralocorticoides possam salvar a vida de um animal agudamente adrenalectomizado, a fisiologia do animal ainda estará muito longe do normal. Seus sistemas metabólicos de utilização de proteínas, de carboidratos e de lipídios permanecem muito alterados. Além disso, o animal não resiste a diferentes tipos de estresse físico ou até mesmo mental e doenças leves, como infecções do trato respiratório, poderão levar à morte. Portanto, os glicocorticoides têm funções tão importantes para a manutenção prolongada da vida do animal quanto as dos mineralocorticoides. Essas funções serão explicadas nas seções seguintes.

Pelo menos 95% da atividade glicocorticoide das secreções adrenocorticais resulta da secreção de *cortisol*, também chamado de *hidrocortisona*. Além disso, pequena, embora significativa, atividade glicocorticoide é produzida pela *corticosterona*.

### Efeitos do Cortisol sobre o Metabolismo de Carboidratos

**Estímulo da Gliconeogênese.** O efeito metabólico mais bem conhecido do cortisol e de outros glicocorticoides é sua capacidade de estimular a gliconeogênese (a formação de carboidratos a partir de proteínas e de algumas outras substâncias) pelo fígado, cuja atividade frequentemente aumenta por seis a 10 vezes. Isso resulta principalmente de dois efeitos do cortisol.

1. *O cortisol aumenta as enzimas necessárias para a conversão de aminoácidos em glicose pelas células hepáticas.* Isso resulta do efeito dos glicocorticoides sobre a ativação da transcrição de DNA nos núcleos das células hepáticas, ação semelhante à da aldosterona sobre as células tubulares renais, com a formação de RNAs mensageiros que, por sua vez, geram o conjunto de enzimas necessárias para a gliconeogênese.
2. *O cortisol provoca a mobilização de aminoácidos a partir dos tecidos extra-hepáticos principalmente dos*

*músculos.* Como resultado, mais aminoácidos são disponibilizados no plasma para entrar no processo de gliconeogênese pelo fígado e, portanto, promover a formação de glicose.

Um dos efeitos da maior gliconeogênese é o aumento acentuado das reservas de glicogênio pelas células hepáticas. Esse efeito do cortisol permite que outros hormônios glicolíticos, tais como epinefrina e glucagon, mobilizem glicose em momentos de necessidade, como entre as refeições.

**Redução da Utilização Celular de Glicose.** O cortisol também provoca redução moderada da utilização de glicose pela maior parte das células do organismo. Embora a causa dessa redução não seja conhecida, a maioria dos fisiologistas acredita que o cortisol retarde diretamente a velocidade de utilização de glicose, em algum ponto entre sua entrada nas células e sua degradação final. Mecanismo sugerido se baseia na observação de que os glicocorticoides reduzem a oxidação de nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NADH) para a formação de $NAD^+$. Como é necessária a oxidação de NADH para permitir a glicólise, esse efeito poderia ser responsável pela menor utilização de glicose pelas células.

**Elevação da Concentração Sanguínea de Glicose e "Diabetes Adrenal".** Tanto o aumento da gliconeogênese quanto a redução moderada da velocidade de utilização da glicose pelas células provocam a elevação da concentração sanguínea de glicose. Essa elevação, por sua vez, estimula a secreção de insulina. Os maiores níveis plasmáticos de insulina, entretanto, não são tão efetivos na manutenção da glicose plasmática, como em condições normais. Por motivos não inteiramente compreendidos, os altos níveis de glicocorticoides reduzem a sensibilidade de muitos tecidos, especialmente do músculo esquelético e tecido adiposo, aos efeitos estimulantes da insulina sobre a captação e utilização da glicose. Explicação possível consiste em que altos níveis de ácidos graxos, causados pelo efeito dos glicocorticoides sobre a mobilização de lipídios, a partir dos depósitos de gordura, poderiam prejudicar as ações da insulina nos tecidos. Dessa maneira, o excesso da secreção de glicocorticoides pode produzir distúrbios no metabolismo de carboidratos muito semelhantes aos notados em pacientes com níveis excessivos de hormônio do crescimento.

O aumento da concentração sanguínea de glicose é, em alguns casos, tão maior (50% ou mais, acima do normal) que a condição é chamada de *diabetes adrenal*. A administração de insulina reduz apenas moderadamente a concentração sanguínea de glicose no diabetes adrenal — muito menos que no diabetes pancreático — porque os tecidos ficam resistentes aos efeitos da insulina.

## Efeitos do Cortisol sobre o Metabolismo de Proteínas

**Redução das Proteínas Celulares.** Um dos principais efeitos do cortisol sobre os sistemas metabólicos do organismo é a redução dos depósitos de proteínas em, praticamente, todas as células corporais, exceto no fígado. Isso é causado pela redução da síntese de proteínas como pelo maior catabolismo das proteínas já presentes nas células. Ambos os efeitos podem resultar parcialmente da redução do transporte de aminoácidos para os tecidos extra-hepáticos, como discutido antes; essa não é a principal causa, entretanto, porque o cortisol também reduz a formação de RNA e a subsequente síntese proteica em muitos tecidos extra-hepáticos, especialmente nos músculos e nos tecidos linfoides.

Na presença de grande excesso de cortisol, os músculos podem ficar tão fracos que o indivíduo não consegue se levantar da posição agachada. Além disso, as funções imunológicas dos tecidos linfoides podem ser reduzidas para até apenas uma fração do normal.

**O Cortisol Aumenta as Concentrações Plasmáticas e Hepáticas de Proteínas.** Ao mesmo tempo em que as proteínas são reduzidas em todas as demais partes do corpo, as proteínas hepáticas são aumentadas. Além disso, as proteínas plasmáticas (produzidas pelo fígado e então liberadas para a circulação) também se elevam. Esses aumentos são exceções à depleção de proteínas que ocorre em todas as demais partes do corpo. Acredita-se que essa diferença resulte de possível efeito do cortisol, ao estimular o transporte de aminoácidos para as células hepáticas (mas não para a maioria das demais células) e a produção de enzimas hepáticas necessárias para a síntese proteica.

**Aumento dos Aminoácidos Sanguíneos, Redução do Transporte de Aminoácidos para as Células Extra-hepáticas e Aumento do Transporte para Células Hepáticas.** Estudos em tecidos isolados demonstraram que o cortisol reduz o transporte de aminoácidos para as células musculares e, talvez, para outras células extra-hepáticas.

O menor transporte de aminoácidos para as células extra-hepáticas reduz suas concentrações intracelulares e, consequentemente, a síntese proteica. Entretanto, o catabolismo proteico continua a liberar aminoácidos das proteínas já existentes e essas se difundem para fora das células, aumentando a concentração plasmática de aminoácidos. Portanto, o *cortisol mobiliza aminoácidos nos tecidos não hepáticos* e, dessa forma, reduz as reservas teciduais de proteínas.

A maior concentração plasmática de aminoácidos e seu transporte aumentado para as células hepáticas, pelo cortisol, também poderiam ser responsáveis pela maior utilização de aminoácidos pelo fígado, causando efeitos como (1) maior desaminação de aminoácidos pelo fígado, (2) aumento da síntese proteica no fígado, (3) maior formação de proteínas plasmáticas pelo fígado e (4) aumento da conversão de aminoácidos em glicose — isto é, da gliconeogênese. Assim, é possível que muitos dos efeitos do cortisol sobre os sistemas metabólicos do organismo resultem principalmente de sua capacidade de

mobilizar aminoácidos dos tecidos periféricos, ao mesmo tempo em que aumenta as enzimas necessárias para os efeitos hepáticos.

## Efeitos do Cortisol sobre o Metabolismo de Lipídios

**Mobilização de Ácidos Graxos.** Aproximadamente, da mesma maneira com que promove a mobilização de aminoácidos dos músculos, o cortisol mobiliza os ácidos graxos do tecido adiposo. Esse efeito eleva a concentração de ácidos graxos livres no plasma, o que também aumenta sua utilização para a geração de energia. O cortisol também parece exercer efeito direto sobre o aumento da oxidação de ácidos graxos nas células.

O mecanismo pelo qual o cortisol promove a mobilização de ácidos graxos não é completamente compreendido. Entretanto, parte do efeito provavelmente resulta do menor transporte de glicose para as células adiposas. Lembre-se de que o α-glicerofosfato derivado da glicose é necessário para a deposição e para a manutenção de triglicerídeos nessas células. Em sua ausência, as células adiposas começam a liberar ácidos graxos.

A maior mobilização de gorduras pelo cortisol, combinada à maior oxidação de ácidos graxos nas células, contribui para que os sistemas metabólicos celulares deixem de utilizar glicose para a geração de energia e passem a utilizar ácidos graxos em momentos de jejum ou outros estresses. Esse mecanismo do cortisol, entretanto, precisa de muitas horas para ficar plenamente funcional — seu resultado não é tão rápido nem tão potente quanto o efeito semelhante provocado por diminuição da insulina, como discutido no Capítulo 78. Contudo, o maior uso de ácidos graxos para a geração metabólica de energia é fator importante para a conservação, a longo prazo, da glicose e do glicogênio corporais.

**Obesidade Causada por Excesso de Cortisol.** Apesar de o cortisol poder provocar grau moderado de mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo, muitas pessoas com excesso de secreção de cortisol desenvolvem tipo peculiar de obesidade, com deposição excessiva de gordura no tórax e na cabeça, gerando sinais clínicos chamados de "giba de búfalo" e "face em lua cheia". Embora sua causa seja desconhecida, foi sugerido que essa obesidade resulte do estímulo excessivo à ingestão alimentar, de modo que a gordura seja gerada em alguns tecidos mais rapidamente do que é mobilizada e oxidada.

## O Cortisol É Importante na Resistência ao Estresse e à Inflamação

Praticamente, qualquer tipo de estresse físico ou neurogênico provoca aumento imediato e acentuado da secreção de ACTH pela hipófise anterior seguido, minutos depois, por grande aumento na secreção adrenocortical de cortisol. Isso é demonstrado, dramaticamente, pelo experimento ilustrado na Figura 77-6, no qual a formação e a secreção de corticosteroides aumentaram por seis vezes, no rato, dentro de 4 a 20 minutos após a fratura dos ossos de ambas as pernas.

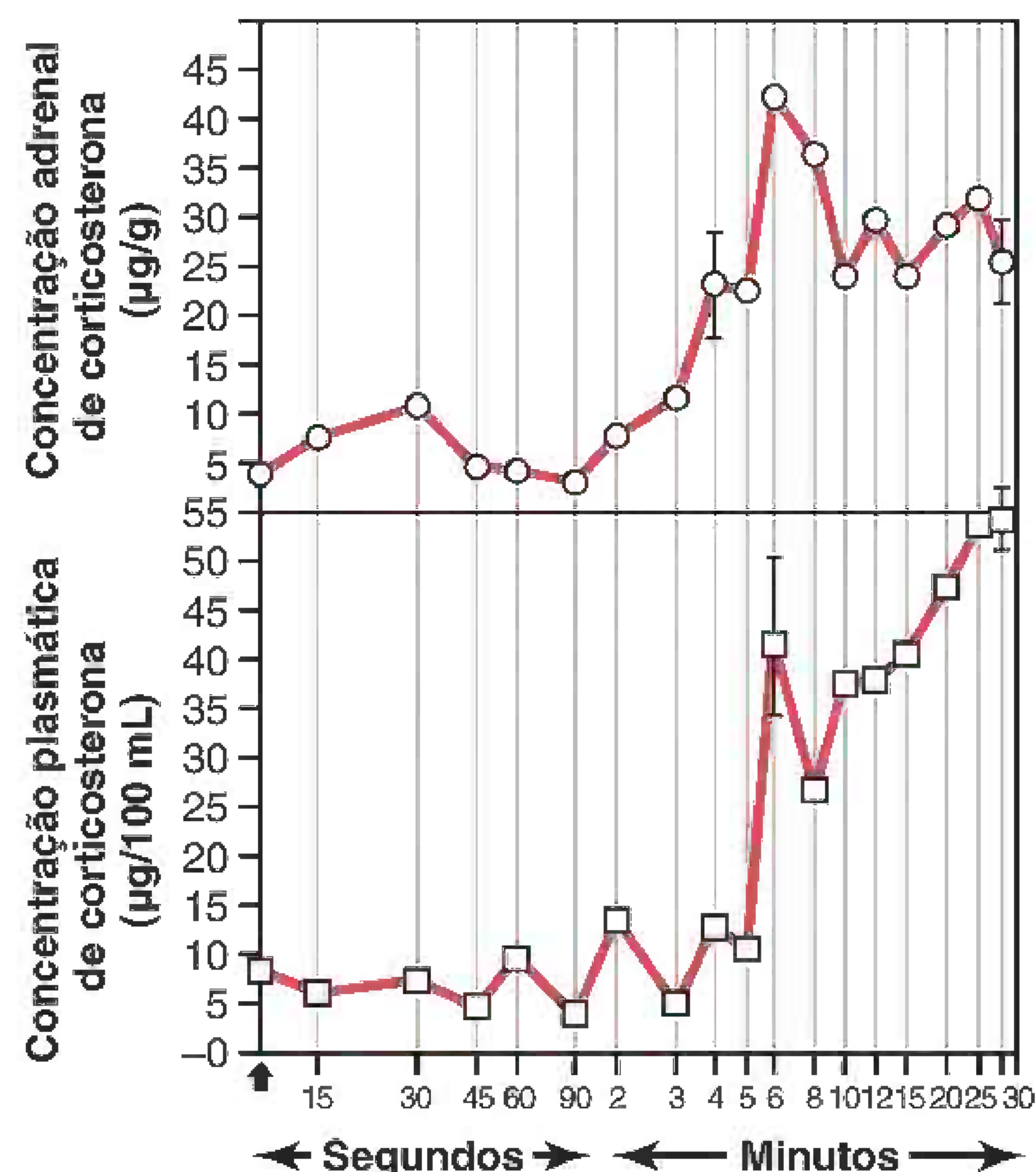



**Figura 77-6** Reação rápida do córtex adrenal de um rato ao estresse causado pela fratura da tíbia e da fíbula no tempo zero. (No rato, é secretada corticosterona em vez de cortisol.) (Cortesia dos Drs. Guillemin, Dear e Lipscomb.)

Alguns dos diferentes tipos de estresse que aumentam a liberação de cortisol são os seguintes:

1. Trauma praticamente de qualquer tipo
2. Infecção
3. Calor ou frio intensos
4. Injeção de norepinefrina e outros fármacos simpatomiméticos
5. Cirurgia
6. Injeção de substâncias necrosantes sob a pele
7. Restrição dos movimentos do animal
8. Praticamente qualquer doença debilitante

Embora saibamos que a secreção de cortisol frequentemente aumenta muito em situações de estresse, não sabemos por que isso representa benefício significativo para o animal. Uma possibilidade seria a de que os glicocorticoides causem a rápida mobilização de aminoácidos e gorduras, a partir de suas reservas celulares, tornando-os disponíveis para a geração de energia e para a síntese de novos compostos, incluindo a glicose, necessários aos diferentes tecidos do organismo. De fato, demonstrou-se, em algumas situações, que tecidos lesados momentaneamente depletados de proteínas podem usar os novos aminoácidos disponíveis para formar novas proteínas, que são essenciais para a vida celular. Além disso, os aminoácidos são talvez utilizados para sintetizar outras substâncias intracelulares essenciais, tais como purinas, pirimidinas e fosfato de creatina, necessários à manutenção da vida celular e à produção de novas células.

Entretanto, isso é mera suposição. Essas hipóteses são corroboradas apenas pelo fato de que o cortisol, em geral, não mobiliza as proteínas funcionais básicas das células, tais como as proteínas musculares contráteis e as proteínas de neurônios, até que praticamente todas as demais proteínas tenham sido liberadas. Esse efeito preferencial do cortisol sobre a mobilização das proteínas lábeis poderia disponibilizar aminoácidos para as células que precisam sintetizar substâncias necessárias à vida.

### Efeitos Anti-inflamatórios dos Altos Níveis de Cortisol

Quando os tecidos são lesados por trauma, infecção bacteriana ou outros fatores, quase sempre ficam "inflamados". Em algumas condições, tais como na artrite reumatoide, a inflamação é mais lesiva que o próprio trauma ou a doença. A administração de grande quantidade de cortisol geralmente pode bloquear essa inflamação ou, até mesmo, reverter seus efeitos, uma vez iniciada. Antes de tentar explicar o modo como o cortisol bloqueia a inflamação, vamos revisar os estágios básicos do processo inflamatório, discutidos, em mais detalhes, no Capítulo 33.

A inflamação tem cinco estágios principais: (1) a liberação pelas células de tecidos lesados de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório, histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas e leucotrienos; (2) aumento do fluxo sanguíneo na área inflamada, causado por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, que é chamado de *eritema*; (3) o extravasamento de grande quantidade de plasma quase puro dos capilares para as áreas lesadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar, seguido pela coagulação do líquido tecidual, provocando assim *edema não deprimível*; (4) a infiltração da área por leucócitos; e (5) após dias ou semanas, o crescimento de tecido fibroso que frequentemente contribui para o processo regenerativo.

Quando uma grande quantidade de cortisol é secretada ou injetada na pessoa, ocorrem dois *efeitos anti-inflamatórios* básicos: (1) o bloqueio dos estágios iniciais do processo inflamatório, antes mesmo do início da inflamação ou (2) se a inflamação já se iniciou, a rápida resolução da inflamação e o aumento da velocidade da regeneração. Esses efeitos serão explicados a seguir.

**O Cortisol Impede o Desenvolvimento da Inflamação por Estabilizar os Lisossomos e por Outros Efeitos.** O cortisol apresenta os seguintes efeitos na prevenção da inflamação:

1. *O cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos.* Esse é um dos mais importantes efeitos anti-inflamatórios porque torna muito mais difícil a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Portanto, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas por células lesadas que provocam inflamação, principalmente armazenadas nos lisossomos, é liberada em quantidades muito reduzidas.
2. *O cortisol reduz a permeabilidade dos capilares*, provavelmente, como efeito secundário da redução da liberação de enzimas proteolíticas. Isso impede a perda de plasma para os tecidos.
3. *O cortisol reduz a migração de leucócitos para a área inflamada e a fagocitose das células lesadas.* Esses efeitos resultam provavelmente do fato de o cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos que aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.
4. *O cortisol suprime o sistema imune, reduzindo acentuadamente a reprodução de linfócitos.* Os linfócitos T são especificamente suprimidos. Por sua vez, a menor quantidade de células T e anticorpos na área inflamada reduz as reações teciduais que promoveriam o processo inflamatório.
5. *O cortisol atenua a febre, principalmente por reduzir a liberação de interleucina-1 a partir dos leucócitos*, que é um dos principais estimuladores do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura, por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Assim, o cortisol apresenta efeito praticamente global na redução de todos os aspectos do processo inflamatório. Não está claro quanto dessa redução resulta do simples efeito do cortisol na estabilização das membranas lisossomais e celulares, e quanto resulta da redução da formação de prostaglandinas e leucotrienos, a partir de ácido araquidônico, nas membranas das células lesadas e de outros efeitos.

**O Cortisol Provoca a Resolução da Inflamação.** Até mesmo depois do estabelecimento completo da inflamação, a administração de cortisol pode, frequentemente, reduzi-la dentro de horas ou de alguns dias. O efeito imediato é o bloqueio da maior parte dos fatores que promovem a inflamação. Além disso, ocorre aumento da regeneração. Isso, com muita probabilidade, resulta dos mesmos essencialmente indefinidos, fatores que permitem que o organismo resista a muitos outros tipos de estresse físico quando grande quantidade de cortisol é secretada. Talvez, isso resulte da mobilização de aminoácidos e de seu uso para reparar os tecidos lesados; talvez se deva ao estímulo da gliconeogênese que disponibiliza maior quantidade de glicose nos sistemas metabólicos essenciais; talvez resulte da maior disponibilidade de ácidos graxos para a produção de energia celular; ou talvez dependa de algum efeito do cortisol sobre a inativação ou remoção de produtos inflamatórios.

Independentemente dos mecanismos precisos pelos quais o efeito anti-inflamatório ocorre, o cortisol desempenha papel importante no combate a certos tipos de doenças, tais como artrite reumatoide, febre reumática e glomerulonefrite aguda. Todas essas doenças se caracterizam por intensa inflamação local e os efeitos danosos sobre o organismo são causados, principalmente, pela própria inflamação e não por outros aspectos da doença.

Entretanto, isso é mera suposição. Essas hipóteses são corroboradas apenas pelo fato de que o cortisol, em geral, não mobiliza as proteínas funcionais básicas das células, tais como as proteínas musculares contráteis e as proteínas de neurônios, até que praticamente todas as demais proteínas tenham sido liberadas. Esse efeito preferencial do cortisol sobre a mobilização das proteínas lábeis poderia disponibilizar aminoácidos para as células que precisam sintetizar substâncias necessárias à vida.

## Efeitos Anti-inflamatórios dos Altos Níveis de Cortisol

Quando os tecidos são lesados por trauma, infecção bacteriana ou outros fatores, quase sempre ficam "inflamados". Em algumas condições, tais como na artrite reumatoide, a inflamação é mais lesiva que o próprio trauma ou a doença. A administração de grande quantidade de cortisol geralmente pode bloquear essa inflamação ou, até mesmo, reverter seus efeitos, uma vez iniciada. Antes de tentar explicar o modo como o cortisol bloqueia a inflamação, vamos revisar os estágios básicos do processo inflamatório, discutidos, em mais detalhes, no Capítulo 33.

A inflamação tem cinco estágios principais: (1) a liberação pelas células de tecidos lesados de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório, histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas e leucotrienos; (2) aumento do fluxo sanguíneo na área inflamada, causado por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, que é chamado de *eritema*; (3) o extravasamento de grande quantidade de plasma quase puro dos capilares para as áreas lesadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar, seguido pela coagulação do líquido tecidual, provocando assim *edema não deprimível*; (4) a infiltração da área por leucócitos; e (5) após dias ou semanas, o crescimento de tecido fibroso que frequentemente contribui para o processo regenerativo.

Quando uma grande quantidade de cortisol é secretada ou injetada na pessoa, ocorrem dois *efeitos anti-inflamatórios* básicos: (1) o bloqueio dos estágios iniciais do processo inflamatório, antes mesmo do início da inflamação ou (2) se a inflamação já se iniciou, a rápida resolução da inflamação e o aumento da velocidade da regeneração. Esses efeitos serão explicados a seguir.

**O Cortisol Impede o Desenvolvimento da Inflamação por Estabilizar os Lisossomos e por Outros Efeitos.** O cortisol apresenta os seguintes efeitos na prevenção da inflamação:

1. *O cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos.* Esse é um dos mais importantes efeitos anti-inflamatórios porque torna muito mais difícil a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Portanto, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas por células lesadas que provocam inflamação, principalmente armazenadas nos lisossomos, é liberada em quantidades muito reduzidas.
2. *O cortisol reduz a permeabilidade dos capilares*, provavelmente, como efeito secundário da redução da liberação de enzimas proteolíticas. Isso impede a perda de plasma para os tecidos.
3. *O cortisol reduz a migração de leucócitos para a área inflamada e a fagocitose das células lesadas.* Esses efeitos resultam provavelmente do fato de o cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos que aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.
4. *O cortisol suprime o sistema imune, reduzindo acentuadamente a reprodução de linfócitos.* Os linfócitos T são especificamente suprimidos. Por sua vez, a menor quantidade de células T e anticorpos na área inflamada reduz as reações teciduais que promoveriam o processo inflamatório.
5. *O cortisol atenua a febre, principalmente por reduzir a liberação de interleucina-1 a partir dos leucócitos*, que é um dos principais estimuladores do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura, por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Assim, o cortisol apresenta efeito praticamente global na redução de todos os aspectos do processo inflamatório. Não está claro quanto dessa redução resulta do simples efeito do cortisol na estabilização das membranas lisossomais e celulares, e quanto resulta da redução da formação de prostaglandinas e leucotrienos, a partir de ácido araquidônico, nas membranas das células lesadas e de outros efeitos.

**O Cortisol Provoca a Resolução da Inflamação.** Até mesmo depois do estabelecimento completo da inflamação, a administração de cortisol pode, frequentemente, reduzi-la dentro de horas ou de alguns dias. O efeito imediato é o bloqueio da maior parte dos fatores que promovem a inflamação. Além disso, ocorre aumento da regeneração. Isso, com muita probabilidade, resulta dos mesmos essencialmente indefinidos, fatores que permitem que o organismo resista a muitos outros tipos de estresse físico quando grande quantidade de cortisol é secretada. Talvez, isso resulte da mobilização de aminoácidos e de seu uso para reparar os tecidos lesados; talvez se deva ao estímulo da gliconeogênese que disponibiliza maior quantidade de glicose nos sistemas metabólicos essenciais; talvez resulte da maior disponibilidade de ácidos graxos para a produção de energia celular; ou talvez dependa de algum efeito do cortisol sobre a inativação ou remoção de produtos inflamatórios.

Independentemente dos mecanismos precisos pelos quais o efeito anti-inflamatório ocorre, o cortisol desempenha papel importante no combate a certos tipos de doenças, tais como artrite reumatoide, febre reumática e glomerulonefrite aguda. Todas essas doenças se caracterizam por intensa inflamação local e os efeitos danosos sobre o organismo são causados, principalmente, pela própria inflamação e não por outros aspectos da doença.

Entretanto, isso é mera suposição. Essas hipóteses são corroboradas apenas pelo fato de que o cortisol, em geral, não mobiliza as proteínas funcionais básicas das células, tais como as proteínas musculares contráteis e as proteínas de neurônios, até que praticamente todas as demais proteínas tenham sido liberadas. Esse efeito preferencial do cortisol sobre a mobilização das proteínas lábeis poderia disponibilizar aminoácidos para as células que precisam sintetizar substâncias necessárias à vida.

## Efeitos Anti-inflamatórios dos Altos Níveis de Cortisol

Quando os tecidos são lesados por trauma, infecção bacteriana ou outros fatores, quase sempre ficam "inflamados". Em algumas condições, tais como na artrite reumatoide, a inflamação é mais lesiva que o próprio trauma ou a doença. A administração de grande quantidade de cortisol geralmente pode bloquear essa inflamação ou, até mesmo, reverter seus efeitos, uma vez iniciada. Antes de tentar explicar o modo como o cortisol bloqueia a inflamação, vamos revisar os estágios básicos do processo inflamatório, discutidos, em mais detalhes, no Capítulo 33.

A inflamação tem cinco estágios principais: (1) a liberação pelas células de tecidos lesados de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório, histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas e leucotrienos; (2) aumento do fluxo sanguíneo na área inflamada, causado por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, que é chamado de *eritema*; (3) o extravasamento de grande quantidade de plasma quase puro dos capilares para as áreas lesadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar, seguido pela coagulação do líquido tecidual, provocando assim *edema não deprimível*; (4) a infiltração da área por leucócitos; e (5) após dias ou semanas, o crescimento de tecido fibroso que frequentemente contribui para o processo regenerativo.

Quando uma grande quantidade de cortisol é secretada ou injetada na pessoa, ocorrem dois *efeitos anti-inflamatórios* básicos: (1) o bloqueio dos estágios iniciais do processo inflamatório, antes mesmo do início da inflamação ou (2) se a inflamação já se iniciou, a rápida resolução da inflamação e o aumento da velocidade da regeneração. Esses efeitos serão explicados a seguir.

**O Cortisol Impede o Desenvolvimento da Inflamação por Estabilizar os Lisossomos e por Outros Efeitos.** O cortisol apresenta os seguintes efeitos na prevenção da inflamação:

1. *O cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos.* Esse é um dos mais importantes efeitos anti-inflamatórios porque torna muito mais difícil a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Portanto, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas por células lesadas que provocam inflamação, principalmente armazenadas nos lisossomos, é liberada em quantidades muito reduzidas.
2. *O cortisol reduz a permeabilidade dos capilares*, provavelmente, como efeito secundário da redução da liberação de enzimas proteolíticas. Isso impede a perda de plasma para os tecidos.
3. *O cortisol reduz a migração de leucócitos para a área inflamada e a fagocitose das células lesadas.* Esses efeitos resultam provavelmente do fato de o cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos que aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.
4. *O cortisol suprime o sistema imune, reduzindo acentuadamente a reprodução de linfócitos.* Os linfócitos T são especificamente suprimidos. Por sua vez, a menor quantidade de células T e anticorpos na área inflamada reduz as reações teciduais que promoveriam o processo inflamatório.
5. *O cortisol atenua a febre, principalmente por reduzir a liberação de interleucina-1 a partir dos leucócitos*, que é um dos principais estimuladores do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura, por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Assim, o cortisol apresenta efeito praticamente global na redução de todos os aspectos do processo inflamatório. Não está claro quanto dessa redução resulta do simples efeito do cortisol na estabilização das membranas lisossomais e celulares, e quanto resulta da redução da formação de prostaglandinas e leucotrienos, a partir de ácido araquidônico, nas membranas das células lesadas e de outros efeitos.

**O Cortisol Provoca a Resolução da Inflamação.** Até mesmo depois do estabelecimento completo da inflamação, a administração de cortisol pode, frequentemente, reduzi-la dentro de horas ou de alguns dias. O efeito imediato é o bloqueio da maior parte dos fatores que promovem a inflamação. Além disso, ocorre aumento da regeneração. Isso, com muita probabilidade, resulta dos mesmos essencialmente indefinidos, fatores que permitem que o organismo resista a muitos outros tipos de estresse físico quando grande quantidade de cortisol é secretada. Talvez, isso resulte da mobilização de aminoácidos e de seu uso para reparar os tecidos lesados; talvez se deva ao estímulo da gliconeogênese que disponibiliza maior quantidade de glicose nos sistemas metabólicos essenciais; talvez resulte da maior disponibilidade de ácidos graxos para a produção de energia celular; ou talvez dependa de algum efeito do cortisol sobre a inativação ou remoção de produtos inflamatórios.

Independentemente dos mecanismos precisos pelos quais o efeito anti-inflamatório ocorre, o cortisol desempenha papel importante no combate a certos tipos de doenças, tais como artrite reumatoide, febre reumática e glomerulonefrite aguda. Todas essas doenças se caracterizam por intensa inflamação local e os efeitos danosos sobre o organismo são causados, principalmente, pela própria inflamação e não por outros aspectos da doença.

Entretanto, isso é mera suposição. Essas hipóteses são corroboradas apenas pelo fato de que o cortisol, em geral, não mobiliza as proteínas funcionais básicas das células, tais como as proteínas musculares contráteis e as proteínas de neurônios, até que praticamente todas as demais proteínas tenham sido liberadas. Esse efeito preferencial do cortisol sobre a mobilização das proteínas lábeis poderia disponibilizar aminoácidos para as células que precisam sintetizar substâncias necessárias à vida.

## Efeitos Anti-inflamatórios dos Altos Níveis de Cortisol

Quando os tecidos são lesados por trauma, infecção bacteriana ou outros fatores, quase sempre ficam "inflamados". Em algumas condições, tais como na artrite reumatoide, a inflamação é mais lesiva que o próprio trauma ou a doença. A administração de grande quantidade de cortisol geralmente pode bloquear essa inflamação ou, até mesmo, reverter seus efeitos, uma vez iniciada. Antes de tentar explicar o modo como o cortisol bloqueia a inflamação, vamos revisar os estágios básicos do processo inflamatório, discutidos, em mais detalhes, no Capítulo 33.

A inflamação tem cinco estágios principais: (1) a liberação pelas células de tecidos lesados de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório, histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas e leucotrienos; (2) aumento do fluxo sanguíneo na área inflamada, causado por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, que é chamado de *eritema*; (3) o extravasamento de grande quantidade de plasma quase puro dos capilares para as áreas lesadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar, seguido pela coagulação do líquido tecidual, provocando assim *edema não deprimível*; (4) a infiltração da área por leucócitos; e (5) após dias ou semanas, o crescimento de tecido fibroso que frequentemente contribui para o processo regenerativo.

Quando uma grande quantidade de cortisol é secretada ou injetada na pessoa, ocorrem dois *efeitos anti-inflamatórios* básicos: (1) o bloqueio dos estágios iniciais do processo inflamatório, antes mesmo do início da inflamação ou (2) se a inflamação já se iniciou, a rápida resolução da inflamação e o aumento da velocidade da regeneração. Esses efeitos serão explicados a seguir.

**O Cortisol Impede o Desenvolvimento da Inflamação por Estabilizar os Lisossomos e por Outros Efeitos.** O cortisol apresenta os seguintes efeitos na prevenção da inflamação:

1. *O cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos.* Esse é um dos mais importantes efeitos anti-inflamatórios porque torna muito mais difícil a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Portanto, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas por células lesadas que provocam inflamação, principalmente armazenadas nos lisossomos, é liberada em quantidades muito reduzidas.
2. *O cortisol reduz a permeabilidade dos capilares*, provavelmente, como efeito secundário da redução da liberação de enzimas proteolíticas. Isso impede a perda de plasma para os tecidos.
3. *O cortisol reduz a migração de leucócitos para a área inflamada e a fagocitose das células lesadas.* Esses efeitos resultam provavelmente do fato de o cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos que aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.
4. *O cortisol suprime o sistema imune, reduzindo acentuadamente a reprodução de linfócitos.* Os linfócitos T são especificamente suprimidos. Por sua vez, a menor quantidade de células T e anticorpos na área inflamada reduz as reações teciduais que promoveriam o processo inflamatório.
5. *O cortisol atenua a febre, principalmente por reduzir a liberação de interleucina-1 a partir dos leucócitos*, que é um dos principais estimuladores do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura, por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Assim, o cortisol apresenta efeito praticamente global na redução de todos os aspectos do processo inflamatório. Não está claro quanto dessa redução resulta do simples efeito do cortisol na estabilização das membranas lisossomais e celulares, e quanto resulta da redução da formação de prostaglandinas e leucotrienos, a partir de ácido araquidônico, nas membranas das células lesadas e de outros efeitos.

**O Cortisol Provoca a Resolução da Inflamação.** Até mesmo depois do estabelecimento completo da inflamação, a administração de cortisol pode, frequentemente, reduzi-la dentro de horas ou de alguns dias. O efeito imediato é o bloqueio da maior parte dos fatores que promovem a inflamação. Além disso, ocorre aumento da regeneração. Isso, com muita probabilidade, resulta dos mesmos essencialmente indefinidos, fatores que permitem que o organismo resista a muitos outros tipos de estresse físico quando grande quantidade de cortisol é secretada. Talvez, isso resulte da mobilização de aminoácidos e de seu uso para reparar os tecidos lesados; talvez se deva ao estímulo da gliconeogênese que disponibiliza maior quantidade de glicose nos sistemas metabólicos essenciais; talvez resulte da maior disponibilidade de ácidos graxos para a produção de energia celular; ou talvez dependa de algum efeito do cortisol sobre a inativação ou remoção de produtos inflamatórios.

Independentemente dos mecanismos precisos pelos quais o efeito anti-inflamatório ocorre, o cortisol desempenha papel importante no combate a certos tipos de doenças, tais como artrite reumatoide, febre reumática e glomerulonefrite aguda. Todas essas doenças se caracterizam por intensa inflamação local e os efeitos danosos sobre o organismo são causados, principalmente, pela própria inflamação e não por outros aspectos da doença.

Entretanto, isso é mera suposição. Essas hipóteses são corroboradas apenas pelo fato de que o cortisol, em geral, não mobiliza as proteínas funcionais básicas das células, tais como as proteínas musculares contráteis e as proteínas de neurônios, até que praticamente todas as demais proteínas tenham sido liberadas. Esse efeito preferencial do cortisol sobre a mobilização das proteínas lábeis poderia disponibilizar aminoácidos para as células que precisam sintetizar substâncias necessárias à vida.

## Efeitos Anti-inflamatórios dos Altos Níveis de Cortisol

Quando os tecidos são lesados por trauma, infecção bacteriana ou outros fatores, quase sempre ficam "inflamados". Em algumas condições, tais como na artrite reumatoide, a inflamação é mais lesiva que o próprio trauma ou a doença. A administração de grande quantidade de cortisol geralmente pode bloquear essa inflamação ou, até mesmo, reverter seus efeitos, uma vez iniciada. Antes de tentar explicar o modo como o cortisol bloqueia a inflamação, vamos revisar os estágios básicos do processo inflamatório, discutidos, em mais detalhes, no Capítulo 33.

A inflamação tem cinco estágios principais: (1) a liberação pelas células de tecidos lesados de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório, histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas e leucotrienos; (2) aumento do fluxo sanguíneo na área inflamada, causado por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, que é chamado de *eritema*; (3) o extravasamento de grande quantidade de plasma quase puro dos capilares para as áreas lesadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar, seguido pela coagulação do líquido tecidual, provocando assim *edema não deprimível*; (4) a infiltração da área por leucócitos; e (5) após dias ou semanas, o crescimento de tecido fibroso que frequentemente contribui para o processo regenerativo.

Quando uma grande quantidade de cortisol é secretada ou injetada na pessoa, ocorrem dois *efeitos anti-inflamatórios* básicos: (1) o bloqueio dos estágios iniciais do processo inflamatório, antes mesmo do início da inflamação ou (2) se a inflamação já se iniciou, a rápida resolução da inflamação e o aumento da velocidade da regeneração. Esses efeitos serão explicados a seguir.

**O Cortisol Impede o Desenvolvimento da Inflamação por Estabilizar os Lisossomos e por Outros Efeitos.** O cortisol apresenta os seguintes efeitos na prevenção da inflamação:

1. *O cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos.* Esse é um dos mais importantes efeitos anti-inflamatórios porque torna muito mais difícil a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Portanto, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas por células lesadas que provocam inflamação, principalmente armazenadas nos lisossomos, é liberada em quantidades muito reduzidas.
2. *O cortisol reduz a permeabilidade dos capilares*, provavelmente, como efeito secundário da redução da liberação de enzimas proteolíticas. Isso impede a perda de plasma para os tecidos.
3. *O cortisol reduz a migração de leucócitos para a área inflamada e a fagocitose das células lesadas.* Esses efeitos resultam provavelmente do fato de o cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos que aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.
4. *O cortisol suprime o sistema imune, reduzindo acentuadamente a reprodução de linfócitos.* Os linfócitos T são especificamente suprimidos. Por sua vez, a menor quantidade de células T e anticorpos na área inflamada reduz as reações teciduais que promoveriam o processo inflamatório.
5. *O cortisol atenua a febre, principalmente por reduzir a liberação de interleucina-1 a partir dos leucócitos*, que é um dos principais estimuladores do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura, por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Assim, o cortisol apresenta efeito praticamente global na redução de todos os aspectos do processo inflamatório. Não está claro quanto dessa redução resulta do simples efeito do cortisol na estabilização das membranas lisossomais e celulares, e quanto resulta da redução da formação de prostaglandinas e leucotrienos, a partir de ácido araquidônico, nas membranas das células lesadas e de outros efeitos.

**O Cortisol Provoca a Resolução da Inflamação.** Até mesmo depois do estabelecimento completo da inflamação, a administração de cortisol pode, frequentemente, reduzi-la dentro de horas ou de alguns dias. O efeito imediato é o bloqueio da maior parte dos fatores que promovem a inflamação. Além disso, ocorre aumento da regeneração. Isso, com muita probabilidade, resulta dos mesmos essencialmente indefinidos, fatores que permitem que o organismo resista a muitos outros tipos de estresse físico quando grande quantidade de cortisol é secretada. Talvez, isso resulte da mobilização de aminoácidos e de seu uso para reparar os tecidos lesados; talvez se deva ao estímulo da gliconeogênese que disponibiliza maior quantidade de glicose nos sistemas metabólicos essenciais; talvez resulte da maior disponibilidade de ácidos graxos para a produção de energia celular; ou talvez dependa de algum efeito do cortisol sobre a inativação ou remoção de produtos inflamatórios.

Independentemente dos mecanismos precisos pelos quais o efeito anti-inflamatório ocorre, o cortisol desempenha papel importante no combate a certos tipos de doenças, tais como artrite reumatoide, febre reumática e glomerulonefrite aguda. Todas essas doenças se caracterizam por intensa inflamação local e os efeitos danosos sobre o organismo são causados, principalmente, pela própria inflamação e não por outros aspectos da doença.

Entretanto, isso é mera suposição. Essas hipóteses são corroboradas apenas pelo fato de que o cortisol, em geral, não mobiliza as proteínas funcionais básicas das células, tais como as proteínas musculares contráteis e as proteínas de neurônios, até que praticamente todas as demais proteínas tenham sido liberadas. Esse efeito preferencial do cortisol sobre a mobilização das proteínas lábeis poderia disponibilizar aminoácidos para as células que precisam sintetizar substâncias necessárias à vida.

### Efeitos Anti-inflamatórios dos Altos Níveis de Cortisol

Quando os tecidos são lesados por trauma, infecção bacteriana ou outros fatores, quase sempre ficam "inflamados". Em algumas condições, tais como na artrite reumatoide, a inflamação é mais lesiva que o próprio trauma ou a doença. A administração de grande quantidade de cortisol geralmente pode bloquear essa inflamação ou, até mesmo, reverter seus efeitos, uma vez iniciada. Antes de tentar explicar o modo como o cortisol bloqueia a inflamação, vamos revisar os estágios básicos do processo inflamatório, discutidos, em mais detalhes, no Capítulo 33.

A inflamação tem cinco estágios principais: (1) a liberação pelas células de tecidos lesados de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório, histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas e leucotrienos; (2) aumento do fluxo sanguíneo na área inflamada, causado por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, que é chamado de *eritema*; (3) o extravasamento de grande quantidade de plasma quase puro dos capilares para as áreas lesadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar, seguido pela coagulação do líquido tecidual, provocando assim *edema não deprimível*; (4) a infiltração da área por leucócitos; e (5) após dias ou semanas, o crescimento de tecido fibroso que frequentemente contribui para o processo regenerativo.

Quando uma grande quantidade de cortisol é secretada ou injetada na pessoa, ocorrem dois *efeitos anti-inflamatórios* básicos: (1) o bloqueio dos estágios iniciais do processo inflamatório, antes mesmo do início da inflamação ou (2) se a inflamação já se iniciou, a rápida resolução da inflamação e o aumento da velocidade da regeneração. Esses efeitos serão explicados a seguir.

**O Cortisol Impede o Desenvolvimento da Inflamação por Estabilizar os Lisossomos e por Outros Efeitos.** O cortisol apresenta os seguintes efeitos na prevenção da inflamação:

1. *O cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos.* Esse é um dos mais importantes efeitos anti-inflamatórios porque torna muito mais difícil a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Portanto, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas por células lesadas que provocam inflamação, principalmente armazenadas nos lisossomos, é liberada em quantidades muito reduzidas.
2. *O cortisol reduz a permeabilidade dos capilares*, provavelmente, como efeito secundário da redução da liberação de enzimas proteolíticas. Isso impede a perda de plasma para os tecidos.
3. *O cortisol reduz a migração de leucócitos para a área inflamada e a fagocitose das células lesadas.* Esses efeitos resultam provavelmente do fato de o cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos que aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.
4. *O cortisol suprime o sistema imune, reduzindo acentuadamente a reprodução de linfócitos.* Os linfócitos T são especificamente suprimidos. Por sua vez, a menor quantidade de células T e anticorpos na área inflamada reduz as reações teciduais que promoveriam o processo inflamatório.
5. *O cortisol atenua a febre, principalmente por reduzir a liberação de interleucina-1 a partir dos leucócitos*, que é um dos principais estimuladores do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura, por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Assim, o cortisol apresenta efeito praticamente global na redução de todos os aspectos do processo inflamatório. Não está claro quanto dessa redução resulta do simples efeito do cortisol na estabilização das membranas lisossomais e celulares, e quanto resulta da redução da formação de prostaglandinas e leucotrienos, a partir de ácido araquidônico, nas membranas das células lesadas e de outros efeitos.

**O Cortisol Provoca a Resolução da Inflamação.** Até mesmo depois do estabelecimento completo da inflamação, a administração de cortisol pode, frequentemente, reduzi-la dentro de horas ou de alguns dias. O efeito imediato é o bloqueio da maior parte dos fatores que promovem a inflamação. Além disso, ocorre aumento da regeneração. Isso, com muita probabilidade, resulta dos mesmos essencialmente indefinidos, fatores que permitem que o organismo resista a muitos outros tipos de estresse físico quando grande quantidade de cortisol é secretada. Talvez, isso resulte da mobilização de aminoácidos e de seu uso para reparar os tecidos lesados; talvez se deva ao estímulo da gliconeogênese que disponibiliza maior quantidade de glicose nos sistemas metabólicos essenciais; talvez resulte da maior disponibilidade de ácidos graxos para a produção de energia celular; ou talvez dependa de algum efeito do cortisol sobre a inativação ou remoção de produtos inflamatórios.

Independentemente dos mecanismos precisos pelos quais o efeito anti-inflamatório ocorre, o cortisol desempenha papel importante no combate a certos tipos de doenças, tais como artrite reumatoide, febre reumática e glomerulonefrite aguda. Todas essas doenças se caracterizam por intensa inflamação local e os efeitos danosos sobre o organismo são causados, principalmente, pela própria inflamação e não por outros aspectos da doença.

Entretanto, isso é mera suposição. Essas hipóteses são corroboradas apenas pelo fato de que o cortisol, em geral, não mobiliza as proteínas funcionais básicas das células, tais como as proteínas musculares contráteis e as proteínas de neurônios, até que praticamente todas as demais proteínas tenham sido liberadas. Esse efeito preferencial do cortisol sobre a mobilização das proteínas lábeis poderia disponibilizar aminoácidos para as células que precisam sintetizar substâncias necessárias à vida.

## Efeitos Anti-inflamatórios dos Altos Níveis de Cortisol

Quando os tecidos são lesados por trauma, infecção bacteriana ou outros fatores, quase sempre ficam "inflamados". Em algumas condições, tais como na artrite reumatoide, a inflamação é mais lesiva que o próprio trauma ou a doença. A administração de grande quantidade de cortisol geralmente pode bloquear essa inflamação ou, até mesmo, reverter seus efeitos, uma vez iniciada. Antes de tentar explicar o modo como o cortisol bloqueia a inflamação, vamos revisar os estágios básicos do processo inflamatório, discutidos, em mais detalhes, no Capítulo 33.

A inflamação tem cinco estágios principais: (1) a liberação pelas células de tecidos lesados de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório, histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas e leucotrienos; (2) aumento do fluxo sanguíneo na área inflamada, causado por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, que é chamado de *eritema*; (3) o extravasamento de grande quantidade de plasma quase puro dos capilares para as áreas lesadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar, seguido pela coagulação do líquido tecidual, provocando assim *edema não deprimível*; (4) a infiltração da área por leucócitos; e (5) após dias ou semanas, o crescimento de tecido fibroso que frequentemente contribui para o processo regenerativo.

Quando uma grande quantidade de cortisol é secretada ou injetada na pessoa, ocorrem dois *efeitos anti-inflamatórios* básicos: (1) o bloqueio dos estágios iniciais do processo inflamatório, antes mesmo do início da inflamação ou (2) se a inflamação já se iniciou, a rápida resolução da inflamação e o aumento da velocidade da regeneração. Esses efeitos serão explicados a seguir.

**O Cortisol Impede o Desenvolvimento da Inflamação por Estabilizar os Lisossomos e por Outros Efeitos.** O cortisol apresenta os seguintes efeitos na prevenção da inflamação:

1. *O cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos.* Esse é um dos mais importantes efeitos anti-inflamatórios porque torna muito mais difícil a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Portanto, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas por células lesadas que provocam inflamação, principalmente armazenadas nos lisossomos, é liberada em quantidades muito reduzidas.
2. *O cortisol reduz a permeabilidade dos capilares*, provavelmente, como efeito secundário da redução da liberação de enzimas proteolíticas. Isso impede a perda de plasma para os tecidos.
3. *O cortisol reduz a migração de leucócitos para a área inflamada e a fagocitose das células lesadas.* Esses efeitos resultam provavelmente do fato de o cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos que aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.
4. *O cortisol suprime o sistema imune, reduzindo acentuadamente a reprodução de linfócitos.* Os linfócitos T são especificamente suprimidos. Por sua vez, a menor quantidade de células T e anticorpos na área inflamada reduz as reações teciduais que promoveriam o processo inflamatório.
5. *O cortisol atenua a febre, principalmente por reduzir a liberação de interleucina-1 a partir dos leucócitos*, que é um dos principais estimuladores do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura, por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Assim, o cortisol apresenta efeito praticamente global na redução de todos os aspectos do processo inflamatório. Não está claro quanto dessa redução resulta do simples efeito do cortisol na estabilização das membranas lisossomais e celulares, e quanto resulta da redução da formação de prostaglandinas e leucotrienos, a partir de ácido araquidônico, nas membranas das células lesadas e de outros efeitos.

**O Cortisol Provoca a Resolução da Inflamação.** Até mesmo depois do estabelecimento completo da inflamação, a administração de cortisol pode, frequentemente, reduzi-la dentro de horas ou de alguns dias. O efeito imediato é o bloqueio da maior parte dos fatores que promovem a inflamação. Além disso, ocorre aumento da regeneração. Isso, com muita probabilidade, resulta dos mesmos essencialmente indefinidos, fatores que permitem que o organismo resista a muitos outros tipos de estresse físico quando grande quantidade de cortisol é secretada. Talvez, isso resulte da mobilização de aminoácidos e de seu uso para reparar os tecidos lesados; talvez se deva ao estímulo da gliconeogênese que disponibiliza maior quantidade de glicose nos sistemas metabólicos essenciais; talvez resulte da maior disponibilidade de ácidos graxos para a produção de energia celular; ou talvez dependa de algum efeito do cortisol sobre a inativação ou remoção de produtos inflamatórios.

Independentemente dos mecanismos precisos pelos quais o efeito anti-inflamatório ocorre, o cortisol desempenha papel importante no combate a certos tipos de doenças, tais como artrite reumatoide, febre reumática e glomerulonefrite aguda. Todas essas doenças se caracterizam por intensa inflamação local e os efeitos danosos sobre o organismo são causados, principalmente, pela própria inflamação e não por outros aspectos da doença.

## Referências

Adcock IM, Barnes PJ: Molecular mechanisms of corticosteroid resistance, *Chest* 134:394, 2008.

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement, *J Clin Endocrinol Metab* 93:2454, 2008.

Boldyreff B, Wehling M: Aldosterone: refreshing a slow hormone by swift action, *News Physiol Sci* 19:97, 2004.

Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency, *N Engl J Med* 360:2328, 2009.

Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*. 94:3121, 2009.

Boscaro M, Barzon L, Fallo F, et al: Cushing's syndrome, *Lancet* 357:783, 2001.

de Paula RB, da Silva AA, Hall JE: Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration, *Hypertension* 43:41, 2004.

Fuller PJ, Young MJ: Mechanisms of mineralocorticoid action, *Hypertension* 46:1227, 2005.

Funder JW: Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor, *Hypertension* 53:286, 2009.

Funder JW: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects, *Endocrinology* 147:5564, 2006.

Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape", *Hypertension* 6:I183, 1984.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al: *Williams Textbook of Endocrinology*, ed 10, Philadelphia, 2003, WB Saunders Co.

Levin ER: Rapid signaling by steroid receptors, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295:R1425, 2008.

Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M, et al: Nongenomic steroid action: Controversies, questions, and answers, *Physiol Rev* 83:965, 2003.

Oberleithner H: Unorthodox sites and modes of aldosterone action, *News Physiol Sci* 19:51, 2004.

O'shaughnessy KM, Karet FE: Salt handling and hypertension, *J Clin Invest* 113:1075, 2004.

Pippal JB, Fuller PJ: Structure-function relationships in the mineralocorticoid receptor, *J Mol Endocrinol* 41:405, 2008.

Raff H: Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 94:3647, 2009.

Rickard AJ, Young MJ: Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease, *J Mol Endocrinol* 42:449, 2009.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways, *Physiol Rev* 84:489, 2004.

Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia, *N Engl J Med* 349:776, 2003.

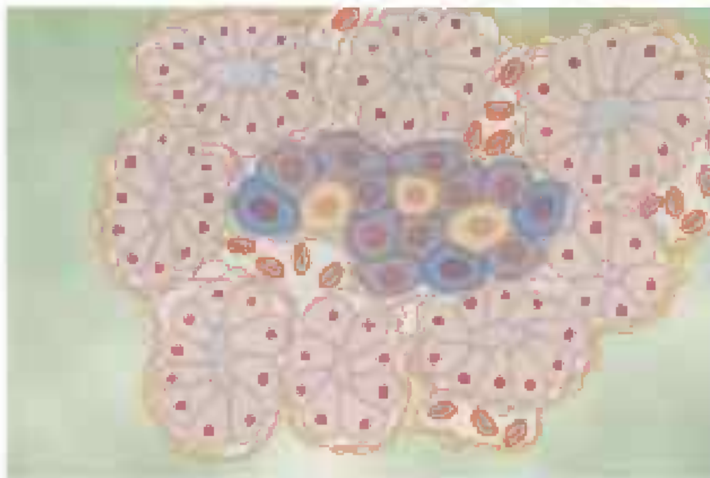
Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M: Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension, *Ann Intern Med* 150:776, 2009.

Stockand JD: New ideas about aldosterone signaling in epithelia, *Am J Physiol Renal Physiol* 282:F559, 2002.

Vinson GP: The adrenal cortex and life, *Mol Cell Endocrinol* 300:2, 2009.

CAPÍTULO 78

# Insulina, Glucagon e *Diabetes Mellitus*



O pâncreas, além de suas funções digestivas, secreta dois hormônios importantes, *insulina* e *glucagon*, cruciais para a regulação normal do metabolismo da glicose, dos lipídios e das proteínas. Apesar de o pâncreas secretar outros hormônios, tais como a *amilina*, *somatostatina* e o *polipeptídeo pancreático*, suas funções não estão tão bem fundamentadas. A principal finalidade deste capítulo é discutir os papéis fisiológicos da insulina e do glucagon e a fisiopatologia das doenças, especialmente do *diabetes mellitus*, causado por secreção ou atividade anormal desses hormônios.

**Anatomia e Fisiologia do Pâncreas.** O pâncreas é formado por dois tipos principais de tecidos, como mostrado na Figura 78-1: (1) os *ácinos*, que secretam o suco digestivo no duodeno e (2) as *ilhotas de Langherans*, que secretam insulina e glucagon diretamente no sangue. As secreções digestivas do pâncreas são discutidas no Capítulo 64.

O pâncreas humano tem entre 1 e 2 milhões de ilhotas de Langherans, medindo apenas cerca de 0,3 milímetro de diâmetro e que se organizam em torno de pequenos capilares, para os quais suas células secretam seus hormônios. As ilhotas contêm três tipos celulares principais, as células *alfa*, *beta* e *delta*, distinguidas entre si, devido às suas características morfológicas e de coloração.

As células beta, constituindo aproximadamente 60% de todas as células das ilhotas, são encontradas principalmente no centro de cada ilhota e secretam *insulina* e *amilina*, hormônio que é, com frequência, secretado em paralelo com a insulina, apesar de sua função ainda não estar bem esclarecida. As células alfa, cerca de 25% do total, secretam *glucagon*. E as células delta, aproximadamente 10% do total, secretam *somatostatina*. Além disso, pelo menos outro tipo celular, a *célula PP*, está presente em pequena quantidade nas ilhotas e secretam hormônio de função incerta, chamado de *polipeptídeo pancreático*.

As inter-relações estreitas entre esses tipos celulares nas ilhotas de Langherans possibilitam a comunicação intercelular e o controle direto da secreção de alguns dos hormônios por outros hormônios. Por exemplo, a insulina inibe a secreção de glucagon, a amilina inibe a secreção de insulina e a somatostatina inibe a secreção tanto da insulina como do glucagon.

## A Insulina e seus Efeitos Metabólicos

A insulina foi isolada pela primeira vez no pâncreas em 1922, por Banting e Best e praticamente da noite para o dia a perspectiva para o paciente portador de diabetes grave mudou de declínio rápido e morte para o de pessoa praticamente normal. Historicamente, a insulina foi associada a "açúcar no sangue", mas na verdade ela apresenta efeitos profundos no metabolismo dos carboidratos. Mesmo assim, são as anormalidades do metabolismo das gorduras que provocam condições tais como a acidose e arteriosclerose, as causas usuais de morte nos pacientes diabéticos. Além disso, nos pacientes portadores de diabetes prolongado, a redução da capacidade de sintetizar proteínas leva ao consumo dos tecidos, assim como a muitos distúrbios celulares funcionais. Consequentemente, é claro que a insulina afeta o metabolismo de lipídios e proteínas quase tanto como o metabolismo dos carboidratos.

### A Insulina É um Hormônio Associado à Abundância de Energia

À medida que discutirmos a insulina nas próximas poucas páginas, ficará aparente que a secreção de insulina está associada à abundância de energia, ou seja, quando existe

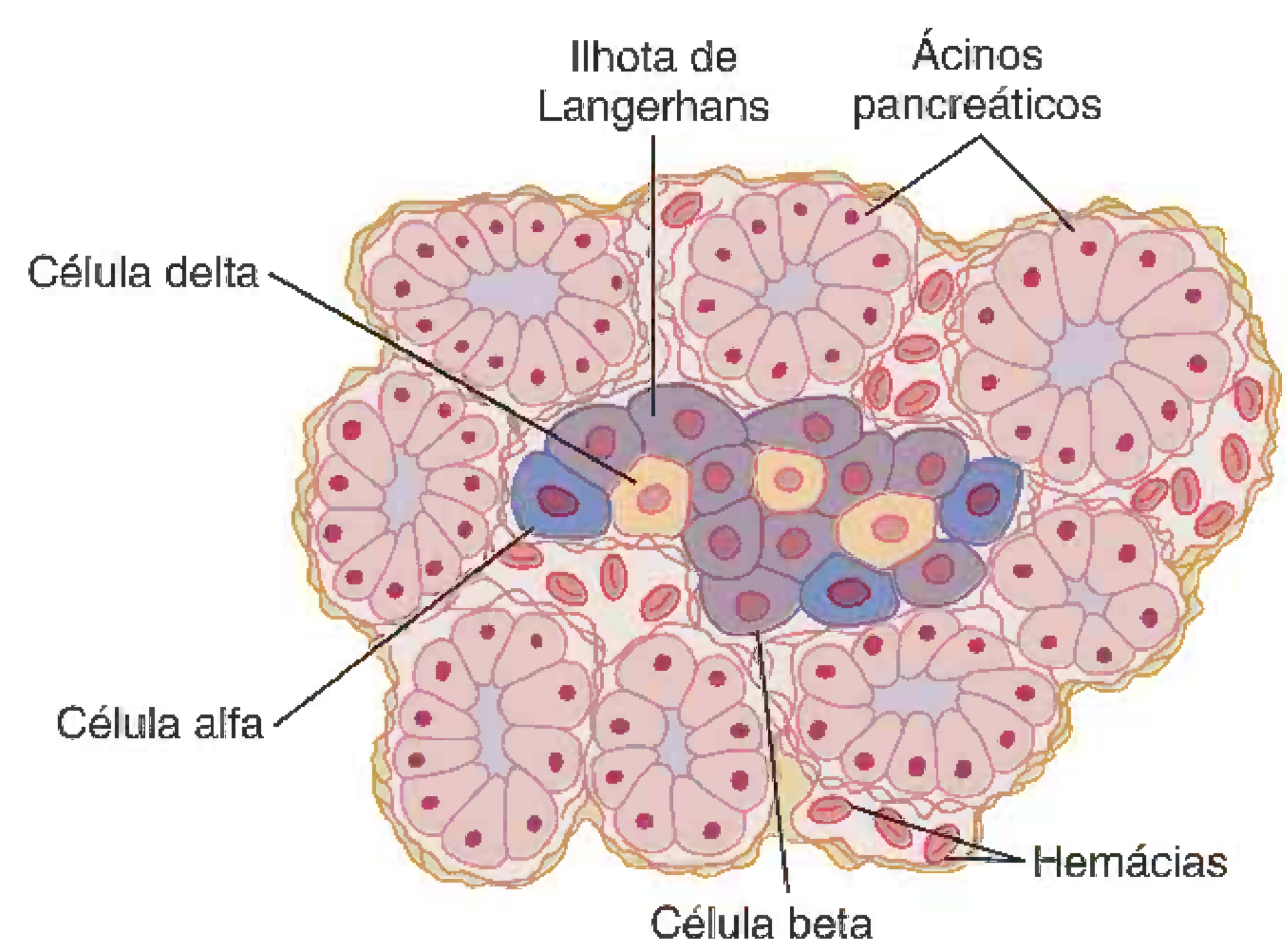



**Figura 78-1** Anatomia fisiológica de uma ilhota de Langherans no pâncreas.

grande abundância de alimentos muito energéticos na dieta, em especial quantidades excessivas de carboidratos, a secreção aumenta. Por sua vez, a insulina desempenha papel importante no armazenamento do excesso de energia. No caso de excesso de carboidratos, a insulina faz com que sejam armazenados sob a forma de glicogênio, principalmente no fígado e nos músculos. Além disso, todo o excesso de carboidrato que não pode ser armazenado sob a forma de glicogênio é convertido sob o estímulo da insulina, em gordura e armazenado no tecido adiposo. No caso das proteínas, a insulina exerce efeito direto na promoção da captação de aminoácidos pelas células e na sua conversão em proteína. Além disso, ela inibe o catabolismo das proteínas que já se encontram nas células.

## Química e Síntese da Insulina

A insulina é proteína pequena; a insulina humana tem peso molecular de 5.808. Ela é formada por duas cadeias de aminoácidos, como vemos na Figura 78-2, conectadas por meio de ligações dissulfeto. Quando as duas cadeias de aminoácidos se separam, a atividade funcional da molécula de insulina desaparece.

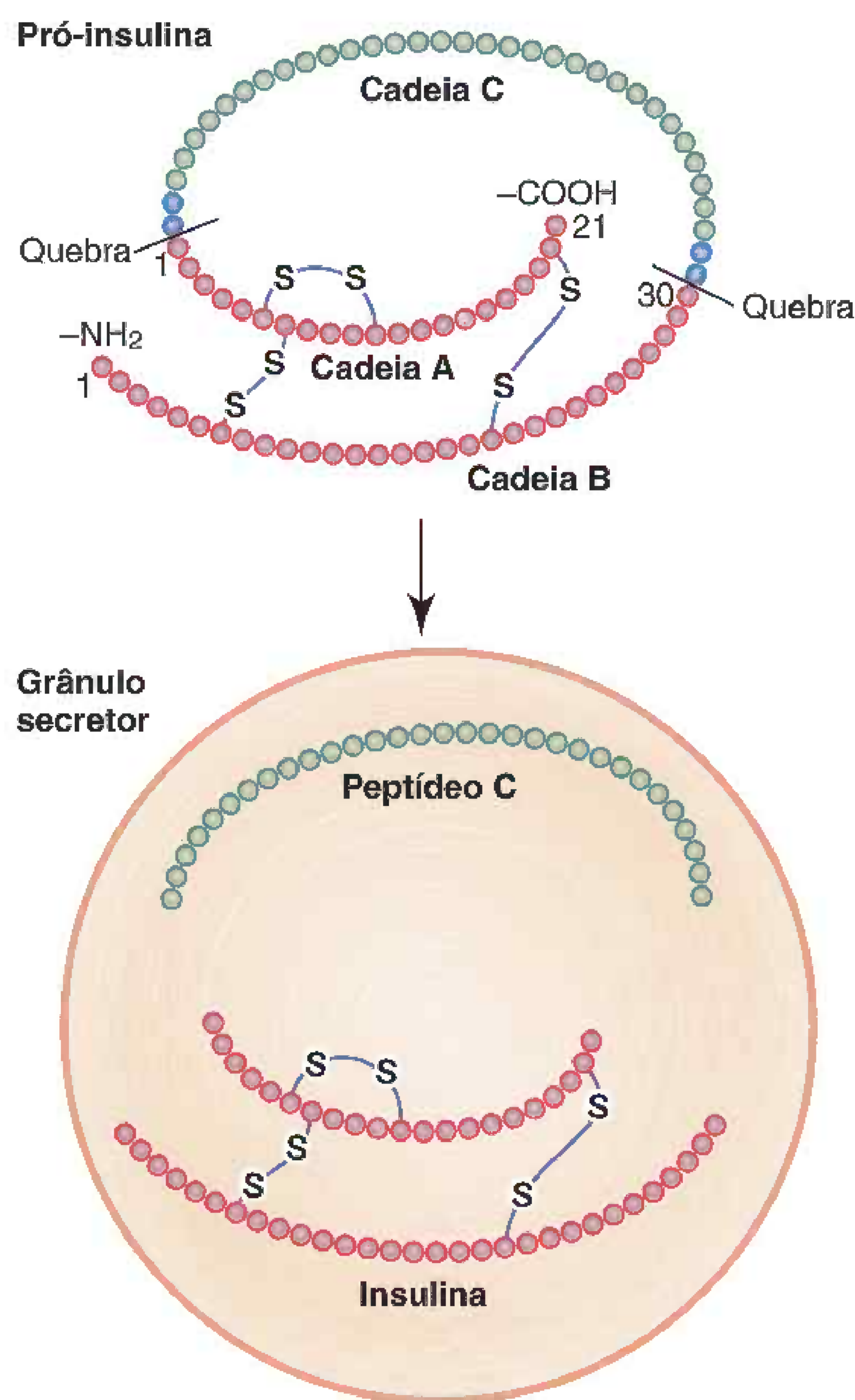



**Figura 78-2** Esquema da molécula de pró-insulina humana, que é quebrada no complexo de Golgi das células pancreáticas beta para formar o peptídeo conector (peptídeo C) e insulina, que é composta de cadeias A e B, conectadas por pontes de dissulfeto. O peptídeo C e a insulina são armazenados em grânulos e secretados em quantidades equimolares, juntamente com pequena quantidade de pró-insulina.

A insulina é sintetizada nas células beta pelo modo usual como as proteínas são sintetizadas, como explicado no Capítulo 3, começando com a tradução do RNAm da insulina por meio dos ribossomos ligados ao retículo endoplasmático para formar um *pré-pró-insulina*. Essa pré-pró-insulina inicial apresenta peso molecular em torno de 11.500, sendo então clivada no retículo endoplasmático, para formar a *pró-insulina* com peso molecular de aproximadamente 9.000, e consiste em três cadeias de peptídeos, A, B e C. A maior parte da pró-insulina é novamente clivada no aparelho de Golgi, para formar insulina composta pelas cadeias A e B, ligadas por ligações dissulfeto e peptídeo cadeia C, denominado *peptídeo conector* (*peptídeo C*). A insulina e o peptídeo C são revestidos nos grânulos secretores e secretados em quantidades equimolares. Aproximadamente 5% a 10% do produto final secretado se encontra ainda sob a forma de pró-insulina.

A pró-insulina e o peptídeo C não têm, virtualmente, atividade insulínica. Porém, o peptídeo C se liga à estrutura da membrana, mais provavelmente de receptor da membrana acoplado à proteína G e elicita ativação de, ao menos, dois sistemas enzimáticos, sódio-potássio ATPase e óxido nítrico sintetase endotelial. Apesar de ambas as enzimas terem múltiplas funções fisiológicas, a importância do peptídeo C na regulação dessas enzimas ainda é incerta.

A medida dos níveis de peptídeo C por radioimunoensaio pode ser usada nos pacientes diabéticos tratados com insulina para determinar quanto de sua insulina natural ainda está sendo produzida. Pacientes com diabetes do tipo I, incapazes de produzir insulina, têm normalmente níveis substancialmente diminuídos de peptídeo C.

Quando a insulina é secretada na corrente sanguínea, ela circula quase inteiramente como sua forma livre; sua meia-vida plasmática é de, aproximadamente, apenas 6 minutos, assim ela é, na sua maior parte, eliminada da circulação dentro de 10 a 15 minutos. Com exceção da porção da insulina que se liga aos receptores nas células-alvo, o restante é degradado pela enzima *insulinase*, em sua maior parte no fígado, e em menor quantidade nos rins e músculos e, menos ainda, na maioria dos outros tecidos. Essa rápida remoção do plasma é importante, porque às vezes, sua pronta desativação bem como sua ativação são fundamentais para o controle das funções da insulina.

## Ativação dos Receptores das Células-alvo pela Insulina e os Efeitos Celulares Resultantes

Para começar a exercer seus efeitos sobre as células-alvo, a insulina, em primeiro lugar, se liga e ativa receptor proteico de membrana, com peso molecular em torno de 300.000 (Fig. 78-3). É o receptor ativado que causa os efeitos subsequentes.

O receptor de insulina é a combinação de quatro subunidades que se mantêm unidas por meio de ligações dissulfeto: *duas subunidades alfa* que se situam inteiramente do lado externo da membrana celular e *duas*

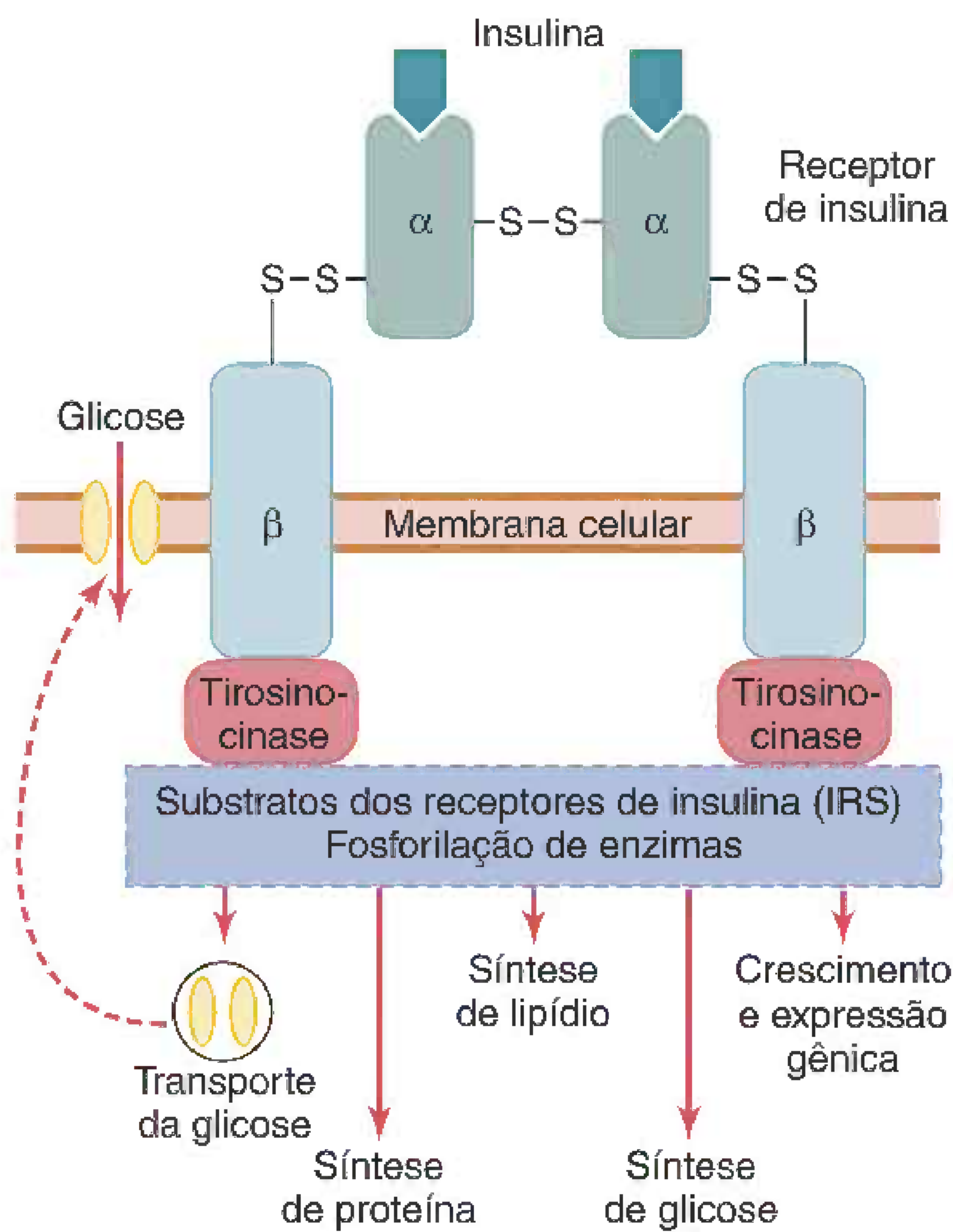



**Figura 78-3** Esquematização do receptor de insulina. A insulina se liga à subunidade α de seu receptor, o que provoca a autofosforilação do receptor da subunidade β, que por sua vez induz a atividade da tirosinocinase. A atividade da tirosinocinase do receptor inicia cascata de fosforilação celular que aumenta ou diminui a atividade das enzimas, incluindo os substratos dos receptores de insulina que medeiam os efeitos da insulina sobre a glicose, lipídios e metabolismo proteico. Por exemplo, os transportadores de glicose são translocados para a membrana celular, para facilitar a entrada da glicose na célula.

*subunidades beta* que penetram através da membrana, projetando-se no citoplasma celular. A insulina se acopla às subunidades alfa do lado externo da célula, mas devido às ligações com as subunidades beta, as porções das subunidades beta que se projetam para o interior da célula são autofosforiladas. Assim, o receptor de insulina é exemplo de *receptor ligado à enzima,* discutido no Capítulo 74. A autofosforilação das subunidades beta do receptor ativa uma *tirosinocinase* local, que por sua vez causa fosforilação de diversas outras enzimas intracelulares, inclusive do grupo chamado de *substratos do receptor de insulina (IRS).* Tipos diferentes de IRS (p. ex., IRS-1, IRS-2, IRS-3) são expressos nos diferentes tecidos. O efeito global é a ativação de algumas enzimas e, ao mesmo tempo, a inativação de outras. Dessa maneira, a insulina dirige a maquinaria metabólica intracelular, de modo a produzir os efeitos desejados sobre o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Os efeitos finais da estimulação da insulina são os seguintes:

1. Em segundos depois que a insulina se acopla a seus receptores de membranas, as membranas de cerca de 80% das células do organismo aumentam acentuadamente sua captação de glicose. Isso ocorre de modo especial nas células musculares e adiposas, mas *não é verdade para a maioria dos neurônios do encéfalo.* A glicose transportada para as células é imediatamente fosforilada e se transforma no substrato para todas as funções metabólicas usuais dos carboidratos. Acredita-se que o transporte aumentado da glicose resulte da translocação de múltiplas vesículas intracelulares para as membranas celulares: essas vesículas contêm múltiplas moléculas de proteínas transportadoras de glicose, que se acoplam à membrana celular e facilitam a captação da glicose para as células. Quando a insulina não está mais disponível, essas vesículas se separam da membrana celular em período de 3 a 5 minutos e retornam para o interior da célula para serem utilizadas repetidamente, conforme necessário.
2. A membrana celular fica mais permeável a muitos dos aminoácidos, a íons potássio e fosfato, levando a aumento do transporte dessas substâncias para a célula.
3. Efeitos mais lentos ocorrem durante os 10 a 15 minutos seguintes, para modificar os níveis de atividade de muitas das enzimas metabólicas intracelulares. Esses efeitos resultam, principalmente, da alteração do estado de fosforilação das enzimas.
4. Efeitos ainda mais lentos continuam a ocorrer horas e até mesmo dias depois. Eles resultam da variação da velocidade de tradução dos RNAs mensageiros nos ribossomos, para formar novas proteínas e de efeitos ainda mais lentos devido à variação da transcrição do DNA no núcleo celular. Dessa maneira, a insulina remodela muito da maquinaria enzimática celular para atingir seus objetivos metabólicos.

## Efeito da Insulina sobre o Metabolismo dos Carboidratos

Imediatamente após refeição rica em carboidratos, a glicose absorvida para o sangue causa secreção rápida de insulina, que é discutida em detalhes adiante, neste capítulo. A insulina, por sua vez, causa a pronta captação, armazenamento e utilização da glicose por quase todos os tecidos do organismo, mas em especial pelos músculos, pelo tecido adiposo e pelo fígado.

### A Insulina Promove Captação e Metabolismo da Glicose nos Músculos

Durante grande parte do dia o tecido muscular depende não somente da glicose como fonte de energia, mas também dos ácidos graxos. O principal motivo para isso consiste no fato de que a *membrana muscular em repouso* só é ligeiramente permeável à glicose, exceto quando a fibra muscular é estimulada pela insulina; entre as refeições, a quantidade de insulina secretada é insuficiente para promover a entrada de quantidades significativas de glicose nas células musculares.

Entretanto, sob duas condições os músculos utilizam grande quantidade de glicose. Uma delas é durante a realização de exercícios moderados ou intensos. Essa utilização da glicose não precisa de grande quantidade de

insulina porque as fibras musculares em exercício são mais permeáveis à glicose, mesmo na ausência de insulina, devido ao próprio processo da contração muscular.

A segunda condição para a utilização muscular de grande quantidade de glicose ocorre nas poucas horas seguintes à refeição. Nesse período, a concentração de glicose no sangue fica bastante elevada e o pâncreas está secretando grande quantidade de insulina. Essa insulina adicional provoca transporte rápido da glicose para as células musculares. Por isso, nesse período, a célula muscular utiliza a glicose preferencialmente aos ácidos graxos, como discutiremos adiante.

**Armazenamento de Glicogênio no Músculo.** Se os músculos não estiverem se exercitando depois da refeição e, ainda assim, a glicose for transportada abundantemente para as células musculares, então a maior parte da glicose é armazenada sob a forma de glicogênio muscular, em vez de ser utilizada como energia, até o limite de concentração de 2% a 3%. O glicogênio pode ser utilizado depois como energia pelo músculo. Ele é especialmente útil durante períodos curtos de uso energético extremo pelos músculos e, até mesmo, para fornecer o pico de energia anaeróbica durante alguns minutos, por meio da conversão glicolítica do glicogênio em ácido lático, o que pode ocorrer até mesmo na ausência de oxigênio.

**Efeito Quantitativo da Insulina para Auxiliar o Transporte de Glicose Através da Membrana da Célula Muscular.** O efeito quantitativo da insulina para facilitar o transporte de glicose através da membrana da célula muscular é demonstrado pelos resultados experimentais exibidos na Figura 78-4. A curva inferior rotulada como "controle" mostra a concentração de glicose livre medida na célula, demonstrando que a concentração de glicose permaneceu praticamente zero, apesar do aumento da concentração extracelular de glicose tão grande quanto 750 mg/100 mL. Em contraste, a curva rotulada de "insulina" demonstra que a concentração de glicose intracelular aumentou até 400 mg/100 mL, quando a insulina foi adicionada. Assim, fica claro que a insulina pode aumentar o transporte de glicose no músculo em repouso, pelo menos por 15 vezes.

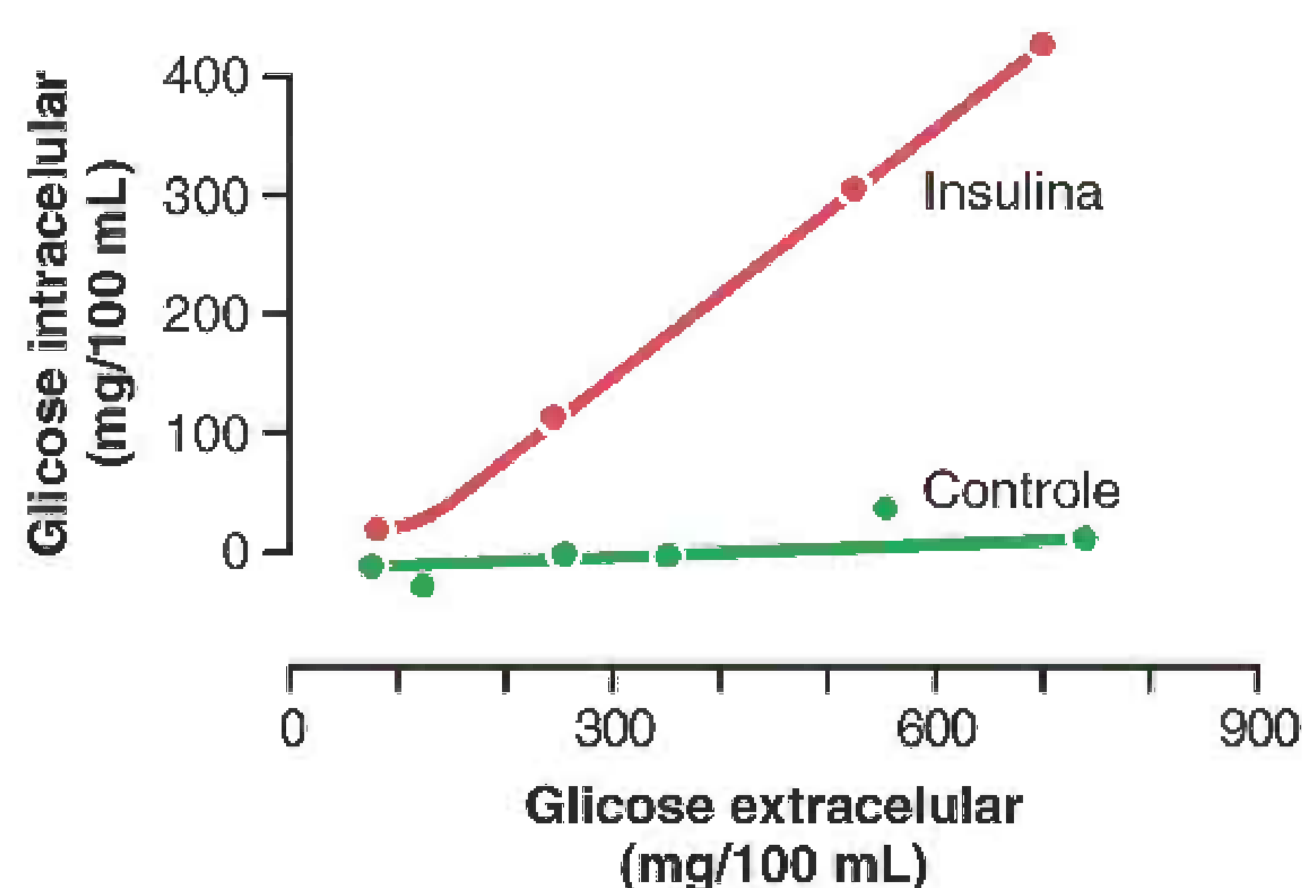



**Figura 78-4** Efeito da insulina no aumento da concentração de glicose nas células musculares. Note que na ausência de insulina (controle), a concentração intracelular de glicose permanece próxima do zero, apesar das elevadas concentrações extracelulares de glicose. (Dados de Eisenstein AB: The Biochemical Aspects of Hormone Action, Boston, Little, Brown, 1964.)

## A Insulina Promove a Captação, o Armazenamento e a Utilização da Glicose Hepática

Um dos mais importantes de todos os efeitos da insulina é o de fazer com que a maioria da glicose absorvida após refeição, seja armazenada quase imediatamente no fígado sob a forma de glicogênio. Então, entre as refeições, quando o alimento não está disponível e a concentração de glicose sanguínea começa a cair, a secreção de insulina diminui rapidamente e o glicogênio hepático é de novo convertido em glicose, que é liberada de volta ao sangue, para impedir que a concentração da glicose caia a níveis muito baixos.

O mecanismo pelo qual a insulina provoca a captação e o armazenamento da glicose no fígado inclui diversas etapas quase simultâneas:

1. A insulina *inativa a fosforilase hepática*, a principal enzima que leva à quebra do glicogênio hepático em glicose. Isso impede a clivagem do glicogênio armazenado nas células hepáticas.
2. A insulina causa *aumento da captação de glicose* do sangue pelas células hepáticas. Isso ocorre com o *aumento da atividade da enzima glicocinase*, uma das enzimas que provocam a fosforilação inicial da glicose, depois que ela se difunde pelas células hepáticas. Depois de fosforilada, a glicose é *temporariamente* retida nas células hepáticas porque a glicose fosforilada não pode se difundir de volta, através da membrana celular.
3. A insulina também aumenta as atividades das enzimas que promovem a síntese de glicogênio inclusive e, de modo especial, a *glicogênio sintase*, responsável pela polimerização das unidades de monossacarídeos, para formar as moléculas de glicogênio.

O efeito global de todas essas ações é o de aumentar a quantidade de glicogênio no fígado. O glicogênio pode aumentar até o total de, aproximadamente, 5% a 6% da massa hepática, o que equivale a quase 100 gramas de glicogênio armazenado em todo o fígado.

**A Glicose É Liberada do Fígado Entre as Refeições.** Quando o nível da glicose no sangue começa a abaixar entre as refeições, ocorrem diversos eventos que fazem com que o fígado libere glicose de volta para o sangue circulante:

1. A redução da glicose sanguínea faz com que o pâncreas reduza sua secreção da insulina.
2. A ausência de insulina, então, reverte todos os efeitos relacionados anteriormente para o armazenamento de glicogênio, interrompendo essencialmente a continuação da síntese de glicogênio no fígado e impedindo a captação adicional da glicose do sangue pelo fígado.
3. A ausência de insulina (junto com o aumento do glucagon, discutido adiante) ativa a enzima *fosforilase*, que causa a clivagem do glicogênio em *glicose fosfato*.

4. A enzima *glicose fosfatase*, inibida pela insulina, é então ativada pela ausência de insulina e faz com que o radical fosfato seja retirado da glicose; isso possibilita a difusão de glicose livre de volta para o sangue.

Assim, o fígado remove a glicose do sangue quando ela está presente em quantidade excessiva após refeição e a devolve para o sangue, quando a concentração da glicose sanguínea diminui entre as refeições. Em geral, cerca de 60% da glicose da refeição é armazenado dessa maneira no fígado e então, retorna posteriormente para a corrente sanguínea.

**A Insulina Promove a Conversão do Excesso de Glicose em Ácidos Graxos e Inibe a Gliconeogênese no Fígado.** Quando a quantidade de glicose que penetra as células hepáticas é maior da que pode ser armazenada sob a forma de glicogênio ou da que pode ser utilizada para o metabolismo local dos hepatócitos, *a insulina promove a conversão de todo esse excesso de glicose em ácidos graxos*. Esses ácidos graxos são subsequentemente empacotados sob a forma de triglicerídeos em lipoproteínas de densidade muito baixa e, dessa forma, transportados pelo sangue para o tecido adiposo, onde são depositados como gordura.

A insulina também *inibe a gliconeogênese*. Isso ocorre, em sua maior parte, por meio da redução das quantidades e atividades que as enzimas hepáticas precisam para a gliconeogênese. Contudo, esse efeito é em parte causado por ação da insulina que reduz a liberação de aminoácidos dos músculos e de outros tecidos extra-hepáticos e, por sua vez, a disponibilidade desses precursores necessários para a gliconeogênese. Isso é discutido adiante, em relação ao efeito da insulina sobre o metabolismo das proteínas.

## A Falta do Efeito da Insulina sobre a Captação e Utilização da Glicose pelo Cérebro

O cérebro é bastante diferente da maioria dos outros tecidos do organismo, no sentido de que a insulina apresenta pouco efeito sobre a captação ou a utilização da glicose. Ao contrário, *a maioria das células neurais é permeável à glicose e pode utilizá-la sem a intermediação da insulina.*

Os neurônios são também bastante diferentes da maioria das outras células do organismo, no sentido de que utilizam, normalmente, apenas glicose como fonte de energia e só podem empregar outros substratos para obter energia, tais como as gorduras com dificuldade. Consequentemente, é essencial que o nível de glicose sanguínea se mantenha sempre acima do nível crítico, o que é uma das funções mais importantes do sistema de controle da glicose sérica. Quando o nível da glicose cai muito, na faixa compreendida entre 20 e 50 mg/100 mL, se desenvolvem os sintomas de *choque hipoglicêmico* que se caracterizam por irritabilidade nervosa progressiva que leva à perda da consciência, convulsões ou, até mesmo, ao coma.

## O Efeito da Insulina sobre o Metabolismo dos Carboidratos em Outras Células

A insulina aumenta o transporte e a utilização da glicose pela maioria das outras células do organismo (com exceção dos neurônios, como mencionado), do mesmo modo como afeta o transporte e a utilização da glicose nas células musculares. O transporte de glicose para as células adiposas fornece, principalmente, substrato para a porção glicerol da molécula de gordura. Consequentemente, desse modo indireto, a insulina promove a deposição da gordura nessas células.

## O Efeito da Insulina no Metabolismo das Gorduras

Apesar de os efeitos da insulina no metabolismo das gorduras não serem tão visíveis como os efeitos agudos no metabolismo dos carboidratos, eles apresentam, a longo prazo, importância equivalente. O efeito a longo prazo da *falta de insulina* é especialmente dramático porque provoca aterosclerose extrema que, com frequência, leva a ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e a outros acidentes vasculares. Contudo, em primeiro lugar, vamos discutir os efeitos agudos da insulina no metabolismo das gorduras.

## A Insulina Promove a Síntese e o Armazenamento das Gorduras

A insulina exerce diversos efeitos que levam ao armazenamento das gorduras no tecido adiposo. Em primeiro lugar, a insulina aumenta a utilização da glicose pela maioria dos tecidos do corpo, o que automaticamente reduz a utilização da gordura, funcionando assim como poupador de gorduras. Entretanto, a insulina também promove a síntese de ácidos graxos. Isso é de modo especial verdadeiro quando ocorre ingestão de mais carboidratos do que é possível utilizar imediatamente como energia, fornecendo, assim, o substrato necessário para a síntese de gorduras. Quase toda essa síntese ocorre nas células hepáticas e os ácidos graxos são então transportados do fígado pelas lipoproteínas plasmáticas para serem armazenados nas células adiposas. Os diferentes fatores que levam ao aumento da síntese dos ácidos graxos pelo fígado, incluem os seguintes:

1. *A insulina aumenta o transporte da glicose para as células hepáticas.* Depois que a concentração de glicogênio no fígado atinge 5% a 6%, esse nível por si só inibe a síntese posterior de glicogênio. A partir daí, toda glicose adicional que penetra as células hepáticas fica disponível sob a forma de gordura. A glicose é em primeiro lugar transformada em piruvato, na via glicolítica, e o piruvato é subsequentemente convertido em acetilcoenzima A (acetil-CoA), que é o substrato do qual os ácidos graxos são sintetizados.
2. *O ciclo do ácido cítrico produz quantidade excessiva de íons citrato e de íons isocitrato, quando quantidade também excessiva de glicose está sendo utilizada como*

*fonte de energia*. Esses íons então apresentam efeito direto na ativação da *acetil-CoA carboxilase*, a enzima necessária para realizar a *carboxilação da acetil-CoA*, de modo a formar *malonil-CoA*, o primeiro estágio na síntese dos ácidos graxos.

3. *A maior parte dos ácidos graxos é então sintetizada no fígado e utilizada para formar triglicerídeos*, que é a forma usual de armazenamento das gorduras. Eles são liberados das células hepáticas para o sangue nas lipoproteínas. A insulina ativa a *lipoproteína lipase* nas paredes dos capilares do tecido adiposo, que quebram os triglicerídeos, formando outra vez ácidos graxos, requisito para que possam ser absorvidos pelas células adiposas, onde voltam a ser convertidos em triglicerídeos e armazenados.

**O Papel da Insulina no Armazenamento das Gorduras nas Células Adiposas.** A insulina tem dois outros efeitos essenciais que são requeridos para o armazenamento das gorduras nas células adiposas:

1. *A insulina inibe a ação da lipase hormônio-sensível*. Esta é a enzima que provoca a hidrólise dos triglicerídeos previamente armazenados nas células adiposas. Consequentemente, a liberação dos ácidos graxos do tecido adiposo para o sangue circulante é inibida.
2. *A insulina promove o transporte da glicose através da membrana celular para as células adiposas*, do mesmo modo com que promove o transporte da glicose para as células musculares. Parte dessa glicose é então utilizada para sintetizar quantidades mínimas de ácidos graxos, porém o mais importante é que ela também forma grande quantidade de α-glicerol fosfato. Essa substância produz o *glicerol* que se associa aos ácidos graxos para formar os triglicerídeos, que são a forma de armazenamento da gordura nas células adiposas. Consequentemente, quando a insulina não está disponível, até mesmo as reservas de grande quantidade de ácidos graxos transportados do fígado nas lipoproteínas são praticamente bloqueadas.

## A Deficiência de Insulina Aumenta o Uso das Gorduras como Fonte de Energia

Todos os aspectos da lipólise e de seu uso como fonte de energia ficam muito aumentados na ausência de insulina. Isso ocorre, mesmo normalmente entre as refeições, quando a secreção de insulina é mínima, mas é extrema no diabetes mellitus, quando a secreção de insulina é quase zero. Os efeitos resultantes são os seguintes.

**A Deficiência de Insulina Causa Lipólise das Gorduras Armazenadas e Liberação de Ácidos Graxos Livres.** Na ausência de insulina, todos os efeitos da insulina notados antes que causem o armazenamento das gorduras são revertidos. O efeito mais importante é que a enzima *lipase hormônio-sensível* nas células adiposas fica intensamente ativada. Isso leva à hidrólise dos triglicerídeos armazenados, liberando grande quantidade de ácidos graxos e de glicerol no sangue circulante. Consequentemente, a concentração plasmática dos ácidos graxos livres começa a aumentar dentro de minutos. Esses ácidos graxos passam a ser o principal substrato de energia utilizado, essencialmente, por todos os tecidos do organismo, com exceção do cérebro.

A Figura 78-5 mostra o efeito da ausência de insulina sobre as concentrações plasmáticas dos ácidos graxos livre, glicose e ácido acetoacético. Observe que quase imediatamente após a remoção do pâncreas, a concentração de ácidos graxos livres no plasma começa a aumentar, até mais rapidamente do que a concentração da glicose.

**A Deficiência de Insulina Aumenta as Concentrações de Colesterol e de Fosfolipídios Plasmáticos.** O excesso de ácidos graxos no plasma, associado à deficiência de insulina, também promove a conversão hepática de alguns ácidos graxos em fosfolipídios e colesterol, dois dos principais produtos do metabolismo das gorduras. Essas duas substâncias, junto com o excesso de triglicerídeos formado ao mesmo tempo no fígado, são então liberadas no sangue nas lipoproteínas. Ocasionalmente, as lipoproteínas plasmáticas chegam a aumentar por até três vezes na ausência de insulina, fazendo com que a concentração total de lipídios plasmáticos fique maior que a porcentagem normal de 0,6%. Essa elevada concentração de lipídios — especialmente a elevada concentração de colesterol — promove o desenvolvimento da aterosclerose nas pessoas portadoras de diabetes grave.

**A Utilização Excessiva das Gorduras durante a Falta de Insulina Causa Cetose e Acidose.** A ausência de insulina também forma quantidades excessivas de *ácido acetoacético* nas células hepáticas em consequência do seguinte efeito: na ausência de insulina, mas na presença de grande quantidade de ácidos graxos nas células hepáticas, o mecanismo de transporte da carnitina, para levar os ácidos graxos para as mitocôndrias, fica cada vez mais ativado. Nas mitocôndrias, a betaoxidação dos ácidos graxos ocorre rapidamente, liberando quantidades extremas de acetil-CoA. Grande parte desse excesso de acetil-CoA

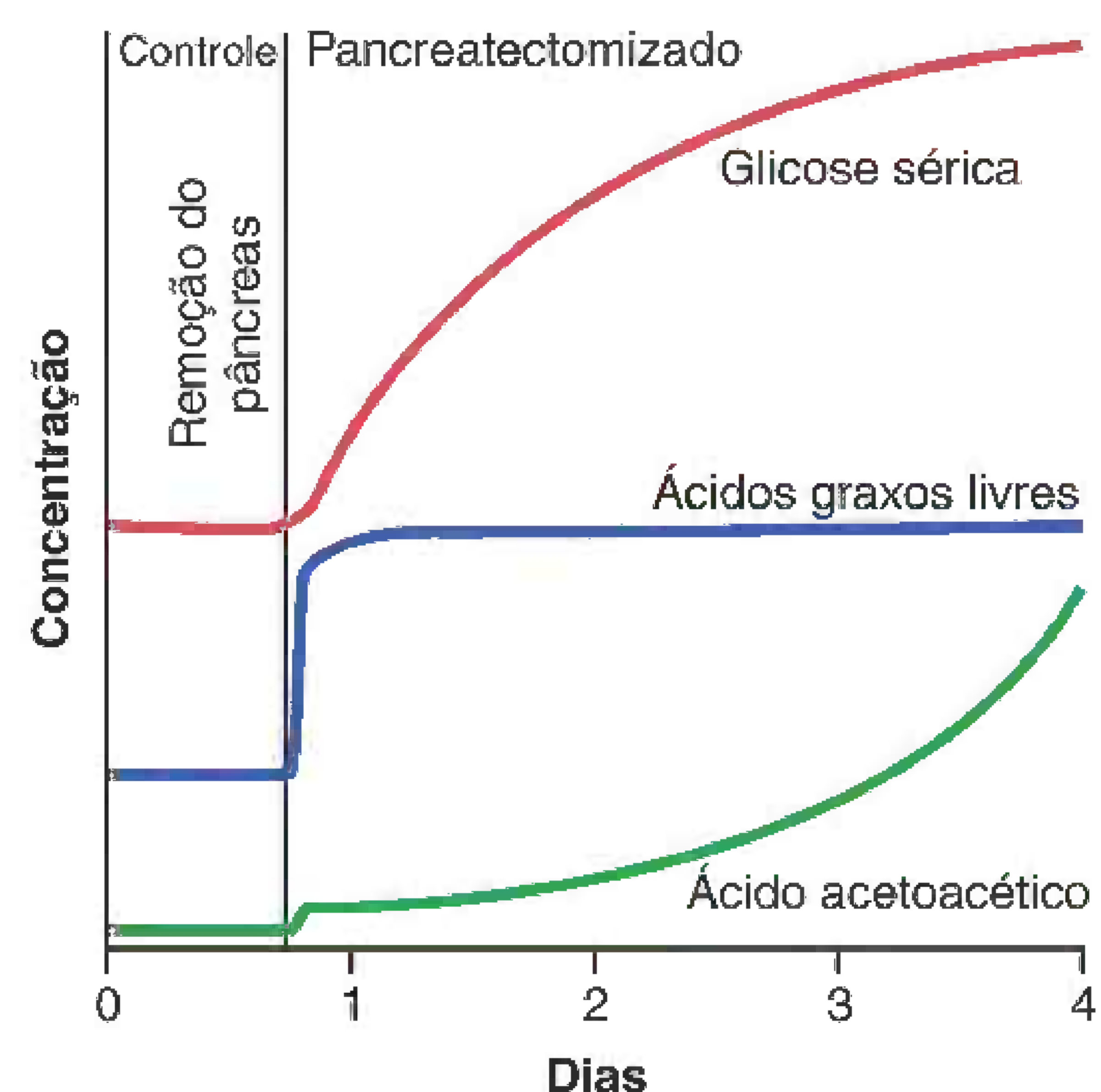



**Figura 78-5** Efeito da remoção do pâncreas sobre a concentração aproximada de glicose sanguínea, ácidos graxos e ácido acetoacético livres no plasma.

é então condensada de modo a formar o ácido acetoacético que é liberado no sangue circulante. A maior parte do ácido acetoacético passa para as células periféricas, onde é novamente convertido em acetil-CoA e utilizado como energia na forma usual.

Ao mesmo tempo, a ausência de insulina também deprime a utilização de ácido acetoacético nos tecidos periféricos. Assim, tanto ácido acetoacético é liberado pelo fígado que não pode ser metabolizado pelos tecidos. Como mostrado na Figura 78-5, a concentração de ácido acetoacético aumenta nos dias seguintes à da secreção de insulina, chegando, às vezes, a concentrações de 10 mEq/L ou mais, o que é estado grave de acidose.

Como explicado no Capítulo 68, parte do ácido acetoacético também é convertida em ácido β-hidroxibutírico e *acetona*. Essas duas substâncias, junto com o ácido acetoacético, são chamadas de *corpos cetônicos* e sua presença, em grande quantidade nos líquidos do corpo, é chamada de *cetose*. Nós veremos adiante que no diabetes grave o ácido acetoacético e o ácido β-hidroxibutírico podem causar *acidose* grave e *coma* que, com frequência, pode levar à morte.

## O Efeito da Insulina no Metabolismo das Proteínas e no Crescimento

**A Insulina Promove Síntese e Armazenamento de Proteínas.** Durante as poucas horas depois da refeição, quando existem quantidades excessivas de nutrientes no sangue circulante, proteínas, carboidratos e gorduras são armazenados nos tecidos; há necessidade de insulina para que esse armazenamento ocorra. O modo pelo qual a insulina realiza o armazenamento de proteínas não é tão bem compreendido como os mecanismos para o armazenamento da glicose e das gorduras. Alguns dos fatos são descritos a seguir.

1. *A insulina estimula o transporte de muitos dos aminoácidos para as células*. Entre os aminoácidos mais intensamente transportados se encontram a *valina*, *leucina*, *isoleucina*, *tirosina* e *fenilalanina*. Assim, a insulina divide com o hormônio do crescimento a capacidade de aumentar a captação de aminoácidos nas células. No entanto, os aminoácidos afetados não são necessariamente os mesmos.
2. *A insulina aumenta os processos de tradução do RNA mensageiro*, formando, desta maneira, novas proteínas. De algum modo ainda inexplicado, a insulina aciona a maquinaria ribossômica. Na ausência de insulina, os ribossomos simplesmente param de trabalhar, como se a insulina, na prática, acionasse o seu mecanismo de "ligar e desligar".
3. Em intervalo maior de tempo, *a insulina também aumenta a transcrição de sequências genéticas selecionadas do DNA* no núcleo celular, formando, assim, quantidade aumentada de RNA e síntese ainda maior de proteínas — promovendo especialmente grande conjunto de enzimas envolvidas no armazenamento de carboidratos, gorduras e proteínas.
4. *A insulina inibe o catabolismo das proteínas*, reduzindo assim a liberação de aminoácidos das células, em especial das células musculares. Isso resulta, possivelmente, da capacidade da insulina reduzir a degradação normal das proteínas pelos lisossomos celulares.
5. *No fígado, a insulina deprime a gliconeogênese*. Isso ocorre por meio da redução da atividade das enzimas que promovem a gliconeogênese. Como os substratos mais utilizados para a síntese de glicose pela gliconeogênese são os aminoácidos plasmáticos, essa supressão da gliconeogênese conserva os aminoácidos nas reservas de proteínas do corpo.

Em resumo, a insulina promove a formação de proteínas e impede a sua degradação.

**A Deficiência de Insulina Causa Depleção de Proteínas e Aumento dos Aminoácidos Plasmáticos.** Virtualmente, cessa toda reserva de proteínas quando não há disponibilidade de insulina. O catabolismo das proteínas aumenta, a síntese de proteínas cessa e grande quantidade de aminoácidos é lançada no plasma. A concentração de aminoácidos plasmáticos aumenta consideravelmente e a maior parte do excesso de aminoácidos é utilizada diretamente como energia e como substratos para a gliconeogênese. Essa degradação dos aminoácidos também leva a aumento da excreção da ureia na urina. O resultante consumo de proteínas é um dos efeitos mais graves do diabetes mellitus; pode levar à fraqueza extrema, bem como à alteração de diversas funções dos órgãos.

**A Insulina e o Hormônio do Crescimento Interagem de Modo Sinérgico para Promover o Crescimento.** Como a insulina é necessária para a síntese de proteínas, ela é também essencial para o crescimento do animal, como o hormônio do crescimento. Isso é ilustrado na Figura 78-6, que mostra como rato pancreatectomizado e hipofisectomizado, sem tratamento, não apresenta qualquer crescimento. Além do mais, a administração de hormônio do crescimento ou de insulina isoladamente quase não provoca qualquer crescimento. Contudo, a combinação desses hormônios provoca dramático crescimento. Assim, parece que os dois hormônios funcionam de modo sinérgico para promover crescimento, cada qual executando função específica, própria de cada um. É possível que pequena parte dessa necessidade de ambos hormônios resulte do fato de que cada um promove a captação celular de seleção diferente de aminoácidos, todos necessários para que ocorra o crescimento.

## Mecanismos da Secreção de Insulina

A Figura 78-7 mostra os mecanismos celulares básicos para a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, em resposta ao aumento da concentração da glicose sanguínea, que é o controlador primário da secreção de insulina. As células beta contêm grande número de *transportadores de glicose* (GLUT-2) que permitem influxo de glicose proporcional à concentração plasmática na faixa

fisiológica. Uma vez nas células, a glicose é fosforilada pela *glicocinase* em glicose-6-fosfato. Isso parece ser a etapa limitante para o metabolismo da glicose nas células beta e é considerada como o principal mecanismo sensor de glicose e de ajuste da quantidade de insulina secretada, em relação aos níveis de glicose plasmática.

A glicose-6-fosfato é, subsequentemente, oxidada, de modo a formar trifosfato de adenosina (ATP), que inibe os *canais de potássio sensíveis ao ATP* da célula. O fechamento dos canais de potássio despolariza a membrana celular, abrindo consequentemente os *canais de cálcio dependentes de voltagem* que são sensíveis às alterações da voltagem da membrana. Isso produz influxo de cálcio que estimula a fusão das vesículas que contêm insulina, com a membrana celular e a secreção da insulina, no líquido extracelular por meio de *exocitose*.

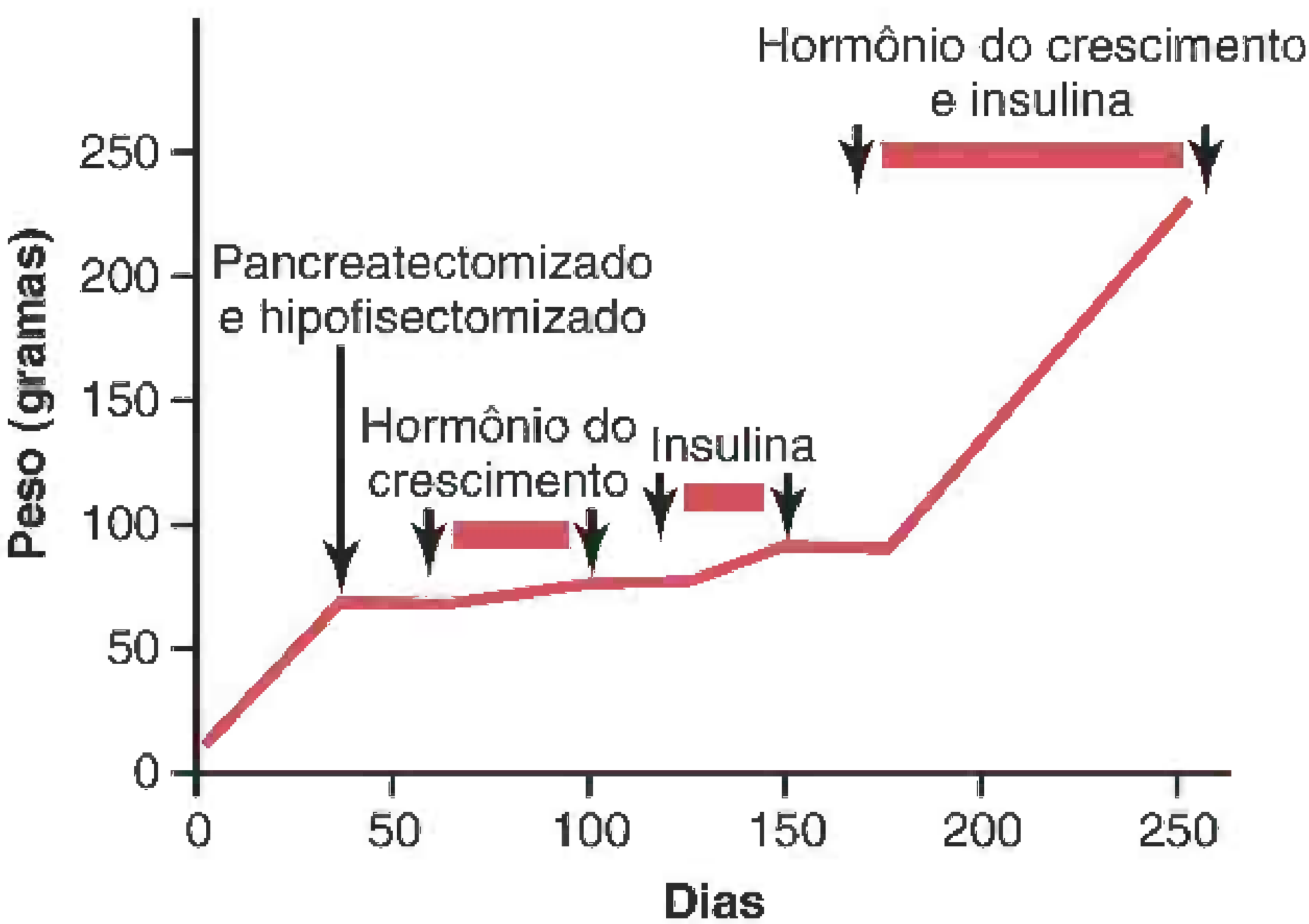



**Figura 78-6** Efeito do hormônio de crescimento, da insulina e do hormônio do crescimento, juntamente com a insulina sobre o crescimento em rato pancreatectomizado e hipofisectomizado.

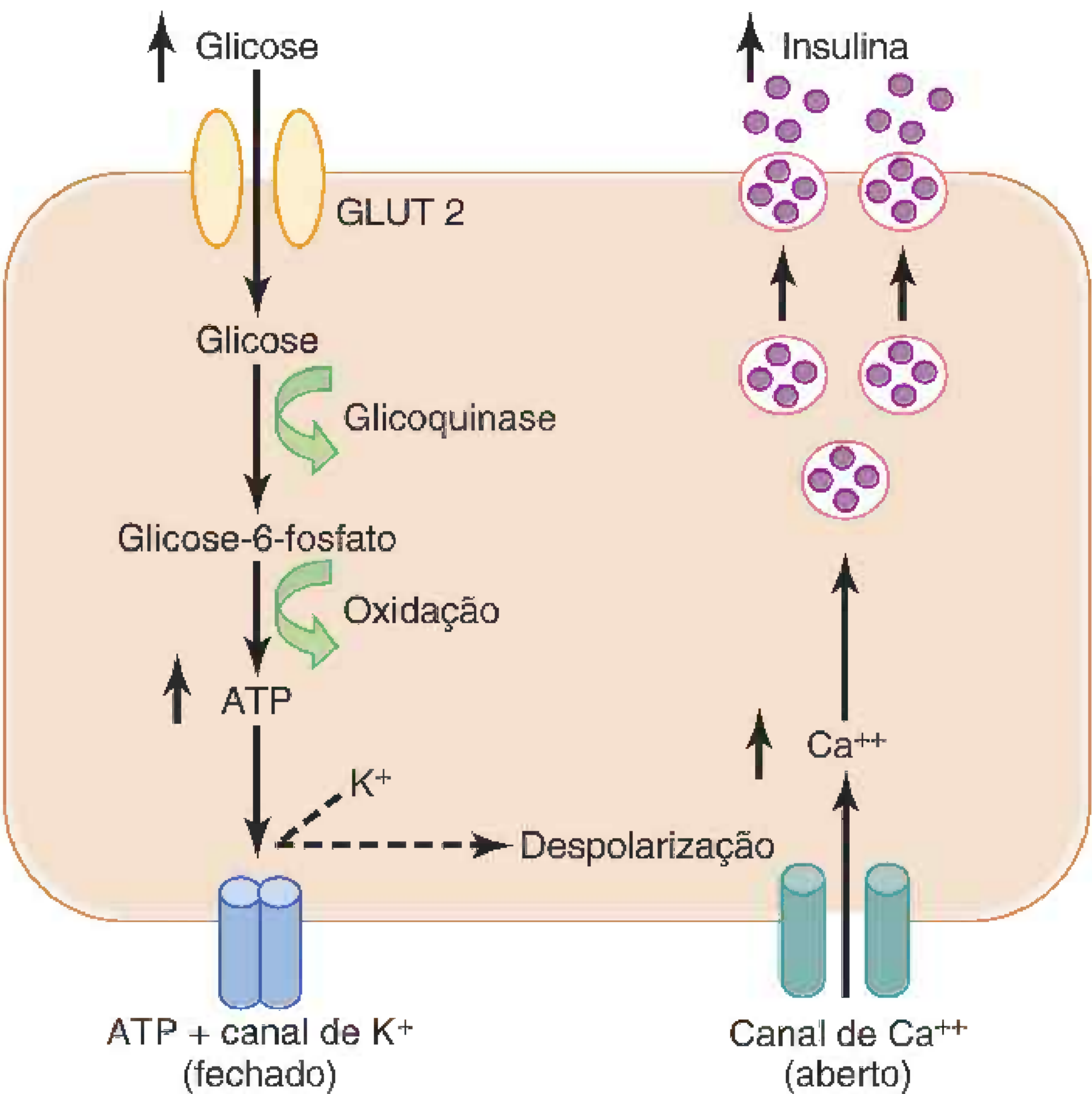



**Figura 78-7** Mecanismos básicos do estímulo pela glicose da secreção da insulina pelas células beta do pâncreas. GLUT, transportador da glicose.

Outros nutrientes, tais como alguns aminoácidos, também podem ser metabolizados pelas células beta, de modo a aumentar os níveis intracelulares de ATP e estimular a secreção de insulina. Alguns hormônios, como o glucagon e o peptídio insulinotrópico dependente de glicose (peptídio inibidor gástrico) e a acetilcolina, elevam os níveis de cálcio intracelular por outras vias de sinalização e aumentam o efeito da glicose, embora eles não apresentem efeitos importantes sobre a secreção da insulina na ausência de glicose. Outros hormônios, incluindo a somatostatina e a norepinefrina (por meio da ativação de receptores α-adrenérgicos), inibem a exocitose da insulina.

Os fármacos do tipo da sulfonilureia estimulam a secreção da insulina por meio da ligação com os canais de potássio sensíveis ao ATP, bloqueando sua atividade. Isso resulta em efeito despolarizante que desencadeia a secreção da insulina, o que torna esses fármacos úteis no estímulo da secreção de insulina em pacientes portadores de diabetes tipo II, como discutiremos adiante. A Tabela 78-1 resume alguns dos fatores que aumentam ou diminuem a secreção da insulina.

## Controle da Secreção de Insulina

Acreditava-se no passado que a secreção da insulina era controlada, quase completamente, pela concentração da glicose no sangue. Entretanto, à medida que aprendemos mais a respeito das funções metabólicas da insulina sobre o metabolismo das proteínas e das gorduras, ficou claro que os aminoácidos e outros fatores plasmáticos também desempenham papéis importantes no controle da secreção da insulina (Tabela 78-1).

**O Aumento da Glicose Sanguínea Estimula a Secreção de Insulina.** Nos níveis normais de glicose san-

**Tabela 78-1** Fatores e Condições Que Aumentam ou Diminuem a Secreção de Insulina

| Aumento da Secreção de Insulina | Diminuição da Secreção de Insulina |
|---|---|
| Aumento da glicose sanguínea | Diminuição da glicose sanguínea |
| Aumento de ácidos graxos livres no sangue | Jejum |
| Aumento de aminoácidos no sangue | Somatostatina |
| Hormônios gastrointestinais (gastrina, colecistocinina, secretina, peptídeo inibidor gástrico) | Atividade α-adrenérgica |
| Glucagon, hormônio do crescimento, cortisol | Leptina |
| Estimulação parassimpática; acetilcolina | |
| Estimulação β-adrenérgica | |
| Resistência insulínica; obesidade | |
| Medicamentos do grupo sulfonilureia (glyburide®, tolbutamida) | |

guínea de *jejum*, entre 80 e 90 mg/100 mL, a secreção de insulina é mínima — da ordem de 25 ng/min/kg de peso corporal, nível que apresenta apenas ligeira atividade fisiológica. Se a concentração de glicose no sangue for subitamente aumentada para nível de duas ou três vezes o valor normal, e a partir daí se mantiver nesse nível elevado, a secreção de insulina aumentará acentuadamente em dois estágios, como mostrado pelas alterações da concentração de insulina plasmática exibidas na Figura 78-8.

1. A concentração de insulina plasmática aumenta quase por 10 vezes, dentro de 3 a 5 minutos, depois da elevação aguda da glicose no sangue; isso é consequência da liberação imediata da insulina pré-formada das células beta das ilhotas de Langherans. Contudo, a elevada taxa inicial de secreção não é mantida; pelo contrário, a concentração de insulina diminui por cerca da metade, no sentido de seu nível normal depois de mais 5 a 10 minutos.
2. Iniciando por volta de 15 minutos, a secreção da insulina aumenta pela segunda vez e atinge novo platô depois de 2 a 3 horas, dessa vez em geral com secreção ainda mais elevada do que na fase inicial. Essa secreção resulta da liberação adicional da insulina pré-formada e da ativação do sistema enzimático que sintetiza e libera nova insulina das células.

**Mecanismos de *Feedback* entre a Concentração de Glicose Sanguínea e a Secreção de Insulina.** Com o aumento da concentração da glicose plasmática acima de 100 mg/100 mL de sangue, a secreção da insulina aumenta rapidamente, atingindo seu pico entre 10 e 25 vezes o nível basal, com concentrações de glicose entre 400 e 600 mg/100 mL, como mostrado na Figura 78-9. Desse modo, o aumento da secreção da insulina pelo estímulo da glicose é dramático, tanto na sua velocidade como no grau de aumento do nível de secreção atingido. Além do mais, a interrupção da secreção de insulina é igualmente muito veloz, com sua redução ocorrendo entre 3 e 5 minutos, após a diminuição da concentração da glicose plasmática para o nível de jejum.

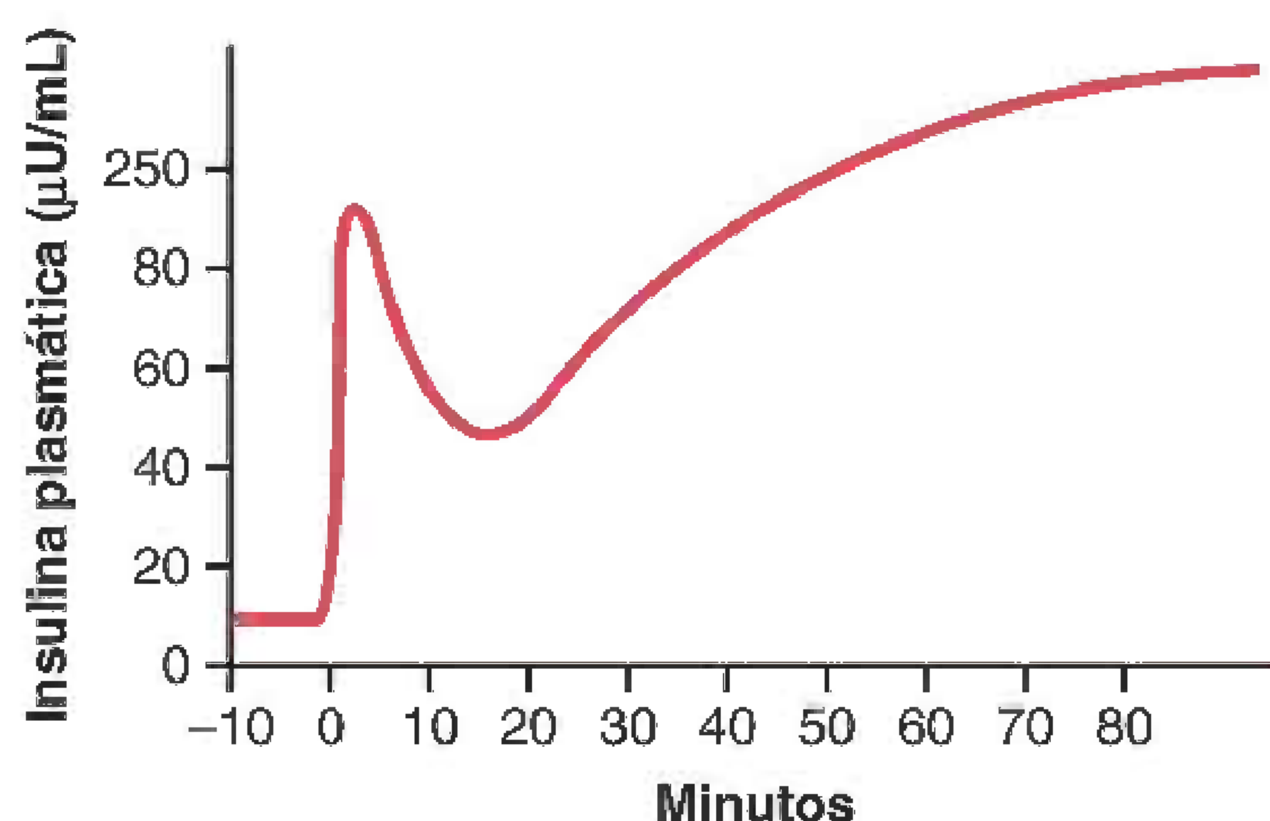



**Figura 78-8** Aumento da concentração de insulina plasmática após aumento súbito da glicose sanguínea para duas a três vezes a faixa normal. Note o aumento inicial rápido na concentração de insulina e, então, aumento tardio e continuado na concentração, começando de 15 a 20 minutos mais tarde.

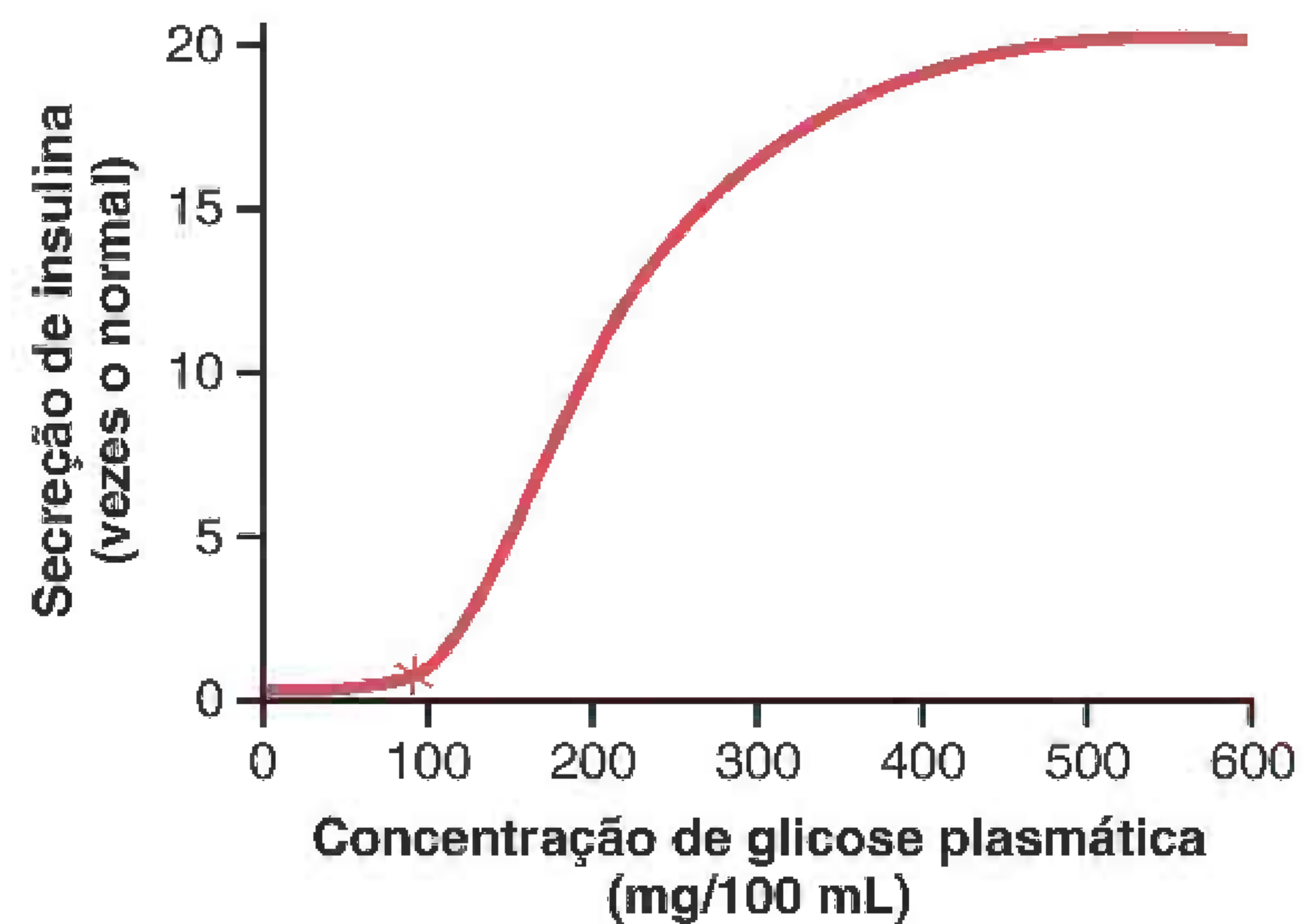



**Figura 78-9** Secreção de insulina aproximada em diferentes níveis plasmáticos de glicose.

Essa resposta da secreção da insulina à concentração elevada de glicose plasmática forma mecanismo de *feedback* extremamente importante para a regulação da concentração da glicose sanguínea, ou seja, qualquer elevação da glicose sanguínea aumenta a secreção de insulina e a insulina, por sua vez, aumenta o transporte da glicose para o fígado, para os músculos e para outras células, reduzindo consequentemente a concentração plasmática da glicose de volta até o seu valor normal.

**Outros Fatores Que Estimulam a Secreção de Insulina**

Aminoácidos. Além do estímulo da secreção da insulina pelo excesso da glicose sanguínea, alguns dos aminoácidos apresentam efeito similar. Os mais potentes entre eles são a *arginina* e a *lisina*. Esse efeito difere do estímulo da secreção da insulina pela glicose da seguinte maneira: os aminoácidos, administrados na ausência de uma elevação da glicose no sangue, causam apenas pequeno aumento da secreção da insulina. No entanto, quando administrados ao mesmo tempo em que a concentração plasmática da glicose está elevada, a secreção induzida de insulina pode chegar a duplicar na presença de quantidade excessiva de aminoácidos. Assim, os *aminoácidos potencializam intensamente o estímulo da glicose sobre a secreção de insulina*.

O estímulo da secreção de insulina pelos aminoácidos é importante porque a insulina, por sua vez, promove o transporte dos aminoácidos para as células teciduais, bem como a formação intracelular de proteínas, ou seja, a insulina é importante para a utilização apropriada da quantidade excessiva de aminoácidos, do mesmo modo como é importante para a utilização dos carboidratos.

Hormônios Gastrointestinais. Mistura de diversos hormônios gastrointestinais importantes — *gastrina*, *secretina*, *colecistocinina* e o *peptídeo insulinotrópico dependente de glicose* (que parece ser o mais potente) — causa aumento moderado da secreção de insulina. Esses hormônios são liberados no trato gastrointestinal depois que a pessoa ingere uma refeição. Eles são capazes de causar aumento "antecipatório" da insulina plasmática, em preparação para a glicose e os aminoácidos que serão absorvidos na refeição. Esses hormônios gastrointestinais atuam, em geral, do mesmo modo que os aminoácidos para aumentar a sensibilidade da resposta da insulina ao aumento da glicose sanguínea, quase

duplicando a secreção de insulina, à medida que o nível da glicose plasmática aumenta.

Outros Hormônios e o Sistema Nervoso Autônomo. Outros hormônios que aumentam diretamente a secreção de insulina ou que potencializam o estímulo da glicose para a secreção de insulina compreendem o *glucagon, hormônio do crescimento, cortisol* e, em menor intensidade, a *progesterona* e o *estrogênio*. A importância dos efeitos estimulatórios desses hormônios é que a secreção prolongada de qualquer um deles, em grande quantidade pode, ocasionalmente, levar à exaustão das células beta das ilhotas de Langherans e consequentemente aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus. De fato, o diabetes ocorre frequentemente em pessoas mantidas com níveis farmacológicos elevados de alguns desses hormônios. O diabetes é especialmente comum em pessoas acometidas de gigantismo ou acromegalia com tumores secretores de hormônio do crescimento, ou em pessoas cujas glândulas adrenais produzam quantidade excessiva de glicocorticoides.

Em algumas situações, o estímulo dos nervos parassimpáticos para o pâncreas é capaz de aumentar a secreção de insulina, enquanto a estimulação dos nervos simpáticos pode diminuir a secreção de insulina. No entanto, é duvidoso que esses efeitos desempenham papel significativo na regulação fisiológica da secreção de insulina.

## O Papel da Insulina (e de Outros Hormônios) na "Comutação" Entre o Metabolismo de Carboidratos e o Metabolismo de Lipídios

Com base nas discussões anteriores, deve estar claro que a insulina promove a utilização dos carboidratos para energia, ao mesmo tempo em que deprime a utilização dos lipídios. Ao contrário, a ausência da insulina provoca a utilização das gorduras principalmente pela exclusão da utilização da glicose, sendo exceção o tecido neural. Além disso, o sinal que controla esse mecanismo de alternância é, em sua maior parte, a concentração da glicose sanguínea. Quando a concentração de glicose está baixa, ocorre a supressão da secreção da insulina e os lipídios são utilizados, quase exclusivamente, como fonte generalizada de energia, exceto no encéfalo. Quando a concentração de glicose está elevada, a secreção de insulina é estimulada e os carboidratos são usados no lugar dos lipídios. O excesso de glicose no sangue é armazenado sob a forma de glicogênio hepático, de lipídios hepáticos e de glicogênio muscular. Consequentemente, um dos papéis funcionais mais importantes da insulina no organismo é o de controlar qual desses dois alimentos, a cada instante, vai ser utilizado pelas células como fonte de energia.

Pelo menos quatro outros hormônios conhecidos também desempenham papéis importantes nesse mecanismo de alternância metabólica: o *hormônio do crescimento* produzido pela hipófise anterior, o *cortisol*, pelo córtex adrenal, a *epinefrina*, pela medula adrenal e o *glucagon*, pelas células alfa das ilhotas de Langherans no pâncreas. O glucagon é discutido na próxima seção deste capítulo. Tanto o hormônio do crescimento como o cortisol são secretados em resposta à hipoglicemia, e ambos inibem a utilização celular da glicose enquanto promovem a utilização dos lipídios. No entanto, os efeitos desses dois últimos hormônios se desenvolvem lentamente, em geral, necessitando de diversas horas para sua expressão máxima.

A epinefrina é especialmente importante no aumento da concentração da glicose plasmática durante períodos de estresse, quando o sistema nervoso simpático está estimulado. No entanto, a epinefrina age de modo diferente dos outros hormônios, pois aumenta simultaneamente a concentração de ácidos graxos. As razões para esses efeitos são as seguintes: (1) a epinefrina apresenta o efeito potente de provocar glicogenólise no fígado, liberando, assim, no intervalo de minutos, grande quantidade de glicose no sangue; (2) ela apresenta também efeito lipolítico direto sobre as células adiposas, por ativar a lipase sensível a hormônio do tecido adiposo, aumentando também enormemente a concentração plasmática de ácidos graxos. Quantitativamente, o aumento dos ácidos graxos é bem superior ao aumento da glicose sanguínea. Consequentemente, a epinefrina aumenta especialmente a utilização dos lipídios nos estados de estresse como exercício, choque circulatório e ansiedade.

# O Glucagon e suas Funções

O glucagon, que é hormônio secretado pelas *células alfa* das ilhotas de Langherans quando a concentração da glicose sanguínea cai, tem diversas funções que são diametralmente opostas às da insulina. A mais importante dessas funções é a de aumentar a concentração da glicose sanguínea, efeito que é exatamente o oposto ao da insulina.

À semelhança da insulina, o glucagon é grande polipeptídeo com peso molecular de 3.485 e é composto por cadeia de 29 aminoácidos. Com injeção de glucagon purificado em animal, vamos obter intenso efeito *hiperglicêmico*. Apenas 1 μg/kg de glucagon é capaz de elevar a glicose sanguínea por em torno de 20 mg/100 mL de sangue (aumento de 25%) em aproximadamente 20 minutos. Por esse motivo, o glucagon é também chamado de *hormônio hiperglicêmico*.

## Efeitos sobre o Metabolismo da Glicose

Os principais efeitos do glucagon sobre o metabolismo da glicose são (1) a quebra do glicogênio hepático *(glicogenólise)* e (2) o aumento da *gliconeogênese* no fígado. Esses dois efeitos aumentam enormemente a disponibilidade da glicose para os outros órgãos do organismo.

O Glucagon Provoca Glicogenólise e Aumento da Concentração da Glicose Sanguínea. O efeito mais dramático do glucagon é sua capacidade de provocar a glicogenólise no fígado, o que por sua vez aumenta a concentração da glicose sanguínea em período de minutos.

Isso ocorre pela seguinte complexa cascata de eventos:

1. Glucagon ativa a *adenilil ciclase* na membrana da célula hepática,

2. Essa ativação leva à formação de *monofosfato cíclico de adenosina,*
3. Que ativa a *proteína reguladora da proteinocinase,*
4. Que ativa a *proteinocinase,*
5. Que ativa a *fosforilase cinase b,*
6. Que converte a *fosforilase b* em *fosforilase a,*
7. Que promove a degradação do glicogênio em glicose-1-fosfato,
8. Que é então desfosforilada, e a glicose é liberada das células hepáticas.

Essa sequência de eventos é extremamente importante por diversos motivos. Em primeiro lugar, é uma das funções mais completamente estudadas dentre todas as funções do monofosfato cíclico de adenosina como *segundo mensageiro*. Em segundo lugar, demonstra sistema de cascata em que *cada produto sucessivo é produzido em quantidade superior ao produto precedente*. Portanto, essa sequência representa potente mecanismo de *amplificação*; esse tipo de mecanismo de amplificação é muito utilizado pelo organismo para controlar muitos, se não a maioria, dos sistemas metabólicos celulares, causando frequentemente amplificação de até um milhão de vezes na resposta. Isso explica como *apenas uns poucos microgramas de glucagon podem fazer com que o nível de glicose sanguínea duplique ou aumente ainda mais, dentro de uns poucos minutos.*

A infusão de glucagon, durante período de 4 horas, pode levar à glicogenólise hepática tão intensa que todas as reservas de glicogênio hepático são depletadas.

## O Glucagon Aumenta a Gliconeogênese

Mesmo depois do consumo de todo o glicogênio hepático sob a influência do glucagon, a continuação da infusão desse hormônio ainda causa hiperglicemia continuada. Isso resulta do efeito do glucagon para aumentar a captação de aminoácidos, pelas células hepáticas e, então, para converter muitos dos aminoácidos em glicose por gliconeogênese. Isso é produzido por meio da ativação de múltiplas enzimas, necessárias para o transporte de aminoácidos e para a gliconeogênese, em especial para a ativação do sistema enzimático para conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato, etapa que limita a gliconeogênese.

## Outros Efeitos do Glucagon

A maioria dos outros efeitos do glucagon só ocorre quando sua concentração sobe bem acima do nível máximo encontrado normalmente no sangue. Talvez o efeito mais importante é que o glucagon *ativa a lipase das células adiposas,* disponibilizando quantidades aumentadas de ácidos graxos para os sistemas de energia do organismo. O glucagon também inibe o armazenamento de triglicerídeos no fígado, o que impede esse órgão de remover os ácidos graxos do sangue; isso também ajuda na disponibilização de quantidades adicionais de ácidos graxos para outros tecidos do organismo.

O glucagon em concentrações elevadas também (1) aumenta a força do coração; (2) aumenta o fluxo do sangue para alguns tecidos, especialmente os rins; (3) aumenta a secreção de bile; e (4) inibe a secreção de ácido gástrico. Todos esses efeitos são provavelmente de importância mínima no funcionamento normal do organismo.

## Regulação da Secreção de Glucagon

**A Glicose Sanguínea Aumentada Inibe a Secreção do Glucagon.** A concentração da glicose sanguínea é, de longe, o fator mais potente que controla a secreção do glucagon. Note especificamente, no entanto, que *o efeito da concentração da glicose sanguínea sobre a secreção de glucagon se encontra exatamente na direção oposta do efeito da glicose sobre a secreção de insulina.*

Isso é demonstrado na Figura 78-10, que a *redução* da concentração de glicose sanguínea do nível normal de jejum, em torno de 90 mg/100 mL de sangue para níveis hipoglicêmicos, é capaz de aumentar por várias vezes a concentração do glucagon plasmático. Inversamente, o aumento da glicose sanguínea para níveis hiperglicêmicos diminui o glucagon plasmático. Assim, na hipoglicemia, o glucagon é secretado em grande quantidade e então aumenta muito o débito hepático de glicose, realizando, assim, a importante função de corrigir a hipoglicemia.

**O Aumento de Aminoácidos no Sangue Estimula a Secreção de Glucagon.** Concentrações elevadas de aminoácidos, como ocorre no sangue depois de refeição de proteína (especialmente, os aminoácidos *alanina* e *arginina*), *estimulam* a secreção do glucagon. Esse é o mesmo efeito que os aminoácidos apresentam no estímulo da secreção de insulina. Assim, nessas circunstâncias, as respostas do glucagon e da insulina não são opostas. A importância do estímulo da secreção do glucagon pelos aminoácidos, é que o glucagon promove então a conversão rápida dos aminoácidos em glicose, disponibilizando ainda mais glicose para os tecidos.

**O Exercício Estimula a Secreção do Glucagon.** Em exercícios exaustivos, a concentração plasmática de glucagon aumenta por quatro a cinco vezes. Não se sabe ao

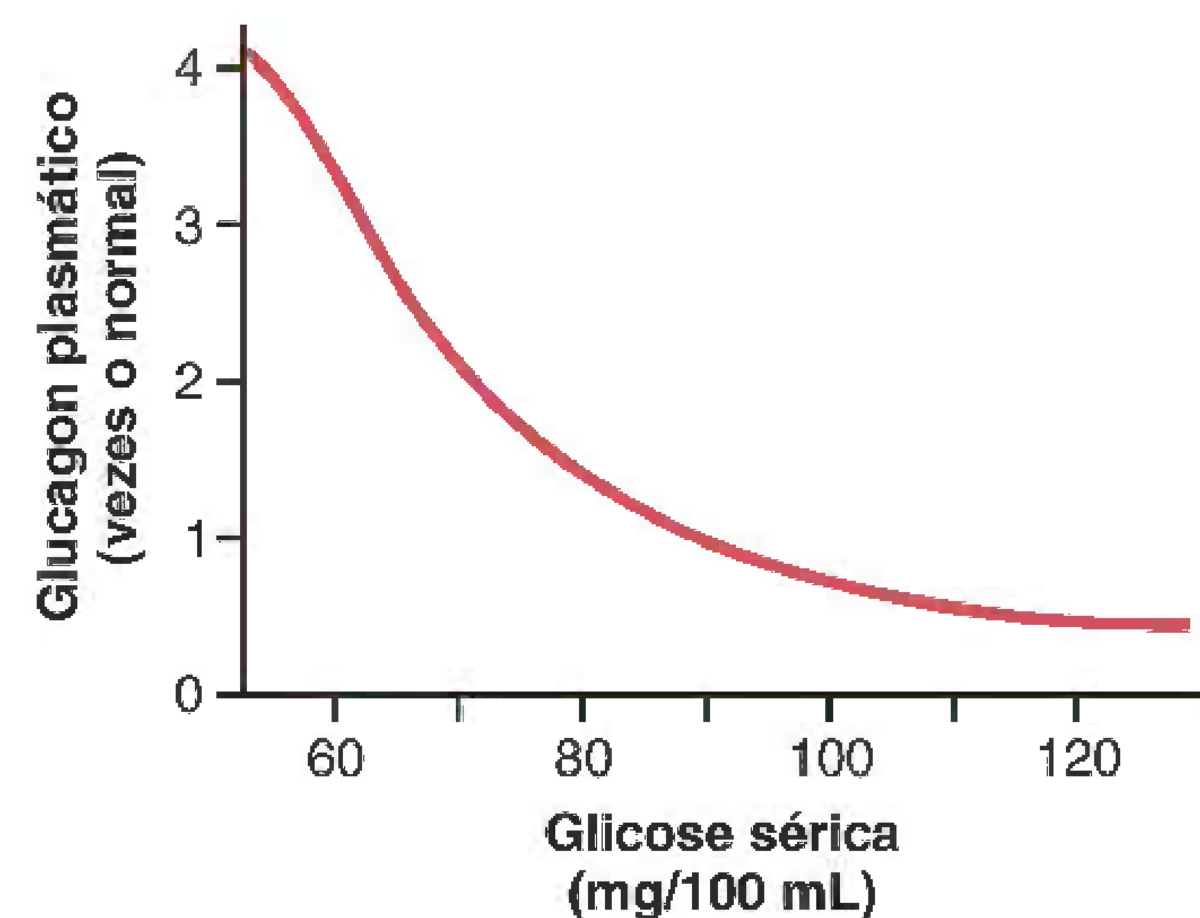



**Figura 78-10** Concentração aproximada de glucagon no plasma em diferentes níveis de glicose sanguínea.

certo, o que provoca esse aumento porque a concentração da glicose sanguínea não cai obrigatoriamente. Efeito benéfico do glucagon é que ele impede a redução na glicose sanguínea.

Um dos fatores que poderiam aumentar a secreção do glucagon no exercício é o aumento dos aminoácidos circulantes. Outros fatores, tais como o estímulo β-adrenérgico das ilhotas de Langherans, também podem ter participação.

### A Somatostatina Inibe a Secreção de Glucagon e de Insulina

As *células delta* das ilhotas de Langherans secretam o hormônio *somatostatina*, polipeptídeo com 14 aminoácidos com meia-vida extremamente curta, de apenas 3 minutos, no sangue circulante. Quase todos os fatores relacionados com a ingestão de alimentos estimulam a secreção de somatostatina. Eles compreendem (1) glicose sanguínea aumentada, (2) aminoácidos aumentados, (3) ácidos graxos aumentados e (4) concentrações aumentadas de diversos hormônios gastrointestinais, liberados do trato gastrointestinal superior, em resposta à ingestão de alimentos.

Por sua vez, a somatostatina apresenta efeitos inibitórios múltiplos como vemos a seguir:

1. A somatostatina age localmente nas próprias ilhotas de Langherans, para deprimir a secreção de insulina e de glucagon.
2. A somatostatina diminui a motilidade do estômago, do duodeno e da vesícular biliar.
3. A somatostatina diminui a secreção e a absorção no trato gastrointestinal.

Reunindo todas essas informações, sugeriu-se que o principal papel da somatostatina é o de prolongar o tempo em que os nutrientes alimentares são assimilados no sangue. Ao mesmo tempo, o efeito da somatostatina de deprimir a secreção da insulina e do glucagon reduz a utilização dos nutrientes absorvidos pelos tecidos, impedindo, assim, consumo imediato dos alimentos, o que os torna disponíveis durante período de tempo mais longo.

Devemos também recordar que a somatostatina é a mesma substância química que o *hormônio inibidor do hormônio do crescimento*, secretado no hipotálamo e que suprime a secreção do hormônio do crescimento pela hipófise anterior.

## Resumo da Regulação da Glicose Sanguínea

Na pessoa normal, a concentração de glicose sanguínea está sob controle estrito, geralmente entre 80 e 90 mg/100 mL de sangue na pessoa em jejum, a cada manhã, antes do desjejum. Essa concentração aumenta para 120 a 140 mg/100 mL durante a primeira hora ou um pouco mais depois da refeição, mas os sistemas de *feedback* para o controle da glicose sanguínea restabelecem a concentração de glicose rapidamente de volta aos níveis de controle, em geral, dentro de 2 horas depois da última absorção de carboidratos. Inversamente, na ausência de alimentação, a função da gliconeogênese do fígado produz a glicose necessária para manter o nível sérico de glicose em jejum.

Os mecanismos para atingir esse alto nível de controle foram apresentados neste capítulo. Vamos resumi-los.

1. *O fígado funciona como importante sistema tampão da glicose sanguínea.* Ou seja, quando a glicose sanguínea sobe para concentração elevada depois de refeição e a secreção da insulina também aumenta até uns dois terços da glicose absorvida pelo intestino, são quase imediatamente armazenados no fígado, sob a forma de glicogênio. Então, durante as horas seguintes, quando tanto a concentração de glicose sanguínea quanto a secreção de insulina caem, o fígado libera a glicose de volta ao sangue. Dessa maneira, o fígado reduz as flutuações da concentração da glicose sanguínea para cerca de um terço do que seria na ausência desse mecanismo. De fato, nos pacientes portadores de doença hepática grave é quase impossível manter a faixa estreita da concentração da glicose sanguínea.
2. *Tanto a insulina como o glucagon funcionam como importantes sistemas de controle por* feedback *para manter a concentração de glicose sanguínea normal.* Quando a concentração da glicose está muito elevada, a secreção aumentada de insulina faz com que a concentração de glicose sanguínea diminua em direção aos valores normais. Inversamente, a redução da glicose sanguínea estimula a secreção do glucagon; o glucagon então funciona na direção oposta, para aumentar a glicose no sentido da normal. Na maioria das condições normais, o mecanismo de *feedback* da insulina é muito mais importante do que o mecanismo do glucagon, mas nos casos de falta de ingestão ou de utilização excessiva da glicose durante o exercício e outras situações de estresse, o mecanismo do glucagon também fica valioso.
3. Também, na hipoglicemia grave, o efeito direto dos baixos níveis de glicose sanguínea no hipotálamo estimula o sistema nervoso simpático. A epinefrina secretada pelas glândulas adrenais aumenta ainda mais a liberação de glicose pelo fígado. Isso também ajuda a proteger contra a hipoglicemia grave.
4. E finalmente, durante período de horas e dias, tanto o hormônio do crescimento como o cortisol são secretados em resposta à hipoglicemia e ambos diminuem a utilização da glicose pela maioria das células do organismo, convertendo, por sua vez, quantidade maior de utilização das gorduras. Isso também ajuda a concentração da glicose sanguínea a retornar ao normal.

**A Importância da Regulação da Glicose Sanguínea.** A pergunta poderia ser feita: Por que é tão importante manter a concentração constante da glicose no sangue se, particularmente, a maioria dos tecidos pode mudar para a utilização das gorduras e proteínas como fonte de energia na ausência da glicose? A resposta é que a glicose é o único nutriente que pode ser utilizado normalmente pelo

*encéfalo*, pela *retina* e pelo *epitélio germinativo das gônadas*, em quantidade suficiente para supri-los de modo ideal com a energia requerida. Consequentemente, isso é importante para manter a concentração da glicose sanguínea em nível suficientemente elevado para fornecer essa nutrição necessária.

A maioria da glicose formada pela gliconeogênese durante o período interdigestivo é empregada para o metabolismo neural. De fato, é importante que o pâncreas não secrete qualquer quantidade de insulina durante esse período; de outra forma, as escassas reservas de glicose disponíveis seguiriam todas para os músculos e outros tecidos periféricos, deixando o cérebro sem fonte de nutrição.

É também importante que a concentração da glicose sanguínea não aumente demais por quatro motivos: (1) a glicose contribui de forma importante para a pressão osmótica no líquido extracelular, e se a concentração da glicose aumentar para valores excessivos, isso pode provocar considerável desidratação celular. (2) Nível excessivamente elevado da concentração de glicose sanguínea provoca a perda de glicose na urina. (3) A perda de glicose na urina também provoca diurese osmótica pelos rins, que pode depletar o organismo de seus líquidos e eletrólitos. (4) Aumentos duradouros da glicose sanguínea podem causar lesões em diversos tecidos, especialmente nos vasos sanguíneos. A lesão vascular associada ao diabetes descontrolado leva a maior risco de ataques cardíacos, derrame, doença renal no estágio terminal e cegueira.

## *Diabetes Mellitus*

O *diabetes mellitus* é síndrome do metabolismo defeituoso de carboidratos, lipídios e proteínas, causado tanto pela ausência de secreção de insulina como pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina. Existem dois tipos gerais de diabetes mellitus:

1. *O diabetes tipo I*, também chamado de *diabetes mellitus dependente de insulina* (DMID), é causado pela ausência de secreção da insulina.
2. *O diabetes tipo II*, também chamado de *diabetes mellitus não dependente de insulina* (DMNID), é inicialmente causado pela diminuição da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito metabólico da insulina. Essa sensibilidade reduzida à insulina é frequentemente chamada de *resistência insulínica*.

Em ambos os tipos de *diabetes mellitus*, o metabolismo de todos os nutrientes está alterado. O efeito básico da ausência de insulina ou da resistência à insulina sobre o metabolismo da glicose é impedir a captação eficiente e a utilização da glicose, pela maioria das células do organismo, exceto pelo cérebro. Como resultado, a concentração de glicose sanguínea aumenta, a utilização celular da glicose cai ainda mais e a utilização dos lipídios e das proteínas aumenta.

### Diabetes Tipo I — Ausência de Produção de Insulina pelas Células Beta do Pâncreas

Lesão das células beta do pâncreas ou doenças que prejudiquem a produção de insulina podem levar ao diabetes tipo I. *As infecções virais* ou *distúrbios autoimunes* podem estar envolvidos na destruição das células beta em diversos pacientes portadores de diabetes tipo I, embora a hereditariedade também desempenhe papel importante na determinação da suscetibilidade das células beta à sua destruição, em consequência dessas agressões. Em algumas circunstâncias, pode existir tendência hereditária para a degeneração das células beta, até mesmo na ausência de infecções virais ou de distúrbios autoimunes.

O início usual do diabetes tipo I ocorre por volta dos 14 anos de idade nos Estados Unidos, e por esse motivo é, com frequência, chamado de *diabetes mellitus juvenil*. Entretanto, o diabetes tipo I pode ocorrer em qualquer idade, incluindo na fase adulta, após distúrbios que levem à destruição das células beta pancreáticas. O diabetes tipo I pode se desenvolver de modo abrupto, em período de alguns dias ou semanas, com três sequelas principais: (1) glicose sanguínea aumentada; (2) aumento da utilização dos lipídios como fonte de energia e para formação de colesterol pelo fígado; e (3) depleção das proteínas do organismo. Aproximadamente 5% a 10% das pessoas com diabetes mellitus apresentam a forma tipo I da doença.

**A Concentração da Glicose Sanguínea Atinge Níveis Elevados no Diabetes Mellitus.** A ausência de insulina reduz a eficiência da utilização periférica da glicose e aumenta a produção de glicose, elevando a glicose plasmática para cerca de 300 a 1.200 mg/100 mL. O aumento da glicose plasmática então apresenta efeitos múltiplos por todo o organismo.

**A Glicose Sanguínea Aumentada Provoca Perda de Glicose na Urina.** A glicose sanguínea elevada faz com que mais glicose chegue aos túbulos renais em quantidade maior do que pode ser reabsorvida, e o excesso da glicose é eliminado na urina. Isso ocorre, usualmente, quando a concentração de glicose fica acima de 180 mg/100 mL, o nível chamado de "limiar" sanguíneo para o aparecimento da glicose na urina. Quando o nível de glicose sanguínea atinge entre 300 e 500 mg/100 mL — valores comuns nas pessoas portadoras de diabetes grave não tratado — 100 ou mais gramas de glicose podem ser perdidos pela urina a cada dia.

**A Glicose Sanguínea Aumentada Causa Desidratação.** Níveis de glicose sanguínea muito elevados (chegando a atingir, às vezes, até oito a 10 vezes o seu valor normal no diabetes grave não tratado) podem causar grave desidratação celular em todo o organismo. Isso ocorre, em parte, porque a glicose não se difunde facilmente pelos poros das membranas celulares e o aumento da pressão osmótica nos líquidos extracelulares causa transferência osmótica de água para fora das células.

Além do efeito direto de desidratação celular devido ao excesso de glicose, a perda da glicose na urina causa *diurese osmótica*, ou seja, o efeito osmótico da glicose nos túbulos renais, reduz muito a reabsorção tubular de líquidos. O efeito global é a perda maciça de líquido na urina, causando desidratação do líquido extracelular que, por sua vez, causa desidratação compensatória do líquido intracelular, pelas razões discutidas no Capítulo 26. Assim, a *poliúria* (excreção excessiva de urina), as *desidratações intracelular e extracelular*, e o *aumento da sede* são os sintomas clássicos do diabetes.

**A Concentração da Glicose Elevada Crônica Causa Lesões Teciduais.** Quando a glicose sanguínea é mal controlada durante longos períodos no diabetes mellitus, os vasos san-

guíneos em diversos tecidos do organismo, começam a funcionar anormalmente e passam por alterações estruturais que resultam aporte inadequado de sangue para os tecidos. Isso, por sua vez, leva a aumento do risco de ataque cardíaco, derrame, doença renal no estágio terminal, retinopatia, cegueira, e isquemia e gangrena nos membros.

A concentração da elevada glicose crônica também provoca lesões em muitos outros tecidos. Por exemplo, *neuropatia periférica*, que consiste no funcionamento anormal dos nervos periféricos e *disfunção do sistema nervoso autônomo* são complicações frequentes do diabetes mellitus crônico descontrolado. Essas anormalidades podem resultar em alteração dos reflexos cardiovasculares, deterioração do controle vesical, diminuição da sensibilidade nas extremidades e noutros sintomas de lesão de nervos periféricos.

Os mecanismos exatos que levam à lesão tecidual no diabetes não são bem compreendidos, mas provavelmente envolvem efeitos múltiplos das elevadas concentrações de glicose e outras anormalidades metabólicas sobre as proteínas das células endoteliais vasculares e das células musculares lisas, assim como de outros tecidos. Além disso, a *hipertensão* secundária à lesão renal, e a *aterosclerose*, secundária ao metabolismo anormal dos lipídios, frequentemente, se desenvolvem nos pacientes portadores de diabetes e amplificam a lesão tecidual causada pela glicose elevada.

**O Diabetes Mellitus Causa Aumento da Utilização dos Lipídios e Acidose Metabólica.** A alteração do metabolismo de carboidratos para metabolismo de lipídios no diabetes aumenta a liberação de cetoácidos, tais como o ácido acetoacético e o ácido β-hidroxibutírico no plasma mais rapidamente do que as células teciduais são capazes de captá-los e realizar sua oxidação. Como consequência, o paciente desenvolve *acidose metabólica* grave, devido ao excesso de cetoácidos, que, por sua vez, em associação com a desidratação causada pela formação excessiva de urina podem provocar acidose grave. Isso leva rapidamente ao *coma diabético* e à morte, a menos que a condição seja tratada imediatamente, com grande quantidade de insulina.

Todas as compensações fisiológicas usuais que ocorrem na acidose metabólica também ocorrem na acidose diabética. Entre elas se incluem *respiração rápida e profunda*, que provoca aumento da expiração do dióxido de carbono; isso age como tampão para a acidose, mas também depleta o líquido extracelular de suas reservas de bicarbonato. Os rins compensam por meio da redução da excreção de bicarbonato, gerando novo bicarbonato que é devolvido ao líquido extracelular.

Embora acidose extrema só ocorra nas circunstâncias mais graves do diabetes descontrolado, quando o pH do sangue cai abaixo de 7,0, *coma acidótico* e morte podem ocorrer em questão de horas. As alterações globais nos eletrólitos do sangue como consequência de acidose diabética grave são mostradas na Figura 78-11.

A utilização excessiva de lipídios no fígado durante longo período causa a presença de grande quantidade de colesterol no sangue circulante e aumento da deposição do colesterol nas paredes arteriais. Isso leva à *arteriosclerose* grave e a outras lesões vasculares, como discutido antes.

**O Diabetes Causa Depleção das Proteínas do Organismo.** A incapacidade de utilização da glicose como fonte de energia leva ao aumento da utilização e à diminuição do armazenamento das proteínas, assim como dos lipídios. Consequentemente, a pessoa portadora de diabetes mellitus grave não tratado apresenta perda de peso rápida e *astenia* (ausência de energia) apesar de ingerir grande quantidade de alimentos (*polifagia*). Sem tratamento, essas anormalidades metabólicas podem provocar severo consumo dos tecidos corporais e óbito em poucas semanas.

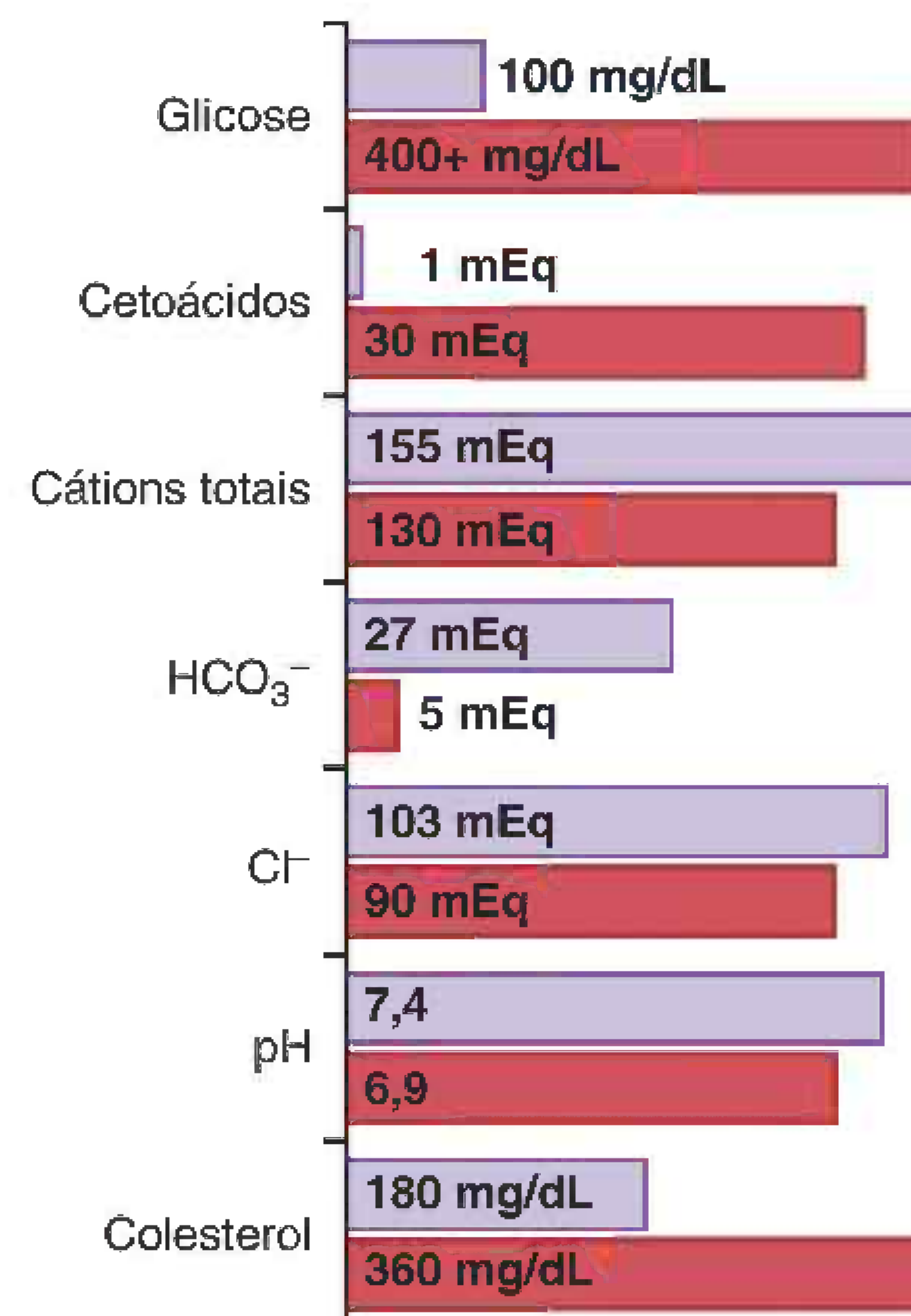



**Figura 78-11** Alterações dos constituintes sanguíneos no coma diabético mostrando valores normais (*barras lilás*) e os valores no coma diabético (*barras vermelhas*).

### Diabetes Tipo II — Resistência aos Efeitos Metabólicos da Insulina

O diabetes tipo II é de longe mais comum que o tipo I, correspondendo a cerca de 90% a 95% de todos os casos de diabetes mellitus. Na maioria dos casos, o início do diabetes tipo II ocorre depois dos 30 anos de idade, frequentemente, entre os 50 e 60 anos, e a evolução da doença é gradual. Portanto, a síndrome é frequentemente descrita como *diabetes do adulto*. Nos últimos anos, entretanto, ocorreu aumento sistemático no número de indivíduos mais jovens, alguns com menos de 20 anos de idade, com diabetes tipo II. Essa tendência parece estar relacionada principalmente com o aumento da prevalência da *obesidade, que é o fator de risco mais importante para o diabetes tipo II* em crianças, assim como nos adultos.

**Obesidade, Resistência à Insulina e "Síndrome Metabólica" Geralmente Precedem o Desenvolvimento do Diabetes Tipo II.** O diabetes tipo II, ao contrário do tipo I, está associado ao *aumento* da concentração da insulina plasmática *(hiperinsulinemia)*. Isso ocorre como resposta compensatória das células beta pancreáticas à sensibilidade diminuída dos tecidos-alvo aos efeitos metabólicos da insulina, condição referida como *resistência à insulina*. A redução da sensibilidade à insulina prejudica a utilização e o armazenamento dos carboidratos, aumentando o nível da glicose sanguínea e estimulando o aumento compensatório da secreção de insulina.

O desenvolvimento da resistência à insulina e de metabolismo alterado da glicose é em geral um processo gradual, começando com excesso de ganho de peso e obesidade. Os mecanismos que relacionam a obesidade à resistência insulínica, no entanto, ainda não estão bem esclarecidos. Alguns estudos sugerem que pode haver menos receptores de insulina, especialmente no músculo esquelético, no fígado e no tecido adiposo, nos indivíduos obesos do que nos de peso normal. Entretanto, a maior parte da resistência à insulina parece ser provocada por anormalidades nas vias de sinalização que ligam a ativação do receptor a diversos efeitos celulares. Alteração da sinalização da insulina parece estar intimamente relacionada com os efeitos tóxicos do acúmulo dos lipídios nos tecidos, como o músculo esquelético e fígado, em consequência do ganho excessivo de peso.

A resistência insulínica faz parte de cascata de distúrbios que frequentemente é chamada de *"síndrome metabólica"*. Algumas das características da síndrome metabólica incluem: (1) obesidade, especialmente acúmulo de gordura abdominal; (2) resistência à insulina; (3) hiperglicemia de jejum; (4) anormalidades lipídicas, tais como aumento dos triglicerídeos no sangue e redução da lipoproteína de alta densidade; e (5) hipertensão. Todas as características da síndrome metabólica estão intimamente relacionadas com o acúmulo do excesso de tecido adiposo na cavidade abdominal em torno das vísceras.

O papel da resistência insulínica que contribui com alguns dos componentes da síndrome metabólica ainda não foi bem esclarecido, apesar de estar claro que a resistência à insulina é a causa primária do aumento da concentração da glicose no sangue. A principal consequência negativa da síndrome metabólica é a doença cardiovascular, incluindo aterosclerose e lesões em diversos órgãos do corpo. Várias das anormalidades metabólicas associadas a essa síndrome, aumentam o risco para a doença cardiovascular e a resistência à insulina predispõe ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo II, que é também importante causa de doença cardiovascular.

**Outros Fatores Capazes de Provocar Resistência Insulínica e Diabetes Tipo II.** Embora a maioria dos pacientes portadores de diabetes tipo II se encontre com excesso de peso ou apresente acúmulo substancial de gordura visceral, grave resistência à insulina e diabetes tipo II também podem ocorrer como resultado de outras condições genéticas ou adquiridas que prejudicam a sinalização da insulina nos tecidos periféricos (Tabela 78-2).

*A síndrome do ovário policístico* (PCOS), por exemplo, está associada a aumentos acentuados da produção de androgênios ovarianos e da resistência à insulina sendo um dos distúrbios endócrinos mais comuns entre as mulheres, acometendo, aproximadamente, 6% de todas as mulheres durante sua vida reprodutiva. Embora a patogênese da PCOS continue pouco elucidada, resistência insulínica e hiperinsulinemia são encontradas em aproximadamente 80% das mulheres afetadas. As consequências a longo prazo incluem maior risco de diabetes mellitus, de aumento da concentração dos lipídios sanguíneos e doença cardiovascular.

*A formação excessiva de glicocorticoides (síndrome de Cushing)* ou de *hormônio do crescimento (acromegalia)* também diminui a sensibilidade de diversos tecidos aos efeitos metabólicos da insulina e pode levar ao desenvolvimento do diabetes mellitus. As causas genéticas da obesidade e da

**Tabela 78-2** Algumas Causas de Resistência à Insulina

| |
|---|
| • Obesidade/excesso de peso (especialmente excesso de adiposidade visceral) |
| • Excesso de glicocorticoides (síndrome de Cushing ou terapia com esteroides) |
| • Excesso de hormônio do crescimento (acromegalia) |
| • Gestação, diabetes gestacional |
| • Doença do ovário policístico |
| • Lipodistrofia (adquirida ou genética, associada a acúmulo de lipídios no fígado) |
| • Autoanticorpos ao receptor de insulina |
| • Mutações do receptor de insulina |
| • Mutações do receptor γ ativador do proliferador de peroxissoma (PPARγ) |
| • Mutações que causam obesidade genética (p. ex., mutações no receptor de melanocortina) |
| • Hemocromatose (uma doença hereditária que causa acúmulo de ferro tecidual) |

resistência insulínica, se forem bastante graves, também podem dar origem ao diabetes tipo II, assim como a muitas outras características da síndrome metabólica, incluindo a doença cardiovascular.

**Desenvolvimento do Diabetes Tipo II Durante Prolongada Resistência à Insulina.** Nos casos de resistência insulínica prolongada e grave, até mesmo níveis aumentados de insulina não são suficientes para manter a regulação normal da glicose. Como consequência, vamos encontrar hiperglicemia moderada após a ingestão de carboidratos, nos estágios iniciais da doença.

Nos estágios mais avançados do diabetes tipo II, as células beta pancreáticas ficam "exauridas" ou lesadas e são incapazes de produzir insulina suficiente para impedir hiperglicemia mais grave, em especial depois de a pessoa ingerir refeição rica em carboidratos.

Algumas pessoas obesas, apesar de apresentarem acentuada resistência à insulina e aumentos acima do normal da glicose sanguínea após refeição, nunca desenvolvem diabetes mellitus clinicamente significativo; aparentemente, o pâncreas, nessas pessoas, produz insulina suficiente para impedir anormalidades graves do metabolismo da glicose. Em outras, no entanto, o pâncreas gradativamente se exaure por secretar grande quantidade de insulina ou prejudicado por fatores associados ao acúmulo de lipídios no pâncreas, e se instala diabetes mellitus completo. Alguns estudos sugerem que fatores genéticos desempenham papel importante na determinação da capacidade do pâncreas da pessoa de manter o débito elevado da insulina durante o período de longos anos, necessário para evitar as graves anormalidades do metabolismo da glicose no diabetes tipo II.

Em muitas circunstâncias, o diabetes tipo II pode ser tratado eficazmente pelo menos nos estágios iniciais, com exercícios, restrição calórica e redução de peso, sem necessidade da administração exógena de insulina. Os fármacos que aumentam a sensibilidade à insulina, tais como as *tiazo-*

possa ter metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas tão normal quanto for possível. A insulina é disponível em diversas formulações. A insulina "regular" apresenta duração de ação que vai de 3 a 8 horas, enquanto outras formas de insulina (precipitada com zinco ou com diversos derivados de proteínas) são absorvidas lentamente do local da injeção e, consequentemente, apresentam efeitos que duram de 10 a 48 horas. Usualmente, paciente portador da forma grave do diabetes tipo I recebe uma só dose de uma das insulinas com ação prolongada a cada dia, de modo a aumentar o metabolismo global dos carboidratos durante o dia. Então, quantidades adicionais de insulina regular são administradas durante o dia, nos momentos em que o nível da glicose sanguínea costuma subir muito, como, por exemplo, nas refeições. Assim, cada paciente recebe padrão de tratamento individualizado.

Nas pessoas portadoras de diabetes tipo II, dieta e exercícios são geralmente recomendados na tentativa de induzir perda de peso e de reverter a resistência à insulina. Se esse método falhar, pode-se administrar medicamentos para aumentar a sensibilidade à insulina ou para estimular o aumento da produção da insulina pelo pâncreas. Contudo, em muitas pessoas, deve-se empregar insulina exógena para regular a glicose sanguínea.

No passado, a insulina usada para o tratamento era extraída do pâncreas de animais. No entanto, a insulina produzida pelo processo do DNA recombinante se tornou mais amplamente utilizada porque alguns pacientes desenvolvem imunidade e sensibilização contra a insulina animal, limitando assim sua eficácia.

**Relação Entre o Tratamento e a Arteriosclerose.** Os pacientes diabéticos, principalmente devido a seus altos níveis de colesterol e outros lipídios circulantes, desenvolvem aterosclerose, arteriosclerose, doença coronariana grave e múltiplas lesões microcirculatórias bem mais facilmente do que as pessoas saudáveis. Na verdade, os pacientes portadores de diabetes mal controlado durante a infância apresentam risco de morte pela doença no início da idade adulta.

O tratamento do diabetes, no passado, tendia a reduzir drasticamente os carboidratos na dieta, para diminuir a necessidade da insulina. Esse procedimento impedia que a glicose sanguínea aumentasse demais e atenuava a perda da glicose na urina, mas não evitava a ocorrência de muitas das anormalidades do metabolismo dos lipídios. Consequentemente, a tendência atual é permitir que o paciente ingira dieta praticamente normal em carboidratos e administrar quantidade bastante de insulina para metabolizar os carboidratos. Isso reduz o metabolismo lipídico e diminui os altos níveis de colesterol sérico.

Como as complicações do diabetes, tais como a aterosclerose, suscetibilidade aumentada a infecções, retinopatia diabética, cataratas, hipertensão e doença renal crônica, estão intimamente associadas a níveis dos lipídios e de glicose sanguínea, a maioria dos médicos também utiliza fármacos redutores dos lipídios para ajudar a prevenir essas alterações.

### Insulinoma — Hiperinsulinismo

Apesar de ser muito mais rara do que o diabetes, ocasionalmente encontramos produção excessiva de insulina, provocada por adenoma de uma ilhota de Langherans. Cerca de 10% a 15% desses adenomas são malignos e, ocasionalmente, metástases derivadas das ilhotas de Langherans se disseminam pelo organismo, causando extraordinária produção de insulina, tanto pelo tumor primário, como pelas lesões metastáticas. De fato, já houve necessidade da administração de mais de 1.000 gramas de glicose a cada 24 horas, para impedir a hipoglicemia em alguns desses pacientes.

**Choque Insulínico e Hipoglicemia.** Como já enfatizado, o sistema nervoso central normalmente deriva essencialmente toda sua energia do metabolismo da glicose e não há necessidade da insulina para sua utilização. No entanto, se níveis elevados de insulina fazem com que a glicose sanguínea caia a valores muito baixos, o metabolismo do sistema nervoso central fica deprimido. Consequentemente, nos pacientes portadores de tumores secretores de insulina ou nos portadores de diabetes que autoadministram quantidade muito elevada de insulina, ocorre *choque insulínico*, como vemos a seguir.

Quando o nível de glicose sanguínea atinge a faixa de 50 a 70 mg/100 mL, o sistema nervoso central fica em geral excitável porque esse grau de hipoglicemia sensibiliza a atividade neuronal. Algumas vezes, ocorrem diversas formas de alucinações, mas frequentemente o paciente simplesmente experiencia nervosismo extremo, com tremor por todo o corpo e apresenta sudorese profusa. Quando o nível de glicose sanguínea cai para o nível entre 20 e 50 mg/100 mL, existe a probabilidade de ocorrerem convulsões clônicas e perda da consciência. À medida que o nível sérico da glicose cai ainda mais, as convulsões cessam e permanece apenas o estado de coma. Às vezes, de fato é difícil distinguir apenas pela observação clínica entre um coma diabético, como resultado de acidose por falta de insulina, e coma provocado por hipoglicemia, causado pelo excesso de insulina. O hálito cetônico e a respiração rápida e profunda do coma diabético não estão presentes no coma hipoglicêmico.

O tratamento apropriado para o paciente que se encontra em choque hipoglicêmico ou em coma é a administração intravenosa imediata de grande quantidade de glicose. Isso, em geral, traz o paciente de volta do choque dentro de 1 minuto ou um pouco mais. A administração de glucagon (ou, com menor eficácia, de epinefrina) também pode causar glicogenólise no fígado e, consequentemente, aumentar o nível sanguíneo da glicose de modo extremamente rápido. Se o tratamento não for prontamente administrado, é frequente ocorrer lesão permanente nas células neuronais do sistema nervoso central.

## Referências


Ahrén B: Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes, *Nat Rev Drug Discov* 8:369, 2009.

Bansal P, Wang Q: Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E751, 2008.

Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003.

Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al: Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species, *Physiol Rev* 89:27, 2009.

Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:267, 2002.

Civitarese AE, Ravussin E: Mitochondrial energetics and insulin resistance, *Endocrinology* 149:950, 2008.

Concannon P, Rich SS, Nepom GT: Genetics of type 1A diabetes, *N Engl J Med* 360:1646, 2009.

Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al: The metabolic syndrome, *Endocr Rev* 29:777, 2008.

Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al: Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev* 84:239, 2004.

Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens* 7:772, 1994.

Hattersley AT: Unlocking the secrets of the pancreatic beta cell: man and mouse provide the key. *J Clin Invest* 114:314, 2004.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2007.

Hussain MA, Theise ND: Stem-cell therapy for diabetes mellitus. *Lancet* 364:203, 2004.

Ishiki M, Klip A: Recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners, *Endocrinology* 146:5071, 2005.

Kowluru A: Regulatory roles for small G proteins in the pancreatic beta-cell: lessons from models of impaired insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E669, 2003.

MacDonald PE, Rorsman P: The in and out of secretion from pancreatic beta-cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis, *Physiology (Bethesda)* 22:113, 2007.

Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects, *Endocr Rev* 30:152, 2009.

Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A: Gestational diabetes: the need for a common ground, *Lancet* 373:1789, 2009.

Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. *News Physiol Sci* 19:92, 2004.

Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA: Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins, *Endocr Rev* 29:367, 2008.

Saltiel AR: Putting the brakes on insulin signaling. *N Engl J Med* 349:2560, 2003.

Savage DB, Petersen KF, Shulman GI: Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance, *Physiol Rev* 87:507, 2007.

Scheuner D, Kaufman RJ: The unfolded protein response: a pathway that: multiple links insulin demand with beta-cell failure and diabetes, *Endocr Rev* 29:317, 2008.

Stefan N, Kantartzis K, Häring HU: Causes and metabolic consequences of fatty liver, *Endocr Rev* 29:939, 2008.

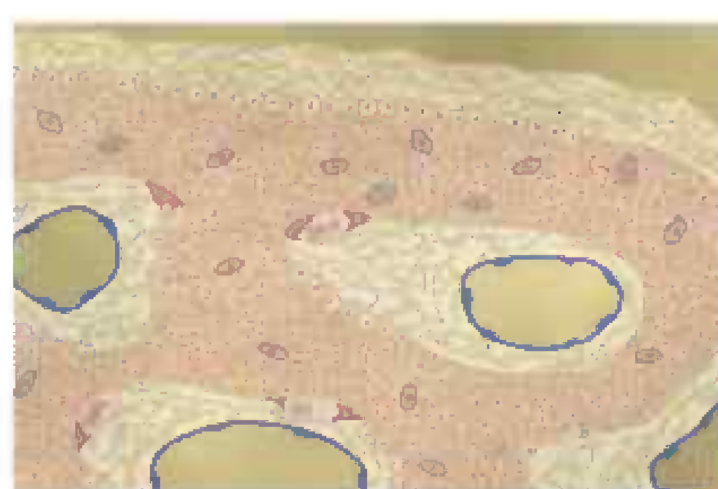
Thaler JP, Cummings DE: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery, *Endocrinology* 150:2518, 2009.

Williams DL: Finding the sweet spot: peripheral versus central glucagon-like peptide 1 action in feeding and glucose homeostasis, *Endocrinology* 150:2997, 2009.

Wang H, Eckel RH: Lipoprotein lipase: from gene to obesity, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E271, 2009.

CAPÍTULO 79

# Paratormônio, Calcitonina, Metabolismo de Cálcio e Fosfato, Vitamina D, Ossos e Dentes



A fisiologia do metabolismo de cálcio e do fosfato, a formação dos ossos e dos dentes, bem como a regulação da *vitamina D*, do *paratormônio* (PTH) e da *calcitonina* estão intimamente interligadas. A concentração extracelular do cálcio iônico, por exemplo, é determinada pela interação entre a absorção intestinal, a excreção renal e a captação/liberação óssea desse elemento; cada um desses processos, por sua vez, é regulado pelos hormônios aqui mencionados. Como a homeostasia do fosfato e a do cálcio estão estritamente associadas, elas serão discutidas em conjunto, neste capítulo.

## Visão Geral da Regulação de Cálcio e Fosfato no Líquido Extracelular e no Plasma

A concentração de cálcio no líquido extracelular é normalmente regulada de forma precisa, raras vezes apresentando elevação ou baixa de algumas porcentagens a mais ou a menos do valor normal em torno de 9,4 mg/dL, o que equivale a 2,4 mmol de cálcio por litro. Esse controle preciso é essencial, já que o cálcio desempenha papel fundamental em muitos processos fisiológicos, incluindo a contração dos músculos esqueléticos, cardíacos e lisos; a coagulação sanguínea; e a transmissão de impulsos nervosos, citando apenas alguns deles. As células excitáveis, como os neurônios, são sensíveis às alterações das concentrações do cálcio iônico; assim, aumentos da concentração deste elemento iônico acima do normal (*hipercalcemia*) provocam depressão progressiva do sistema nervoso, enquanto diminuição dessa concentração (*hipocalcemia*) induz à maior excitação desse sistema.

Característica importante da regulação extracelular do cálcio repousa no fato de que apenas 0,1% deste elemento corporal total se encontra no líquido extracelular, cerca de 1% nas células e suas organelas e o restante é armazenado nos ossos. Portanto, os ossos podem servir como amplos reservatórios, liberando cálcio em caso de queda da concentração do líquido extracelular e armazenando o cálcio, em caso de excessos.

Aproximadamente 85% do fosfato corporal se encontra armazenado nos ossos, 14% a 15% nas células e menos de 1% no líquido extracelular. Embora a concentração de fosfato no líquido extracelular não seja tão bem-regulada como a concentração de cálcio, o fosfato desempenha diversas funções importantes, sendo controlado por muitos dos fatores reguladores do cálcio.

### Cálcio no Plasma e no Líquido Intersticial

O cálcio no plasma está presente em três formas, como mostrado na Figura 79-1. (1) Cerca de 41% (1 mmol/L) do cálcio encontra-se combinado às proteínas plasmáticas e, nessa forma, não são difusíveis através da membrana dos capilares; (2) aproximadamente 9% do cálcio (0,2 mmol/L) é difusível através da membrana dos capilares, mas estão combinados a substâncias aniônicas do plasma e dos líquidos intersticiais (p. ex., citrato e fosfato) e, desse modo, não estão ionizados; e (3) os 50% restantes do cálcio no plasma se apresentam como difusíveis através da membrana dos capilares e ionizados.

Dessa forma, os líquidos plasmáticos e intersticiais mostram concentração normal do cálcio *iônico* de aproximadamente 1,2 mmol/L (ou 2,4 mEq/L, por ser íon divalente), nível correspondente apenas à metade da concentração plasmática total desse elemento. Esse cálcio iônico é a forma relevante para a maior parte das funções do cálcio no corpo, incluindo seu efeito sobre o coração, o sistema nervoso e a formação óssea.

### Fosfato Inorgânico nos Líquidos Extracelulares

O fosfato inorgânico no plasma se encontra, em grande parte, sob duas formas: $HPO_4^=$ e $H_2PO_4^-$. A concentração do $HPO_4^=$ é cerca de 1,05 mmol/L, enquanto a do $H_2PO_4^-$ oscila em torno de 0,26 mmol/L. Quando a quantidade total do fosfato no líquido extracelular aumenta, também se eleva a quantidade de cada um desses dois tipos de íons fosfato. Além disso, quando o pH do meio extracelular fica mais ácido, ocorre aumento e declínio relativos no $H_2PO_4^-$ e $HPO_4^=$ respectivamente, enquanto ocorre

o oposto quando esse meio fica alcalino. Essas relações foram apresentadas na discussão do balanço acidobásico, no Capítulo 30.

Como é difícil a determinação química das quantidades exatas do $HPO_4^=$ e do $H_2PO_4^-$ no sangue, a quantidade total do fosfato costuma ser expressa em termos de miligramas de *fósforo* por decilitro (100 mL) de sangue. A quantidade total média do fósforo inorgânico, representado por ambos os íons fosfato, está em volta de 4 mg/dL, variando entre os limites normais de 3 a 4 mg/dL nos adultos e 4 a 5 mg/dL nas crianças.

## Efeitos Fisiológicos não Ósseos das Alterações das Concentrações de Cálcio e de Fosfato nos Líquidos Corpóreos

A variação dos níveis de fosfato no líquido extracelular, de valores bem abaixo do normal até duas a três vezes a mais, não provoca efeitos imediatos importantes sobre o organismo. Em contraste, até leves aumentos ou quedas do íon cálcio no líquido extracelular podem causar efeitos fisiológicos extremos e imediatos. Além disso, a hipocalcemia ou a hipofosfatemia crônicas reduzem intensamente a mineralização óssea, como é explicado adiante neste capítulo.

**A Hipocalcemia Causa Excitação do Sistema Nervoso e Tetania.** Quando a concentração de íons cálcio no líquido extracelular declina abaixo do normal, o sistema nervoso fica progressivamente mais excitável, pois isso leva ao aumento da permeabilidade da membrana neuronal aos íons sódio, permitindo o desencadeamento natural de potenciais de ação. Em concentrações plasmáticas do cálcio iônico de aproximadamente 50% abaixo do normal, as fibras nervosas periféricas ficam tão excitáveis, a ponto de induzir descargas espontâneas, desencadeando série de impulsos nervosos; tais impulsos, por sua vez, são transmitidos até os músculos esqueléticos periféricos, provocando a contração muscular tetânica. Portanto, a hipocalcemia causa tetania e, ocasionalmente, crises epilépticas devido à sua ação de aumento da excitabilidade no cérebro.

A Figura 79-2 exibe a tetania na mão, que costuma ocorrer antes do desenvolvimento desse quadro em muitas outras partes do corpo. Esse evento recebe o nome de "espasmo carpopédico".

Em geral, a tetania ocorre quando a concentração sanguínea de cálcio diminui de seu nível normal de 9,4 mg/dL para cerca de 6 mg/dL, o que corresponde a apenas 35% abaixo da concentração normal desse elemento; a concentração letal costuma ser de aproximadamente 4 mg/dL.

Em animais de laboratório, em que existe a possibilidade de redução gradativa do cálcio, além dos níveis letais usuais, hipocalcemia muito extrema pode causar outros efeitos raramente evidentes nos pacientes humanos, como dilatação acentuada do coração, alterações nas atividades enzimáticas celulares, aumento da permeabilidade da membrana em algumas células (além dos neurônios) e distúrbio na coagulação sanguínea.

**A Hipercalcemia Deprime o Sistema Nervoso e a Atividade Muscular.** Quando o nível de cálcio nos líquidos corporais se eleva acima do normal, o sistema nervoso fica deprimido e as atividades reflexas do sistema nervoso central são lentificadas. Além disso, o aumento da concentração do cálcio iônico diminui o intervalo QT do coração e provoca falta de apetite e constipação, provavelmente em decorrência da contratilidade deprimida das paredes musculares do trato gastrointestinal.

Esses efeitos depressores começam a aparecer quando o nível sanguíneo do cálcio se eleva acima de 12 mg/dL, podendo ser intensificados à medida que o nível desse elemento passa dos 15 mg/dL. Quando o nível do cálcio ultrapassa 17 mg/dL no sangue, é provável a ocorrência de precipitação dos cristais de fosfato de cálcio por todo o corpo; essa condição é discutida, adiante, em associação à intoxicação paratireóidea.

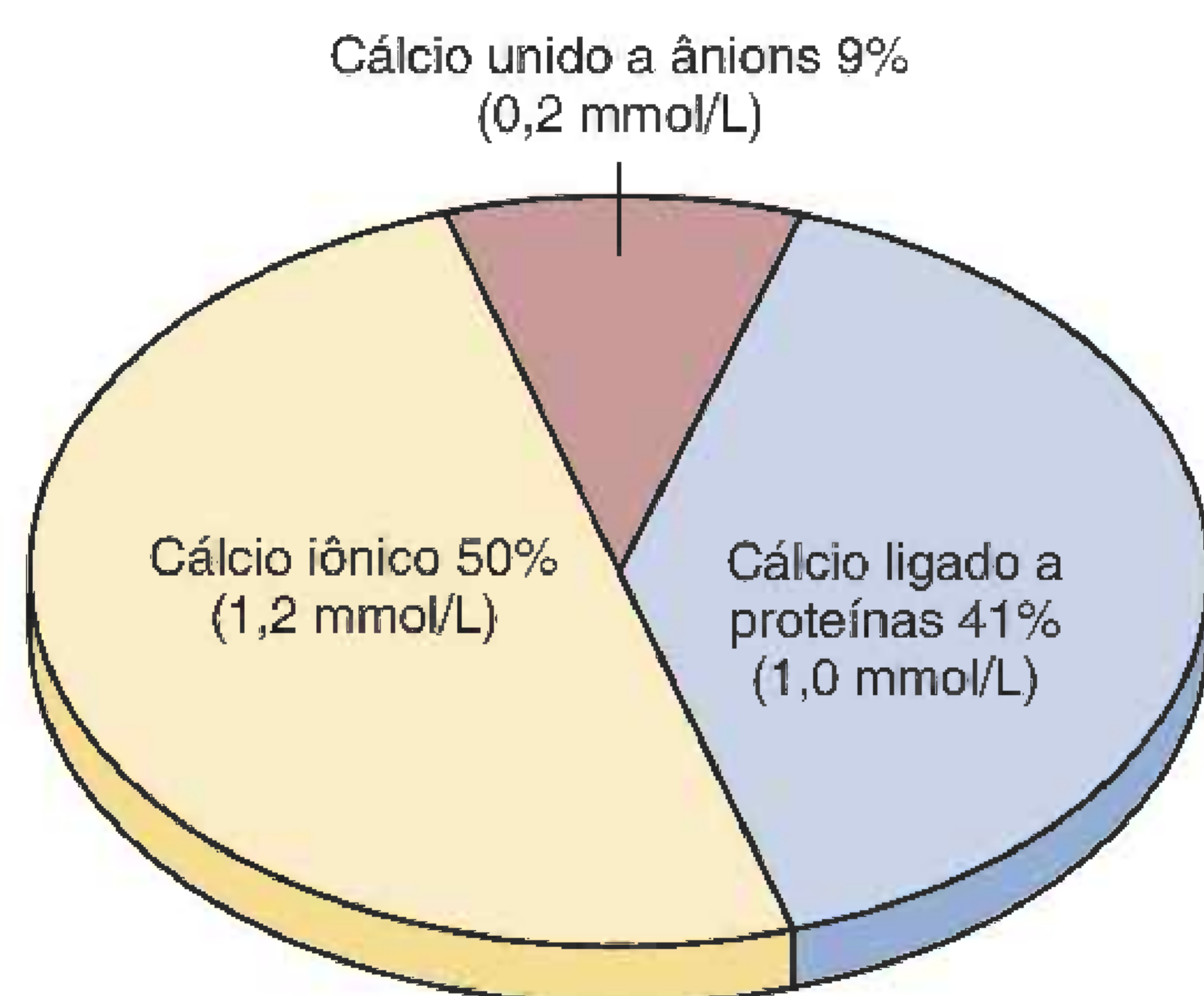



**Figura 79-1** Distribuição de cálcio iônico ($Ca^{++}$) difusível, mas não ionizado, unido a ânions, e cálcio não difusível, ligado a proteínas no plasma sanguíneo.



**Figura 79-2** Tetania hipocalcêmica na mão, denominada *espasmo carpopédico*.

## Absorção e Excreção de Cálcio e Fosfato

**Absorção Intestinal e Excreção Fecal de Cálcio e Fosfato.** Os valores usuais da ingestão estão em torno de 1.000 mg/dia de cálcio e de fósforo, separadamente, o que corresponde às quantidades presentes em 1 litro de leite. Normalmente, os cátions divalentes, como os íons cálcio, são mal absorvidos pelos intestinos. Entretanto, como discutido adiante, a *vitamina D* promove a absorção de cálcio pelos intestinos, e cerca de 35% (350 mg/dia) do cálcio ingerido costuma ser absorvido; o cálcio, remanescente no intestino, é excretado nas fezes. Quantidade adicional de 250 mg/dia de cálcio chega aos intestinos por meio dos sucos gastrointestinais secretados e pelas células descamadas da mucosa. Dessa forma, aproximadamente 90% (900 mg/dia) da ingestão diária de cálcio é excretada nas fezes (Fig. 79-3).

A absorção intestinal de fosfato ocorre com facilidade. Exceto pela porção de fosfato excretada nas fezes, em combinação com o cálcio não absorvido, quase todo o fosfato da dieta é absorvido para o sangue do intestino e depois excretado na urina.

**Excreção Renal de Cálcio e Fosfato.** Aproximadamente 10% (100 mg/dia) do cálcio ingerido é excretado na urina. Cerca de 41% do cálcio plasmático está ligado a proteínas plasmáticas e, portanto, não é filtrado pelos capilares glomerulares. O restante é combinado com ânions como o fosfato (9%) ou ionizado (50%), sendo filtrado pelos glomérulos para os túbulos renais.

Normalmente, os túbulos renais reabsorvem 99% do cálcio filtrado e em torno de 100 mg/dia são excretados na urina. Aproximadamente 90% do cálcio no filtrado glomerular é reabsorvido nos túbulos proximais, nas alças de Henle e nos túbulos distais iniciais.

Nos túbulos distais finais e nos ductos coletores iniciais, a reabsorção dos 10% remanescentes é seletiva, dependendo da concentração do cálcio iônico no sangue.

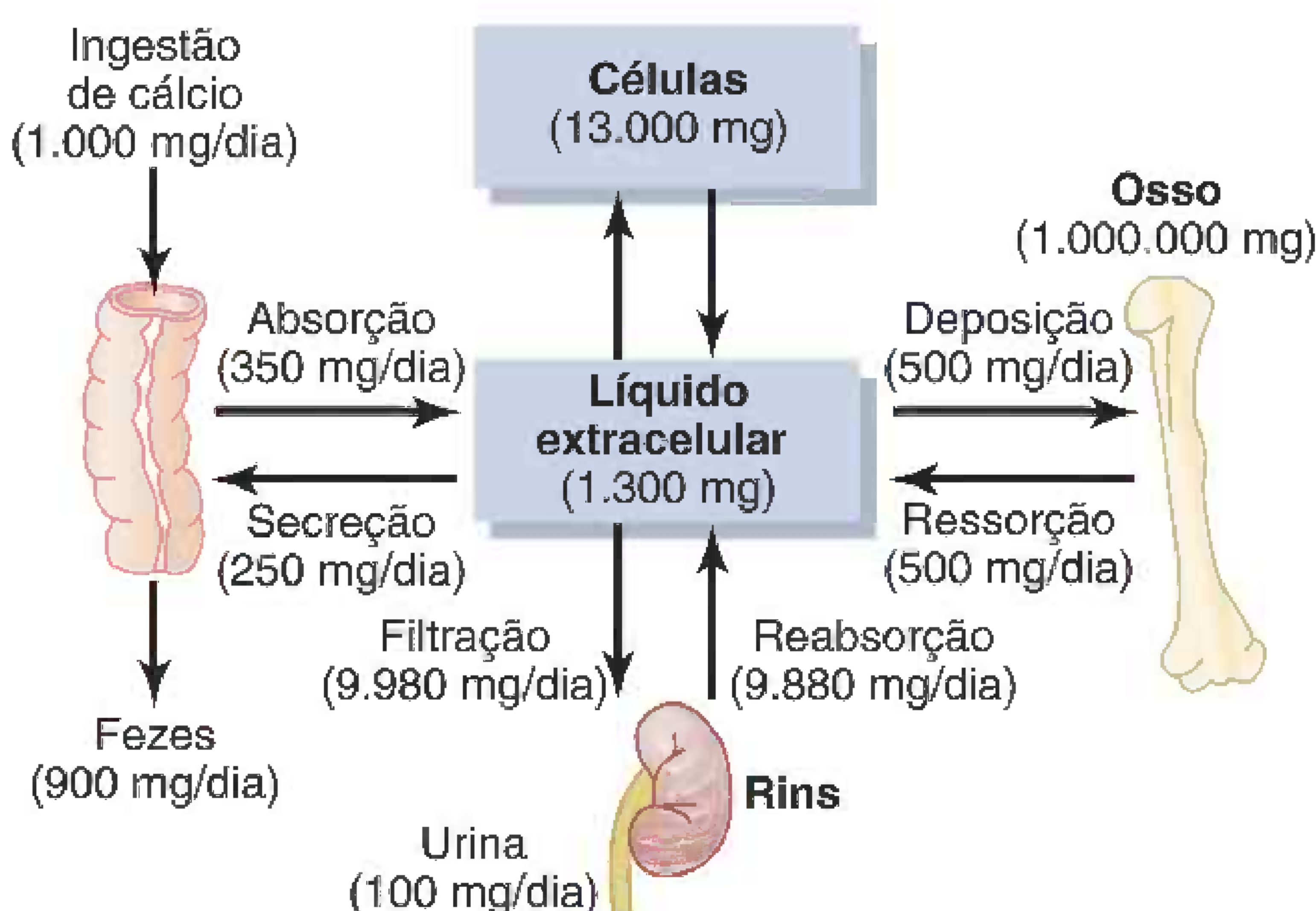



**Figura 79-3** Visão geral das trocas de cálcio entre os diferentes compartimentos teciduais, em pessoa submetida à ingestão de 1.000 mg de cálcio por dia. Note que grande parte do cálcio ingerido é normalmente eliminada nas fezes, embora os rins tenham a capacidade de excretar quantidades abundantes de cálcio, por meio da redução na reabsorção tubular de cálcio.

Quando a concentração do cálcio é baixa, essa reabsorção se mostra acentuada; assim, quase nenhum cálcio é perdido na urina. Inversamente, até mesmo aumento insignificante da concentração sanguínea de cálcio iônico acima da normal eleva acentuadamente a excreção desse elemento. Veremos adiante neste capítulo que o PTH representa o fator mais importante responsável pelo controle dessa reabsorção de cálcio, nas porções distais do néfron e, consequentemente, pelo controle da intensidade da excreção deste elemento.

A excreção renal do fosfato é controlada por *mecanismo de transbordamento*, como explicado no Capítulo 29. Ou seja, quando a concentração do fosfato no plasma estiver abaixo do valor crítico de aproximadamente 1 mmol/L, todo o fosfato no filtrado glomerular é reabsorvido, não ocorrendo qualquer perda pela urina. No entanto, acima dessa concentração crítica, a perda do fosfato é diretamente proporcional ao aumento adicional. Dessa forma, os rins regulam a concentração do fosfato no líquido extracelular, mediante alteração da excreção desse elemento, de acordo com sua concentração plasmática e filtração pelos rins.

Entretanto, conforme discutido mais adiante neste capítulo, o PTH pode aumentar intensamente a excreção do fosfato pelos rins, desempenhando papel importante no controle da concentração plasmática não só desse elemento, mas também do cálcio.

## Osso e sua Relação com o Cálcio e o Fosfato Extracelulares

O osso se compõe por *matriz orgânica* resistente, fortalecida por depósitos de *sais de cálcio*. O *osso compacto* médio contém, por peso, cerca de 30% de matriz e 70% de sais. Já o *osso recém-formado* pode ter porcentagem consideravelmente maior da matriz em relação aos sais.

**Matriz Orgânica Óssea.** A matriz orgânica do osso apresenta 90% a 95% de *fibras colágenas*, enquanto o restante corresponde a meio gelatinoso homogêneo, denominado *substância fundamental*. As fibras colágenas se estendem, principalmente, ao longo das linhas da força de tensão e conferem ao osso sua vigorosa resistência à tração.

A substância fundamental se constitui de líquido extracelular acrescido de *proteoglicanos*, especialmente *sulfato de condroitina* e *ácido hialurônico*. A função exata de cada um desses compostos não é conhecida, embora eles ajudem a controlar a deposição dos sais de cálcio.

**Sais Ósseos.** Os sais cristalinos depositados na matriz orgânica do osso são basicamente compostos de *cálcio* e de *fosfato*. A fórmula do sal cristalino predominante, conhecido como *hidroxiapatita*, é a seguinte:



$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Cada cristal — com cerca de 400 angströms de comprimento, 10 a 30 angströms de espessura e 100 angströms de largura — tem o formato semelhante a placa achatada e longa. A relação cálcio/fósforo pode variar acentuadamente, sob condições nutricionais distintas e a relação Ca/P em base ponderal varia de 1,3 a 2,0.

Os íons *magnésio, sódio, potássio* e *carbonato* também estão presentes entre os sais ósseos, embora os estudos de difração por raios X não consigam demonstrar os cristais finais formados por eles. Portanto, acredita-se que esses íons sejam conjugados aos cristais de hidroxiapatita e não organizados em cristais distintos próprios. Essa capacidade de muitos tipos de íons se conjugarem aos cristais ósseos estende-se a muitos íons, normalmente estranhos ao osso, como *estrôncio, urânio, plutônio, os outros elementos transurânicos, chumbo, ouro, outros metais pesados* e, *pelo menos, nove dentre 14 dos principais produtos radioativos liberados pela explosão da bomba de hidrogênio.* A deposição de substâncias radioativas no osso pode causar irradiação prolongada dos tecidos ósseos e se quantidade suficiente for depositada, poderá ocorrer o desenvolvimento de sarcoma osteogênico (câncer ósseo), na maioria dos casos.

**Forças Tênsil e Compressiva do Osso.** Cada fibra colágena do osso *compacto* se compõe de segmentos periódicos repetidos a cada 640 angströms ao longo de seu comprimento; os cristais de hidroxiapatita se situam adjacentes a cada segmento da fibra, unidos firmemente a ela. Essa estreita união evita o "cisalhamento" do osso; ou seja, impede o deslocamento dos cristais e das fibras colágenas, o que é essencial para a força do osso. Além disso, os segmentos de fibras colágenas adjacentes se justapõem, uns sobre os outros, provocando também a sobreposição dos cristais de hidroxiapatita como espécies de tijolos empilhados em um muro.

As fibras colágenas do osso, semelhantes às dos tendões, têm muita força tênsil, enquanto os sais de cálcio apresentam grande força compressiva. Essas propriedades combinadas junto com o grau de dependência entre as fibras colágenas e os cristais produzem a estrutura óssea dotada de forças tênsil e compressiva.

## Precipitação e Absorção de Cálcio e Fosfato no Osso — Equilíbrio com os Líquidos Extracelulares

**A Hidroxiapatita não Precipita no Líquido Extracelular Apesar da Supersaturação dos Íons Cálcio e Fosfato.** As concentrações dos íons cálcio e fosfato no líquido extracelular são consideravelmente maiores que as necessárias para causar a precipitação da hidroxiapatita. Contudo, existem inibidores presentes em quase todos os tecidos do corpo, bem como no plasma, para evitar tal precipitação; um desses inibidores é o *pirofosfato*. Portanto, os cristais de hidroxiapatita não conseguem se precipitar nos tecidos normais, exceto no osso, apesar do estado de supersaturação iônica.

**Mecanismo da Calcificação Óssea.** O estágio inicial da produção óssea consiste na secreção de *moléculas de colágeno* (chamadas de monômeros de colágeno) e da *substância fundamental* (constituída principalmente por proteoglicanos) por *osteblastos.* Os monômeros de colágeno passam por rápida polimerização, formando fibras colágenas; o tecido resultante, por sua vez, se transforma em *osteoide*, material parecido com a cartilagem, mas distinto devido à fácil precipitação dos sais de cálcio nele. À medida que o osteoide é formado, certa quantidade dos osteoblastos vem a ser encarcerada no osteoide e fica quiescente. Nesse estágio, essas células recebem o nome de *osteócitos.*

Dentro de alguns dias após a formação do osteoide, os sais de cálcio começam a se precipitar sobre as superfícies das fibras colágenas. Os precipitados aparecem primeiro espaçados ao longo de cada fibra colágena, constituindo ninhos minúsculos que se multiplicam e se desenvolvem rapidamente no período de alguns dias a semanas, até formar o produto final, os *cristais de hidroxiapatita.*

Os sais iniciais de cálcio a serem depositados não são cristais de hidroxiapatita, mas sim, compostos amorfos (não cristalinos), uma mistura de sais como $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, $Ca_3(PO_4)_2 \cdot 3H_2O$ e outros. Então, por meio de processo de substituição e de adição de átomos, ou reabsorção e nova precipitação, esses sais se convertem em cristais de hidroxiapatita, em semanas ou meses. Certa porcentagem pode permanecer para sempre na forma amorfa. Isso é dado importante, visto que esses sais amorfos podem ser absorvidos com rapidez, quando houver necessidade de cálcio extra no líquido extracelular.

O mecanismo indutor da deposição dos sais de cálcio no osteoide não é totalmente compreendido. Uma teoria apoia que no momento da formação as fibras colágenas são pré-formadas para provocar a precipitação dos sais de cálcio. Os osteoblastos supostamente também secretam substância no osteoide para neutralizar o inibidor (presumivelmente o pirofosfato), que costuma evitar a cristalização da hidroxiapatita. Uma vez que o pirofosfato tenha sido neutralizado, a afinidade natural das fibras colágenas com os sais de cálcio provoca a precipitação.

**Precipitação do Cálcio em Tecidos não Ósseos Sob Condições Anormais.** Embora os sais de cálcio quase nunca precipitem em tecidos normais além do osso, sua precipitação é possível sob condições anormais. Por exemplo, tal precipitação ocorre nas paredes arteriais na *arteriosclerose*, levando as artérias a se transformarem em tubos semelhantes a ossos. Do mesmo modo, os sais de cálcio frequentemente se depositam nos tecidos em processo de degeneração ou nos coágulos sanguíneos antigos. Presumivelmente nessas circunstâncias, os fatores inibidores que costumam evitar a deposição dos sais de cálcio desaparecem dos tecidos, permitindo, com isso, a ocorrência de precipitação.

## Intercâmbio de Cálcio Entre o Osso e o Líquido Extracelular

Se forem injetados sais solúveis de cálcio por via intravenosa, a concentração do cálcio iônico poderá aumentar imediatamente para níveis elevados. Entretanto, essa concentração de cálcio iônico retorna ao normal dentro de 30 a 60 minutos. Do mesmo modo, se quantidades abundantes dos íons cálcio forem removidas dos líquidos corporais circulantes, essa concentração de cálcio iônico novamente retornará ao normal dentro de 30 minutos a cerca de 1 hora. Esses efeitos se devem em grande parte à presença de cálcio do tipo *intercambiável* na composição óssea, que sempre está em equilíbrio com os íons cálcio nos líquidos extracelulares.

Pequena porção desse cálcio intercambiável também corresponde ao cálcio encontrado em todas as células, particularmente nos tipos celulares com alta permeabilidade, como as células do fígado e do trato gastrointestinal. No entanto, a maior parte do cálcio intercambiável está no osso, representando, normalmente, valor em torno de 0,4% a 1% do cálcio ósseo total. Esse cálcio é depositado nos ossos em forma de sal prontamente mobilizável como o $CaHPO_4$ e outros sais cálcicos amorfos.

A importância do cálcio intercambiável está na provisão de mecanismo rápido de *tamponamento* para manter a concentração de cálcio iônico nos líquidos extracelulares, evitando sua ascensão em níveis excessivos, ou sua queda em níveis baixos, em condições transitórias de alta ou baixa disponibilidade de cálcio.

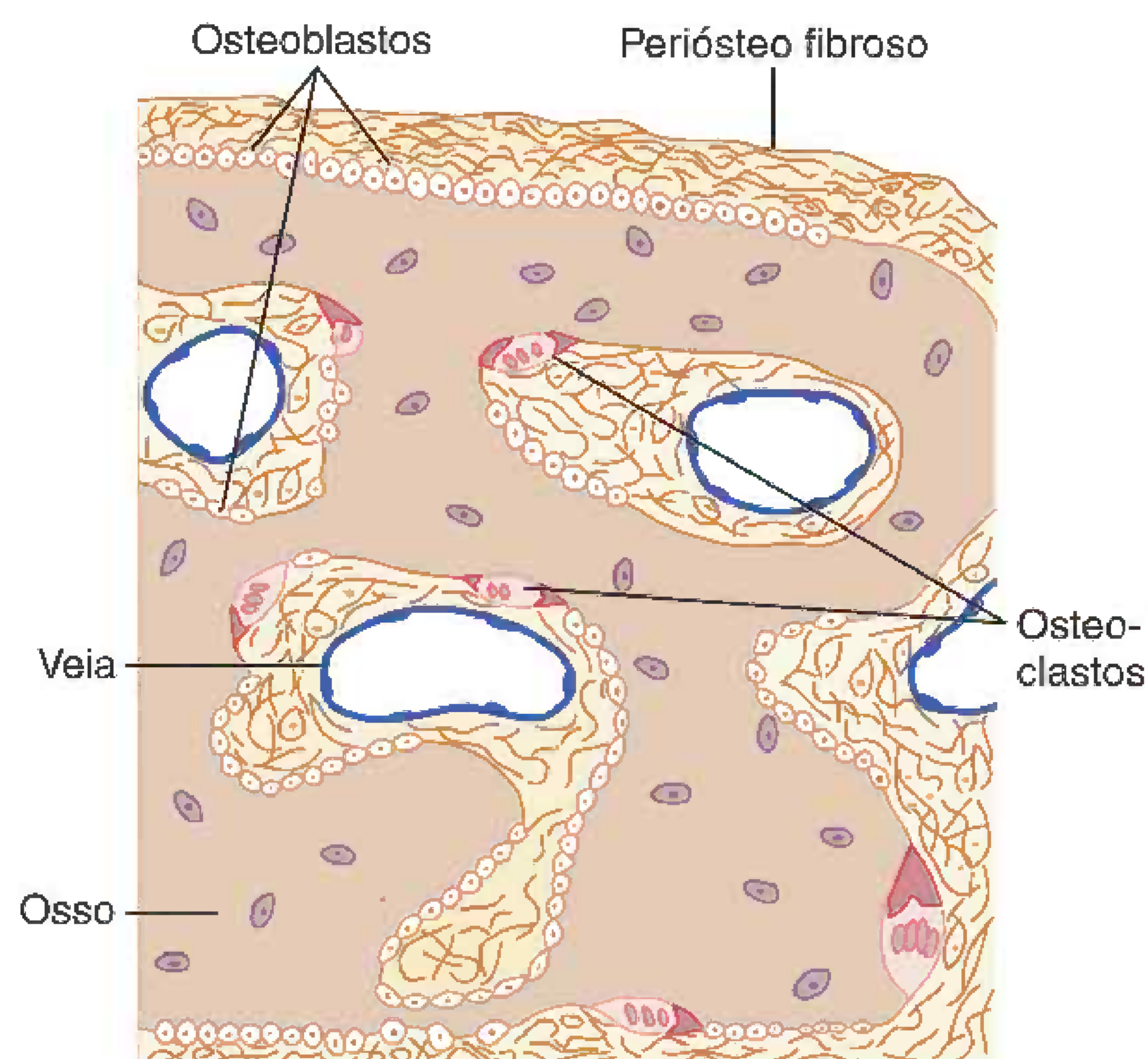



**Figura 79-4** Atividades osteoblástica e osteoclástica no mesmo osso.

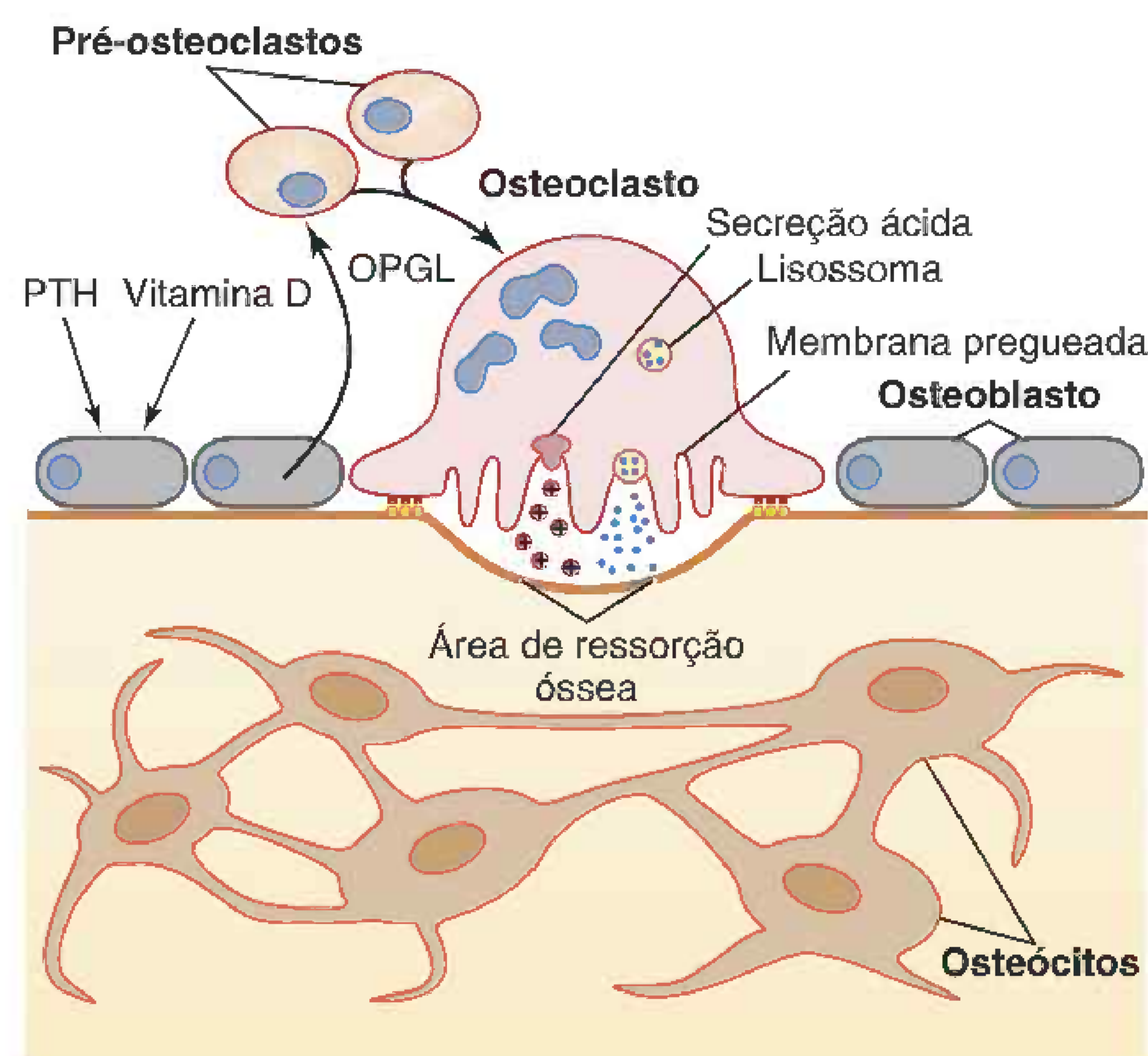



**Figura 79-5** Ressorção óssea por osteoclasto. O hormônio da paratireoide (PTH) se liga a receptores nos osteoblastos, fazendo com que eles liberem ligantes de osteoprotegerina (OPGL), que se liga aos receptores nas células pré-osteoclastos. Isso causa a diferenciação das células em osteoclastos maduros. Então, os osteoclastos desenvolvem borda pregueada e liberam enzimas dos lisossomos, assim como ácidos que promovem a ressorção óssea. Osteócitos são osteoblastos que ficaram presos na matriz óssea, durante a produção do tecido ósseo; os osteócitos formam sistema de células interligadas que se espalham por todo o osso.

### Deposição e Absorção Ósseas — Remodelagem Óssea

**Deposição Óssea pelos Osteoblastos.** O osso passa por deposição contínua de *osteoblastos* e ininterrupta absorção nos locais onde os *osteoclastos* se encontram ativos (Fig. 79-4). Os osteoblastos são encontrados nas superfícies externas dos ossos e nas cavidades ósseas. Ocorre, continuamente, discreta atividade osteoblástica em todos os ossos vivos (em torno de 4% de todas as superfícies em qualquer momento dado no adulto), assim, ao menos ocorre neoformação óssea constante.

**Absorção Óssea — Função dos Osteoclastos.** O osso também passa por contínua absorção na presença de osteoclastos, que correspondem a grandes células fagocitárias multinucleadas (com o equivalente a 50 núcleos), derivadas de monócitos ou células semelhantes a monócitos formadas na medula óssea. Os osteoclastos se apresentam normalmente ativos em menos de 1% das superfícies ósseas do adulto. Adiante, neste capítulo, abordaremos o controle da atividade absortiva óssea dos osteoclastos pelo PTH.

Do ponto de vista histológico, a absorção óssea ocorre na adjacência imediata de osteoclastos. Acredita-se que o mecanismo dessa ressorção seja o seguinte: os osteoclastos emitem suas projeções semelhantes a vilos em direção ao osso, formando borda pregueada adjacente ao osso (Fig. 79-5). Esses vilos secretam dois tipos de substâncias: (1) enzimas proteolíticas liberadas de lisossomos dos osteoclastos e (2) diversos ácidos, inclusive o ácido cítrico e o ácido lático, liberados das mitocôndrias e vesículas secretoras. As enzimas digerem ou dissolvem a matriz orgânica do osso, enquanto os ácidos provocam a dissolução dos sais ósseos. As células osteoclásticas também absorvem minúsculas partículas de matriz óssea e cristais por fagocitose, dissolvendo-os e liberando os produtos no sangue.

Como discutido adiante, o hormônio da paratireoide (PTH) estimula a atividade dos osteoclastos e a ressorção

óssea, mas isso ocorre através de mecanismo indireto. O PTH se liga a receptores nos osteoblastos adjacentes, fazendo com que liberem citocinas, incluindo o *ligante de osteoprotegerina* (OPGL), também chamado de *ligante RANK*. O OPGL ativa receptores nas células pré-osteoclastos, fazendo com que eles se diferenciem em osteoclastos multinucleados maduros. Os osteoclastos maduros, então, desenvolvem uma borda pregueada e liberam enzimas e ácidos que promovem a ressorção óssea.

Os osteoblastos também produzem osteoprotegerina (OPG), por vezes denominado *fator de inibição da osteoclastogênese* (OCIF), citocina que inibe a ressorção óssea. A OPG atua como um receptor "isca", se ligando ao OPGL e impedindo o OPGL de interagir com esse receptor, inibindo, assim, a diferenciação de pré-osteoclastos em osteoclastos maduros que ressorvem osso. A OPG se opõe à atividade da ressorção óssea do PTH, e camundongos com deficiência genética de OPG apresentam diminuição grave da massa óssea comparado com camundongos com formação normal de OPG. Apesar de os fatores que regulam a OPG não estarem completamente entendidos, a vitamina D e o PTH aparentam estimular a produção de osteoclastos maduros através de uma dupla ação, inibindo a produção de OPG e estimulando a formação de OPGL. Por outro lado, o hormônio estrogênio estimula a produção de OPG.

A importância terapêutica da via do OPG-OPGL está sendo explorada atualmente. Novos fármacos que imitam a ação da OPG de bloqueio da interação do OPGL com seu receptor parecem ser úteis no tratamento da perda óssea em mulheres pós-menopausa e em alguns pacientes com câncer ósseo.

**A Deposição e a Absorção Ósseas Normalmente Estão em Equilíbrio.** Exceto nos ossos em crescimento, a deposição e a absorção ósseas costumam ser equivalentes entre si, assim, a massa total de tecido ósseo permanece constante. Os osteoclastos comumente subsistem em massas pequenas, mas concentradas, e uma vez desencadeado seu desenvolvimento essas massas costumam destruir o osso por cerca de 3 semanas, criando um túnel com diâmetro entre 0,2 e 1 milímetro e alguns milímetros de comprimento. No término desse período, os osteoclastos desaparecem e o túnel é invadido pelos osteoblastos; em seguida, tem início o desenvolvimento de novo tecido ósseo. A deposição óssea então prossegue por vários meses, ocorrendo o assentamento do novo tecido em sucessivas camadas de círculos concêntricos (*lamelas*) sobre as superfícies internas da cavidade, até o preenchimento do túnel. Essa deposição de novo tecido ósseo cessa quando o osso começa a invadir os vasos sanguíneos da área. O canal de passagem desses vasos, denominado *canal de Harvers*, é tudo o que sobra da cavidade original. Cada nova área de osso depositado dessa forma, recebe o nome de *ósteon*, como ilustrado na Figura 79-6.

**Valor da Remodelagem Óssea Contínua.** A deposição e a absorção continuadas de tecido ósseo apresentam diversos aspectos funcionais fisiologicamente importantes. Em primeiro lugar, o osso costuma ajustar sua resistência proporcionalmente à intensidade do estresse ósseo. Como consequência, o osso apresenta espessamento quando submetido a cargas pesadas. Em segundo lugar, até mesmo o formato do osso pode ser reajustado para sustentação apropriada das forças mecânicas por meio da deposição e ressorção ósseas, de

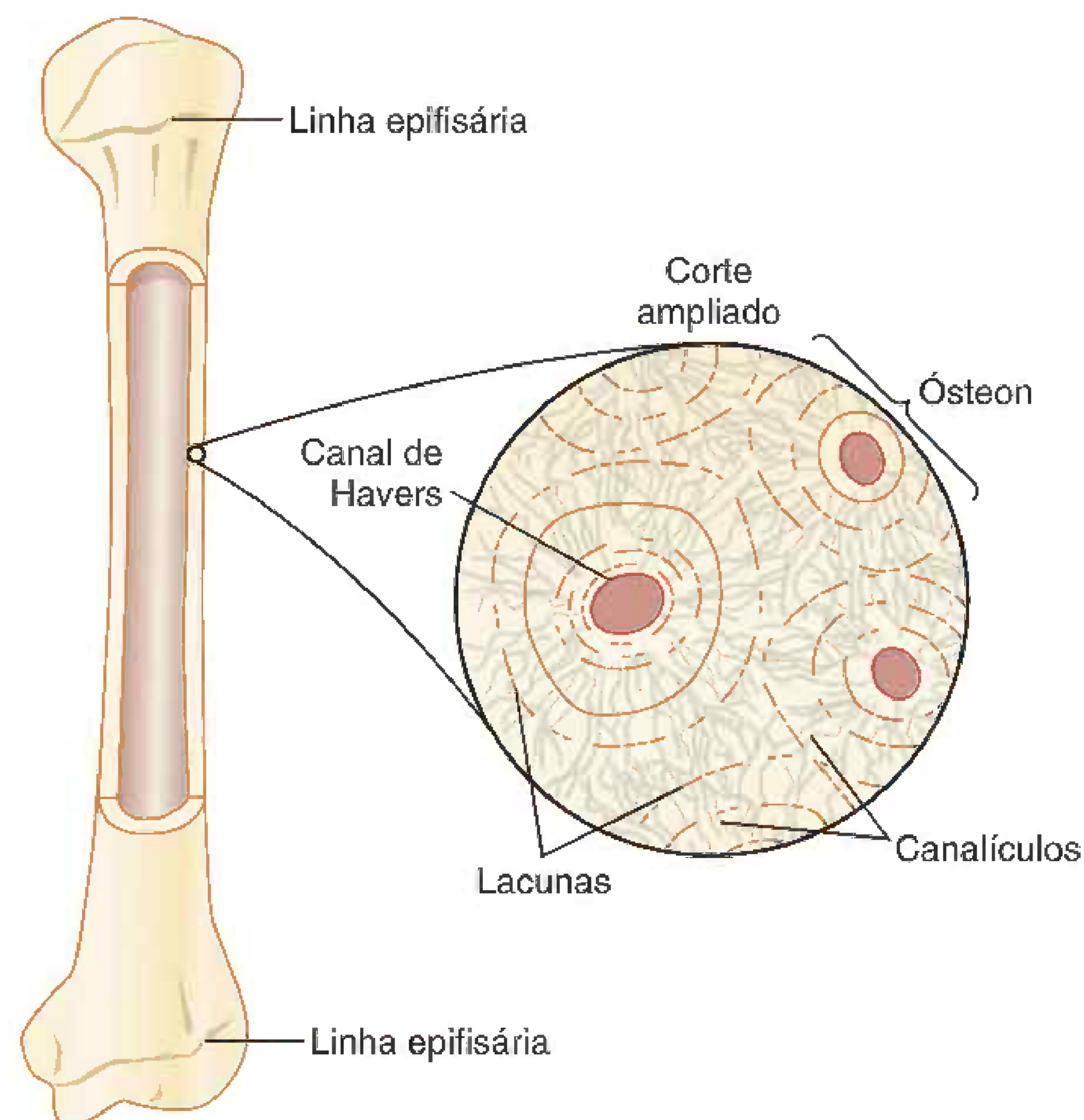



**Figura 79-6** Estrutura do osso.

acordo com os padrões de estresse. Em terceiro lugar, como o osso antigo fica relativamente quebradiço e frágil, há necessidade da deposição de nova matriz orgânica, à medida que a matriz orgânica antiga se degenera. Desse modo, a resistência normal do osso é preservada. De fato, os ossos de crianças cujas intensidades de deposição e de absorção são rápidas, mostram pouca fragilidade em comparação com os ossos de idosos, que apresentam lentidão desses processos.

**Controle da Taxa de Deposição Óssea pelo "Estresse" Ósseo.** A deposição óssea ocorre proporcionalmente à carga compressiva suportada pelo osso. Por exemplo, os ossos de atletas ficam consideravelmente mais pesados, em comparação com os de indivíduos não praticantes de atividades esportivas. Além disso, se a pessoa está com um de seus membros engessado e continua a caminhar com o membro oposto, o osso do membro imobilizado sofre adelgaçamento e descalcificação de até 30% dentro de algumas semanas, enquanto o osso contralateral permanece espesso e normalmente calcificado. Portanto, o estresse físico contínuo estimula a deposição osteoblástica e a calcificação óssea.

Em certas circunstâncias, o estresse ósseo também determina o formato dos ossos. Por exemplo, em caso de fratura de osso longo em seu centro e posterior consolidação angular, o estresse da compressão na face interna do ângulo provoca aumento da deposição óssea. Em contrapartida, ocorre aumento da absorção óssea na face externa do ângulo onde o osso não está sendo comprimido. Após muitos anos de crescente deposição, na face interna do osso angulado e absorção na face externa, o osso pode ficar quase retilíneo, especialmente em crianças, devido à rápida remodelagem óssea nos indivíduos mais jovens.

**O Reparo de Fratura Ativa os Osteoblastos.** De alguma forma, a fratura de osso ativa ao máximo todos os osteoblastos periosteais e intraósseos envolvidos na ruptura. Além disso, ocorre a formação, quase imediata, de inúme-

ros novos osteoblastos de *células osteoprogenitoras* que correspondem às células-tronco ósseas no tecido superficial de revestimento ósseo, denominado "*membrana óssea*". Em curto período, portanto, ocorre o desenvolvimento de ampla protuberância constituída por tecido osteoblástico e matriz óssea orgânica recém-formada, acompanhado em pouco tempo pela deposição de sais de cálcio, entre as duas extremidades rompidas do osso. Tal protuberância recebe o nome *calo ósseo*.

Muitos cirurgiões ortopédicos empregam o fenômeno de estresse ósseo para acelerar a consolidação da fratura. Essa medida é colocada em prática pela aplicação de fixadores mecânicos especiais para manter unidas as extremidades do osso fraturado, de modo que o paciente consiga utilizar o osso imediatamente. Isso provoca estresse sobre as extremidades opostas dos ossos fraturados, o que acelera a atividade osteoblástica no local da fratura e, muitas vezes, abrevia o período de convalescença.

## Vitamina D

A vitamina D tem potente efeito de aumentar a absorção de cálcio no trato intestinal; além disso, apresenta efeitos significativos sobre a deposição e a absorção ósseas, como discutido adiante. Contudo, essa vitamina, em si, não é a substância ativa real indutora desses efeitos. Em vez disso, a vitamina D deve passar por série de reações no fígado e nos rins, convertendo-se ao produto final ativo, o *1,25-di-hidroxicolecalciferol*, também conhecido como $1,25(OH_2)D_3$. A Figura 79-7 mostra as etapas sucessivas que levam à formação dessa substância da vitamina D. Essas etapas são discutidas a seguir.

**O Colecalciferol (Vitamina $D_3$) É Formado na Pele.** Diversos compostos derivados de esteróis pertencem à família da vitamina D e todos desempenham, mais ou menos, as mesmas funções. A vitamina $D_3$ (também denominada *colecalciferol*) é o composto mais importante, sendo formada na pele, em consequência da irradiação do *7-desidrocolesterol*, substância presente normalmente na pele pelos raios ultravioletas provenientes do sol. Portanto, a exposição adequada ao sol evita a deficiência da vitamina D. Os compostos suplementares da vitamina D ingeridos nos alimentos são idênticos ao colecalciferol formado na pele, exceto pela substituição de um ou mais átomos que não exercem influência sobre sua função.

**O Colecalciferol É Convertido em 25-Hidroxicolecalciferol no Fígado.** O primeiro passo na ativação do colecalciferol é convertê-lo em 25-hidroxicolecalciferol, o que ocorre no fígado. O processo é restrito, já que o 25-hidroxicolecalciferol apresenta efeito inibitório por *feedback* sobre as reações de conversão. Esse processo de controle por *feedback* é extremamente importante por duas razões.

Primeira, o mecanismo de *feedback* regula precisamente a concentração do 25-hidroxicolecalciferol no plasma, efeito mostrado na Figura 79-8. Note que a ingestão da vitamina $D_3$ pode aumentar muito e, ainda assim, a concentração do 25-hidroxicolecalciferol permanece quase normal. Esse alto grau de controle por *feedback* impede a ação excessiva da vitamina D, quando a quantidade da vitamina $D_3$ está muito alterada dentro de ampla faixa.

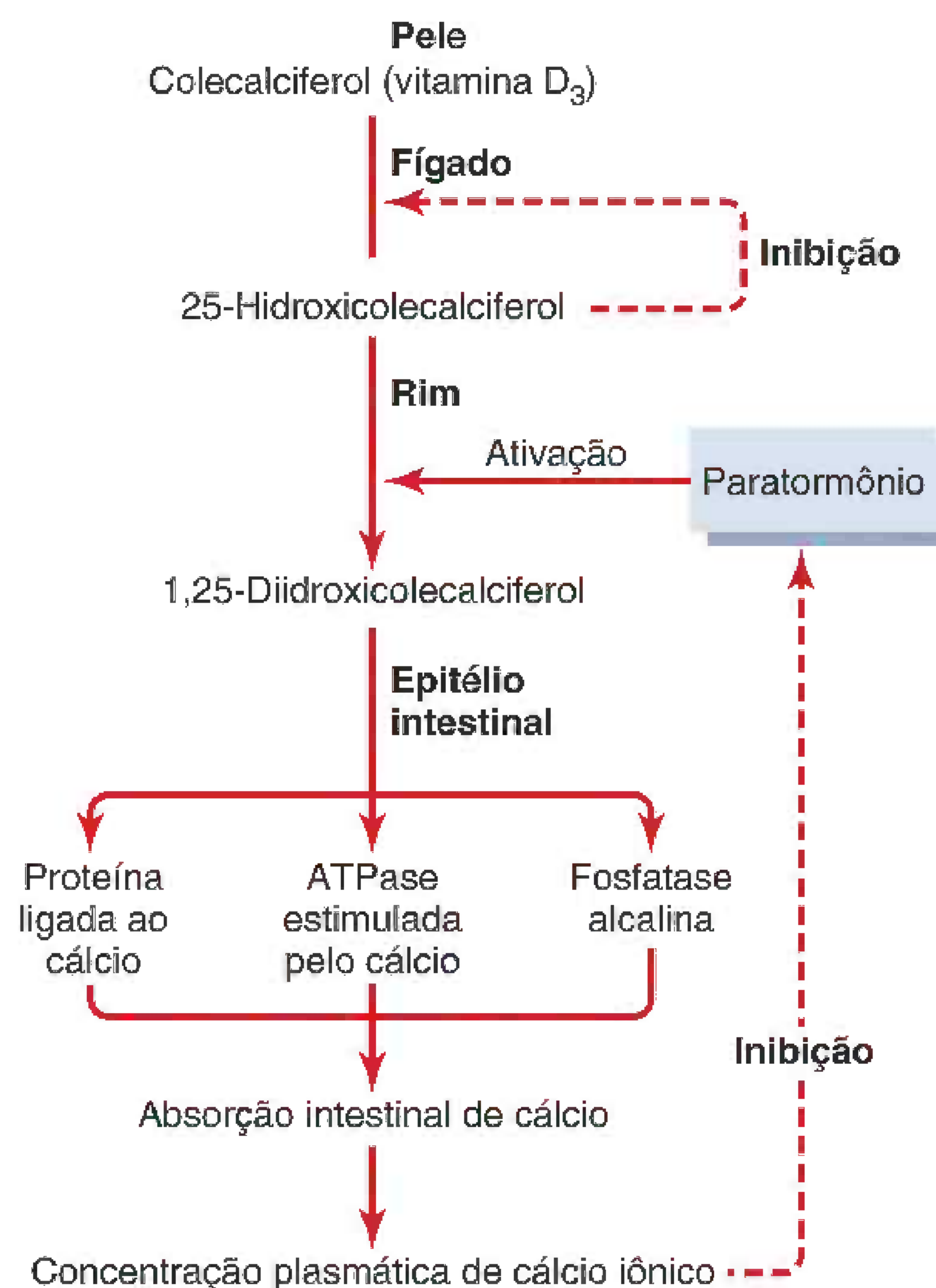



**Figura 79-7** Ativação da vitamina $D_3$ para a formação de 1,25-di-hidroxicolecalciferol e papel da vitamina D no controle da concentração plasmática do cálcio.

Segunda, essa conversão controlada da vitamina $D_3$ em 25-hidroxicolecalciferol conserva a vitamina D armazenada no fígado para uso futuro. Uma vez convertida, ela persiste no corpo por apenas algumas semanas. Na forma de vitamina D, no entanto, ela pode ficar armazenada no fígado por muitos meses.

**Formação do 1,25-Di-hidroxicolecalciferol nos Rins e seu Controle pelo Paratormônio.** A Figura 79-7 também mostra a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em *1,25-di-hidroxicolecalciferol* nos túbulos proximais dos rins. Indubitavelmente, essa última substância é a forma mais ativa da vitamina D, visto que os produtos antecedentes mostrados no esquema da Figura 79-7 apresentam menos de 1/1.000 do efeito dessa vitamina. Portanto, a vitamina D perde quase toda a sua eficácia na ausência dos rins.

Observe também na Figura 79-7 que a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol requer a presença do PTH. Na ausência desse hormônio, quase não se forma o 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Por essa razão, o PTH exerce influência potente na determinação dos efeitos funcionais da vitamina D no organismo.

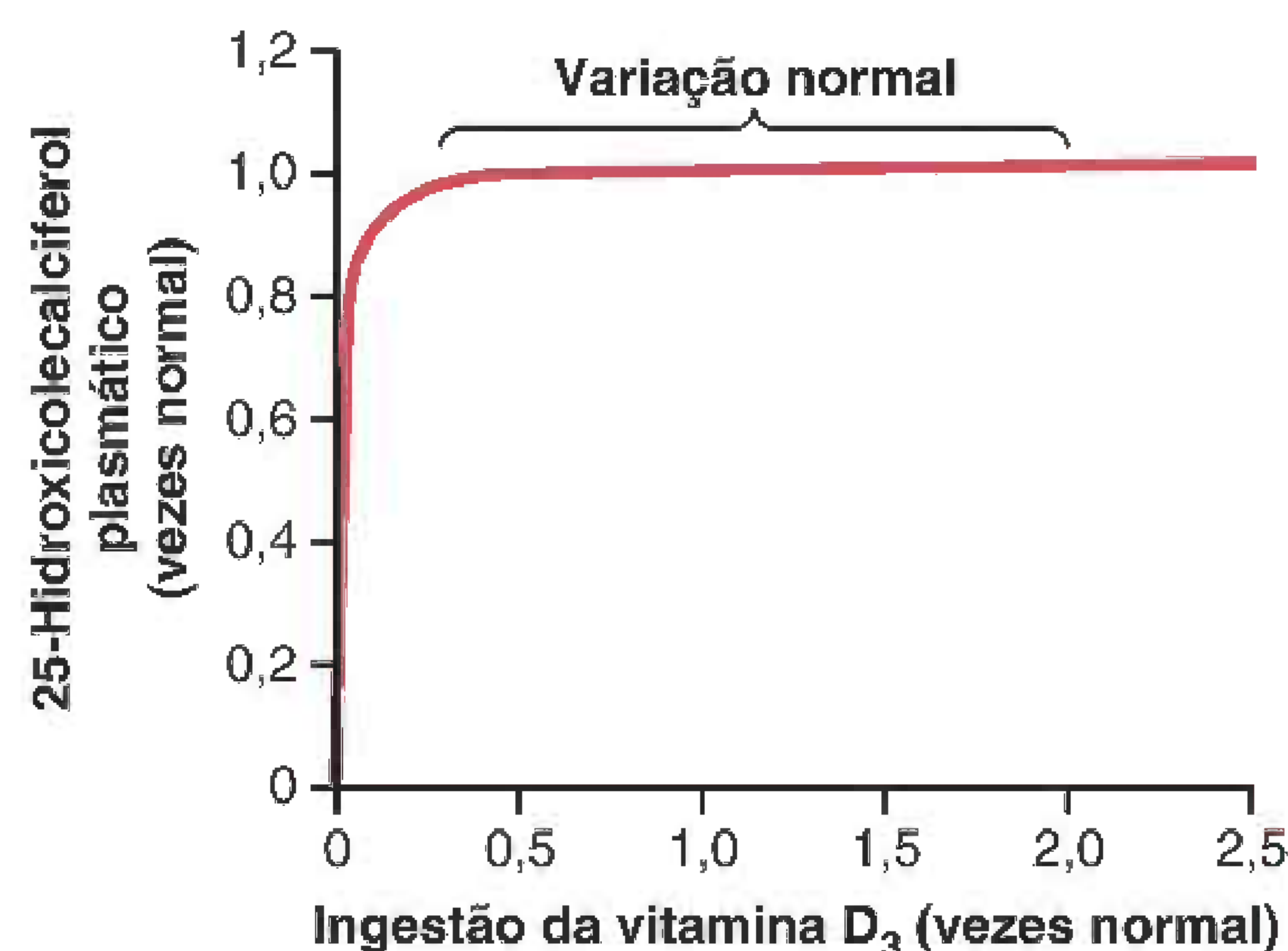



**Figura 79-8** Efeito da ingestão crescente da vitamina $D_3$ sobre a concentração plasmática do 25-hidroxicolecalciferol. Essa figura mostra que aumentos na ingestão de vitamina D, até 2,5 vezes a quantidade normal, têm pequeno efeito sobre a quantidade final formada da vitamina D ativada. A deficiência da vitamina D ativada ocorre apenas com níveis muito baixos de ingestão de vitamina D.

**A Concentração de Íon Cálcio Controla a Formação de 1,25-Di-hidroxicolecalciferol.** A Figura 79-9 demonstra que a concentração plasmática do 1,25-di-hidroxicolecalciferol é inversamente influenciada pela concentração do cálcio no plasma. Existem dois motivos para tal influência. Primeiro, o cálcio iônico, por si só, apresenta ligeiro efeito de impedir a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Segundo e até mais importante, como veremos adiante neste capítulo, a secreção do PTH é muito suprimida quando a concentração plasmática do cálcio iônico se eleva acima de 9 a 10 mg/100 mL. Portanto, em concentrações de cálcio abaixo desse nível, o PTH promove a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol nos rins. Em concentrações mais elevadas do cálcio ao suprimir o PTH, o 25-hidroxicolecalciferol é convertido em composto diferente — o 24,25-di-hidroxicolecalciferol — que tem efeito quase nulo de vitamina D.

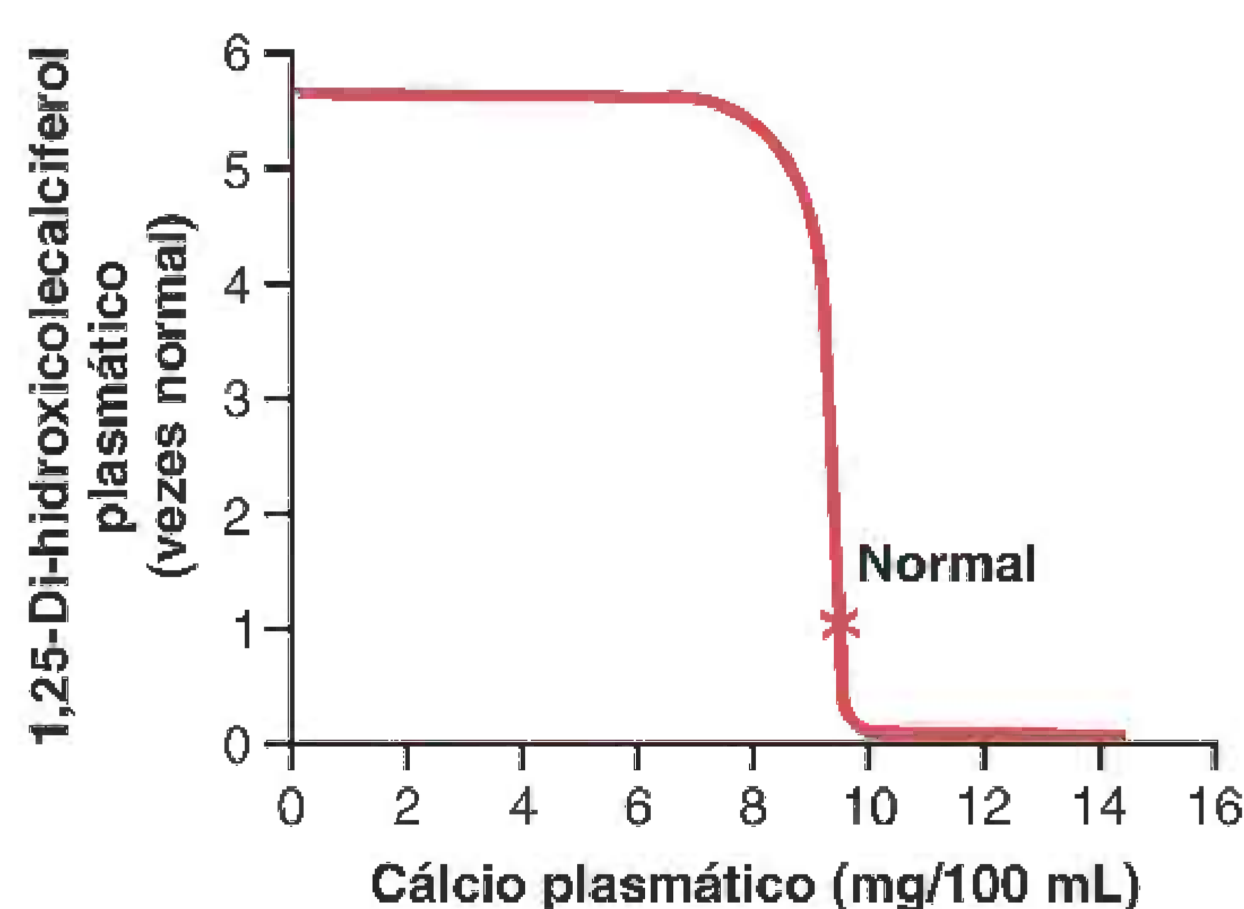



**Figura 79-9** Efeito da concentração plasmática do cálcio sobre a concentração plasmática do 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Essa figura mostra que leve declínio na concentração do cálcio abaixo da normal provoca aumento da formação da vitamina D ativada que, por sua vez, leva à intensa absorção intestinal de cálcio.

Quando a concentração plasmática do cálcio já for muito alta, a formação de 1,25-di-hidroxicolecalciferol fica bastante deprimida. A falta disso, por sua vez, diminui a absorção de cálcio pelos intestinos, pelos ossos e pelos túbulos renais, levando à queda da concentração do cálcio iônico para seu nível normal.

## Ações da Vitamina D

A forma ativa da vitamina D, o 1,25-di-hidroxicolecalciferol, apresenta diversos efeitos sobre os intestinos, rins e ossos, como aumento da absorção de cálcio e fosfato para o líquido extracelular e auxílio na regulação dessas substâncias por *feedback*.

Receptores de vitamina D estão presentes na maioria das células do corpo e estão localizados, principalmente, no núcleo das células-alvo. Similar aos receptores de esteroides e hormônios da tireoide, o receptor de vitamina D forma complexo com outro receptor intracelular, o *receptor de renitoide-X*, e esse complexo se liga ao DNA e ativa a transcrição na maioria dos casos. Em alguns casos, porém, a vitamina D suprime essa transcrição. Apesar de o receptor de vitamina D ligar diversas formas de colecalciferol, sua afinidade pelo 1,25-di-hidroxicolecalciferol é mais ou menos 1.000 vezes maior que a do 25-hidroxicolecalciferol, o que explica suas relativas potências biológicas.

**Efeito "Hormonal" da Vitamina D para Promover a Absorção Intestinal de Cálcio.** O 1,25-di-hidroxicolecalciferol, por si só, atua como um tipo de "hormônio" para promover a absorção intestinal de cálcio. Esse efeito ocorre, em grande parte, por meio do aumento em torno de 2 dias, da formação de *calbindina, proteína ligante do cálcio*, nas células epiteliais intestinais. Essa proteína atua na borda em escova dessas células, para transportar o cálcio para o citoplasma celular. O cálcio então se desloca através da membrana basolateral da célula por difusão facilitada. A absorção de cálcio é diretamente proporcional à quantidade dessa proteína ligante. Além disso, essa proteína permanece nas células por algumas semanas, após a remoção do 1,25-di-hidroxicolecalciferol do corpo, induzindo efeito prolongado de absorção do cálcio.

Outros efeitos do 1,25-di-hidroxicolecalciferol que podem ter participação no estímulo da absorção de cálcio incluem a formação de (1) ATPase estimulada pelo cálcio na borda em escova das células epiteliais e (2) fosfatase alcalina nas células epiteliais. Os detalhes precisos de todos esses efeitos não estão esclarecidos.

**A Vitamina D Promove a Absorção de Fosfato pelos Intestinos.** Embora o fosfato costume ser absorvido com facilidade, o fluxo desse elemento através do epitélio gastrointestinal é intensificado pela vitamina D. Acredita-se que essa função seja o resultado de efeito direto do 1,25-di-hidroxicolecalciferol, mas pode ser secundária à ação desse hormônio sobre a absorção de cálcio, pois esse elemento atua como mediador de transporte para o fosfato.

**A Vitamina D Diminui a Excreção Renal de Cálcio e Fosfato.** Essa vitamina também aumenta a absorção de cálcio e fosfato pelas células epiteliais dos túbulos renais e, dessa forma, tende a diminuir a excreção dessas substâncias na urina. Contudo, esse efeito é fraco e provavelmente sem grande importância na regulação da concentração dessas substâncias no líquido extracelular.

**Efeito da Vitamina D sobre o Osso e sua Relação com a Atividade do Paratormônio.** A vitamina D desempenha papéis relevantes na absorção e na deposição ósseas. A administração de *quantidades extremas dessa vitamina provoca a absorção do osso*. Na ausência da vitamina mencionada, o efeito do PTH na indução da absorção óssea (assunto discutido na próxima seção) é bastante reduzido ou até mesmo impedido. O mecanismo dessa ação da vitamina D não é conhecido, mas acredita-se que ele seja o resultado do efeito do 1,25-di-hidroxicolecalciferol de aumentar o transporte de cálcio através das membranas celulares.

A *vitamina D em quantidades menores promove a calcificação óssea*. Para tanto, um dos modos de ação dessa vitamina consiste no aumento da absorção de cálcio e de fosfato pelos intestinos. No entanto, mesmo na ausência desse aumento, a vitamina D é capaz de intensificar a mineralização óssea. Mais uma vez, o mecanismo desse efeito não é conhecido, mas provavelmente resulta da capacidade do 1,25-di-hidroxicolecalciferol em provocar o transporte dos íons cálcio através das membranas celulares — nesse caso, entretanto, talvez esse deslocamento ocorra na direção oposta através das membranas celulares de osteoblastos e osteócitos.

## Paratormônio

O paratormônio representa potente mecanismo para o controle das concentrações extracelulares de cálcio e de fosfato, mediante a redução da reabsorção intestinal, da excreção renal e do intercâmbio desses íons entre o líquido extracelular e o osso. A atividade excessiva da glândula paratireoide provoca rápida absorção de sais de cálcio dos ossos, com a consequente *hipercalcemia*; de modo inverso, a hipofunção das glândulas paratireoides gera *hipocalcemia*, muitas vezes com resultante tetania.

**Anatomia Fisiológica das Glândulas Paratireoides.** Normalmente, existem quatro glândulas paratireoides em seres humanos; situadas imediatamente atrás da glândula tireoide — uma atrás de cada polo superior e inferior da tireoide. Cada glândula paratireoide tem, aproximadamente, 6 milímetros de comprimento, 3 milímetros de largura e 2 milímetros de espessura, apresentando aspecto macroscópico semelhante à gordura, de coloração marrom-escura. Durante as intervenções cirúrgicas na tireoide, a localização das glândulas paratireoides não se mostra tarefa fácil, pois muitas vezes elas se parecem com um outro lóbulo da glândula tireoide. Por essa razão, antes do reconhecimento da importância de tais glândulas, o procedimento de tireoidectomia total ou subtotal frequentemente resultava na remoção também das glândulas paratireoides.

A retirada de metade das glândulas paratireoides não costuma provocar grandes anormalidades fisiológicas. Todavia, a remoção de três das quatro glândulas normais causa hipoparatireoidismo transitório. Mas até mesmo pequena quantidade de tecido paratireóideo remanescente, em geral, é capaz de apresentar hipertrofia satisfatória, a ponto de cumprir a função de todas as glândulas.

A glândula paratireoide do ser humano adulto, como mostrada na Figura 79-10, contém basicamente *células principais* e número pequeno a moderado de *células oxifílicas*, mas estas últimas estão ausentes em muitos animais e humanos jovens. Acredita-se que as células principais secretem grande parte do PTH, se não todo. A função das células oxifílicas não está esclarecida, mas acredita-se que sejam células principais modificadas ou depletadas que não secretam mais o hormônio.

**Perfil Químico do Paratormônio.** O PTH foi isolado em forma pura, sendo sintetizado primeiro nos ribossomos na forma de pré-pró-hormônio, uma cadeia polipeptídica de 110 aminoácidos. Essa forma passa pela primeira clivagem, transformando-se em pró-hormônio com 90 aminoácidos e, em seguida, no próprio hormônio com 84 aminoácidos pelos retículo endoplasmático e complexo de Golgi; por fim, o hormônio é armaze-

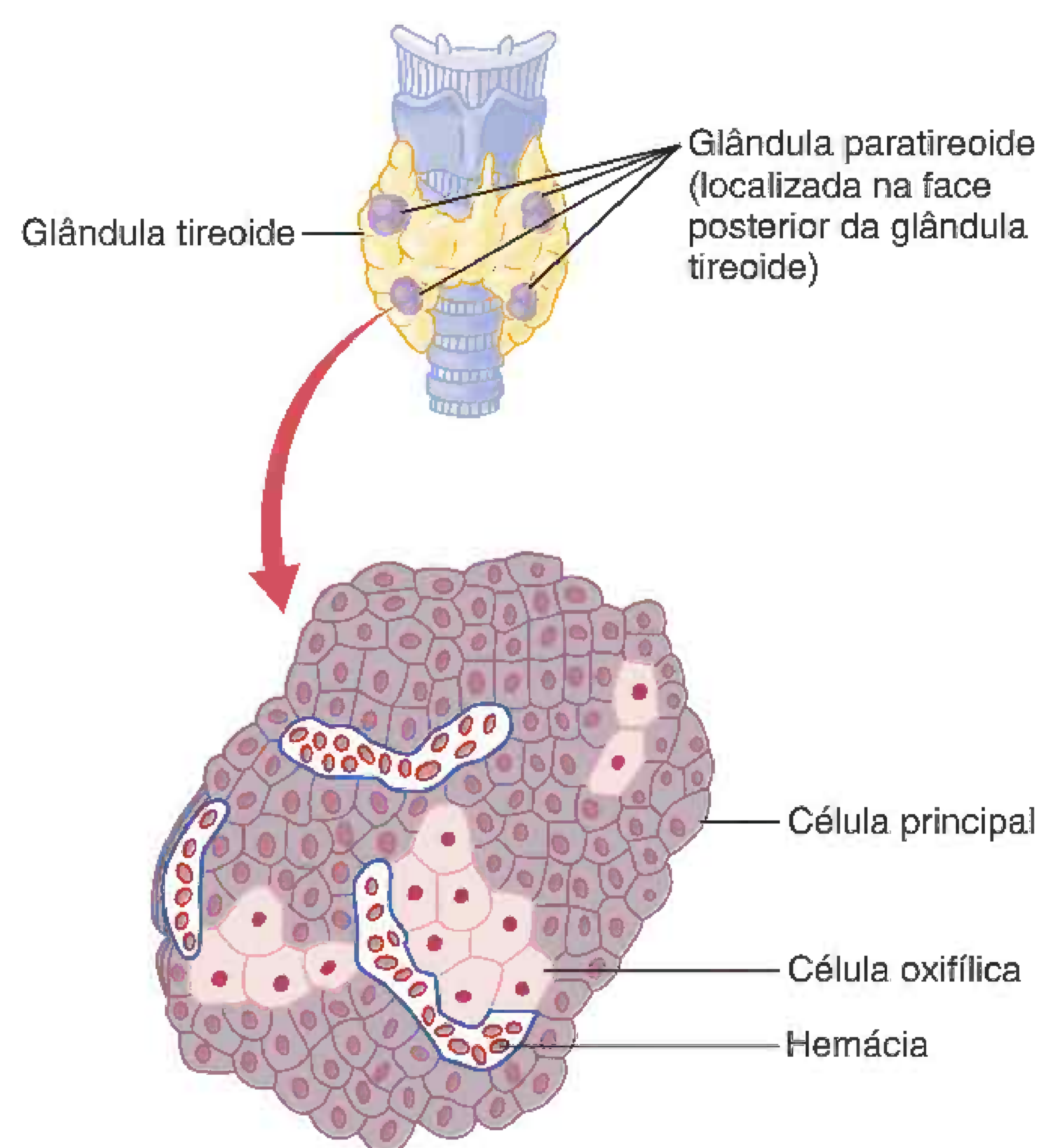



**Figura 79-10** As quatro glândulas paratireoides se situam imediatamente atrás da glândula tireoide. Quase todo o paratormônio (PTH) é sintetizado e secretado pelas células principais. A função das células oxifílicas é indeterminada, mas elas podem ser células principais modificadas ou depletadas que deixaram de secretar o PTH.

nado em grânulos secretores no citoplasma das células. A forma final do hormônio tem peso molecular de aproximadamente 9.500. Das glândulas paratireoides, também foram isolados compostos menores com apenas 34 aminoácidos adjacentes à porção N-terminal da molécula e com plena atividade de PTH. Na verdade, como os rins promovem a rápida remoção de todo o hormônio com 84 aminoácidos em minutos, mas não conseguem remover muitos dos fragmentos durante horas, grande parte da atividade hormonal é causada pelos fragmentos.

## Efeito do Paratormônio sobre as Concentrações de Cálcio e Fosfato no Líquido Extracelular

A Figura 79-11 mostra os efeitos aproximados da infusão súbita e contínua do PTH sobre as concentrações sanguíneas de cálcio e fosfato em animal por período de algumas horas. Note que no início da infusão a concentração do cálcio iônico começa a se elevar e atinge platô em cerca de 4 horas. A concentração do fosfato, no entanto, tem queda mais rápida em comparação com a elevação do cálcio e alcança nível reduzido dentro de 1 ou 2 horas. O aumento da concentração do cálcio é causado principalmente por dois efeitos do PTH: (1) aumenta a absorção de cálcio e de fosfato a partir do osso e (2) diminui com rapidez a excreção de cálcio pelos rins. A redução da concentração de fosfato é provocada pelo intenso efeito do PTH em aumentar a excreção renal desse elemento — efeito amplo o suficiente a ponto de superar o aumento da absorção óssea do fosfato.

### O Paratormônio Aumenta a Absorção Óssea de Cálcio e Fosfato

O PTH apresenta dois efeitos sobre o osso na indução da absorção de cálcio e fosfato. Um deles corresponde à fase rápida que se inicia em minutos e aumento progressivo por algumas horas. Essa fase resulta da ativação das células ósseas já existentes (principalmente os osteócitos), para promover a absorção de cálcio e fosfato. A segunda fase é muito mais lenta, exigindo alguns dias ou até semanas para seu pleno desenvolvimento; tal fase provém da proliferação dos osteoclastos, seguida pela reabsorção osteoclástica muito acentuada do próprio osso e não meramente da absorção óssea dos sais de fosfato cálcico.

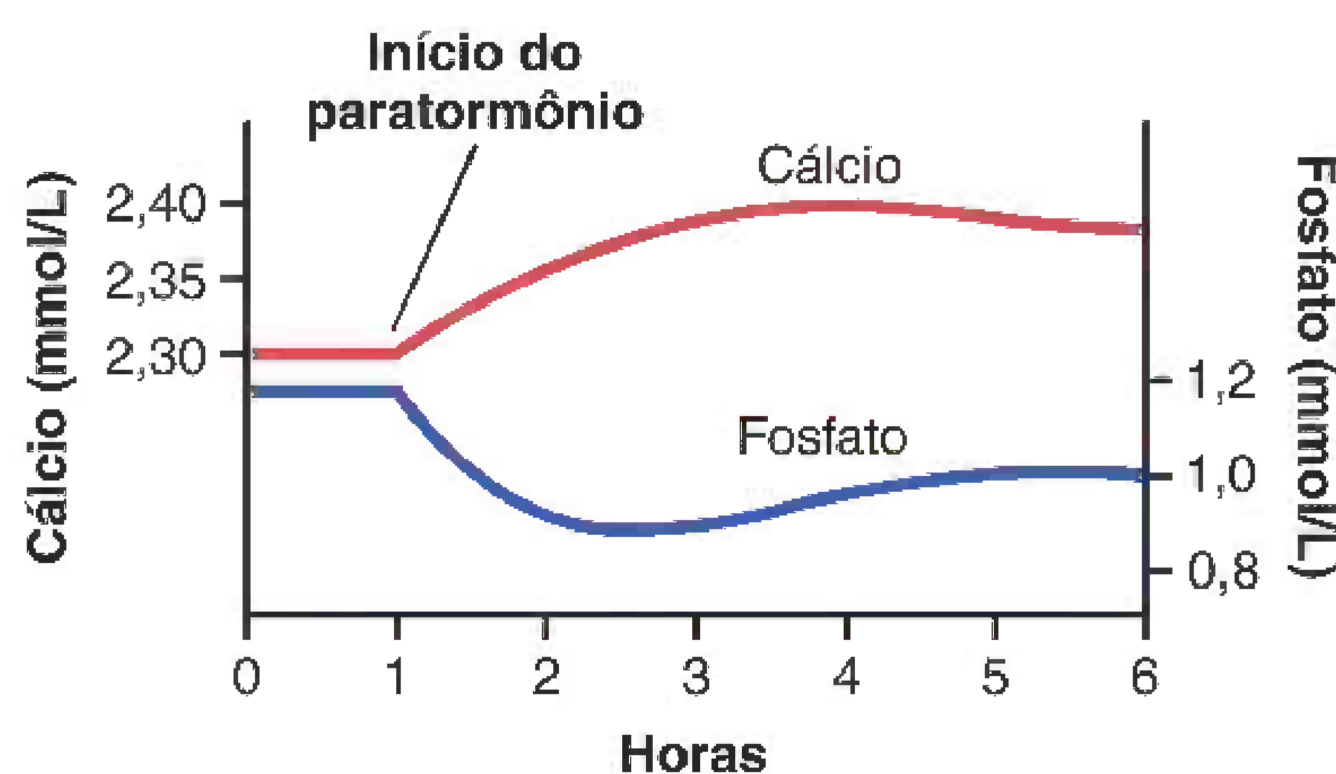



**Figura 79-11** Alterações aproximadas nas concentrações de cálcio e fosfato durante as primeiras 5 horas de infusão do paratormônio com intensidade moderada.

**Fase Rápida da Absorção de Cálcio e Fosfato do Osso — Osteólise.** Ao se injetar grande quantidade de PTH, a concentração do cálcio iônico no sangue começa a se elevar dentro de minutos, antes que seja possível o desenvolvimento de quaisquer novas células ósseas. Os estudos histológicos e fisiológicos demonstraram que o PTH provoca a remoção dos sais ósseos de duas áreas: (1) da matriz óssea nas proximidades dos osteócitos situados no próprio osso e (2) nas adjacências dos osteoblastos presentes ao longo da superfície óssea.

Em geral, não se considera que os osteoblastos ou os osteócitos atuem na absorção dos sais ósseos, já que esses dois tipos celulares são de natureza osteoblástica e normalmente estão associados à deposição óssea e à sua calcificação. Entretanto, estudos demonstraram que os osteoblastos e osteócitos formam sistema de células interligadas e disseminadas pelo osso e por todas as superfícies ósseas, exceto nas pequenas áreas superficiais adjacentes aos osteoclastos (Fig. 79-5). Na verdade, longos e delgados processos se estendem de osteócito para osteócito por toda a estrutura óssea, e tais processos também se unem aos osteócitos e osteoblastos da superfície. Esse extenso sistema recebe o nome de *sistema da membrana osteocítica* e acredita-se que esse sistema produza uma membrana de isolamento entre o osso e o líquido extracelular.

Entre a membrana osteocítica e o osso, existe pequena quantidade de *líquido ósseo*. Experimentos sugerem que essa membrana osteocítica promova o bombeamento dos íons cálcio do líquido ósseo para o extracelular, gerando concentração de apenas um terço do cálcio iônico nesse líquido ósseo, em comparação com o líquido extracelular. Quando a bomba osteocítica fica excessivamente ativada, a concentração de cálcio no líquido ósseo declina ainda mais, e então os sais de fosfato de cálcio são absorvidos do osso. Esse efeito recebe o nome de *osteólise* e ocorre sem absorção da matriz fibrosa e gelatinosa do osso. Quando a bomba é inativada, a concentração de cálcio no líquido ósseo sobe ainda mais, ocorrendo nova deposição dos sais de fosfato de cálcio na matriz.

Mas onde o PTH se enquadra nesse quadro? Primeiro, as membranas celulares, tanto dos osteoblastos como dos osteócitos, têm receptores proteicos para a ligação do PTH. Esse hormônio, por sua vez, pode ativar intensamente a bomba de cálcio, induzindo à rápida remoção dos sais de fosfato de cálcio dos cristais ósseos amorfos, situados junto às células. Acredita-se que o PTH estimule essa bomba mediante o aumento da permeabilidade do cálcio da fração do líquido ósseo da membrana osteocítica, o que permite a difusão dos íons cálcio até as membranas celulares do líquido ósseo. Então, a bomba de cálcio presente do outro lado da membrana celular transfere os íons cálcio para o líquido extracelular no restante do percurso.

**Fase Lenta da Absorção Óssea e Liberação do Fosfato Cálcico — Ativação dos Osteoclastos.** Efeito muito mais conhecido e evidente do PTH consiste na ativação dos osteoclastos. No entanto, essas células não têm receptores proteicos em suas membranas para o PTH. Em vez disso, acredita-se que os osteoblastos e os osteócitos ativados emitam "sinais" secundários para os osteoclastos. Como já discutido, um sinal secundário importante é o *ligante osteoprotegerina*, que ativa receptores nas células pré-osteoclastas e as transforma em osteoclastos maduros que começam sua tarefa habitual de engolfamento do osso em semanas ou meses.

A ativação do sistema osteoclástico ocorre em dois estágios: (1) ativação imediata dos osteoclastos já formados e (2) formação de novos osteoclastos. Alguns dias de excesso do PTH costumam levar ao desenvolvimento satisfatório do sistema osteoclástico, mas esse crescimento pode continuar durante meses sob a influência de intensa estimulação por esse hormônio.

Após alguns meses de níveis excessivos do PTH, a ressorção osteoclástica pode levar ao enfraquecimento ósseo e à estimulação secundária dos osteoblastos, na tentativa de corrigir a condição enfraquecida do osso. Portanto, o efeito tardio consiste efetivamente na intensificação das atividades osteoblástica e osteoclástica. Não obstante, mesmo nos estágios tardios, ocorre mais absorção óssea em comparação com a deposição, na presença de um excesso contínuo do PTH.

O osso contém grande quantidade de cálcio em comparação com a quantidade total em todos os líquidos extracelulares (cerca de 1.000 vezes mais). Nesse sentido, até quando o PTH provoca elevação intensa da concentração do cálcio nos líquidos, fica impossível discernir qualquer efeito imediato sobre os ossos. A administração ou a secreção prolongada do PTH — durante muitos meses ou anos — resulta finalmente em absorção bastante evidente em todos os ossos e, até mesmo, no desenvolvimento de amplas cavidades preenchidas com grandes osteoclastos multinucleados.

### O Paratormônio Diminui a Excreção de Cálcio e Aumenta a Excreção de Fosfato pelos Rins

A administração de PTH causa a rápida perda de fosfato na urina, devido ao efeito do hormônio em reduzir a reabsorção tubular proximal dos íons fosfato.

O PTH também aumenta a reabsorção tubular renal do cálcio, ao mesmo tempo em que diminui a reabsorção de fosfato. Além disso, esse hormônio eleva a reabsorção dos íons magnésio e hidrogênio, enquanto reduz a reabsorção de íons sódio, potássio e aminoácidos do mesmo modo como influencia o fosfato. A absorção elevada de cálcio ocorre em grande parte nos *túbulos distais finais*, nos *túbulos coletores*, nos ductos coletores iniciais e possivelmente em menor escala na alça ascendente de Henle.

Não fosse o efeito do PTH sobre os rins para aumentar a absorção de cálcio, a perda contínua desse mineral na urina provocaria sua consequente depleção no líquido extracelular e nos ossos.

### O Paratormônio Aumenta a Absorção Intestinal de Cálcio e Fosfato

Neste ponto, devemos recordar que o PTH muito intensifica a absorção de cálcio e de fosfato, presente nos intestinos, pelo aumento da vitamina D da formação renal do 1,25-di-hidroxicolecalciferol, como discutido antes neste capítulo.

**O Monofosfato Cíclico de Adenosina Medeia os Efeitos do Paratormônio.** Grande parte do efeito do PTH sobre seus órgãos-alvo é mediada pelo mecanismo de *segundo mensageiro* do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Dentro de alguns minutos, após a administração do PTH, a concentração do AMPc aumenta nos osteócitos, osteoclastos e em outras células-alvo. Esse AMPc, por sua vez, é provavelmente responsável por funções, tais como a secreção osteoclástica de enzimas e ácidos que causa a reabsorção óssea e a formação do 1,25-di-hidroxicolecalciferol nos rins. Outros efeitos diretos do PTH possivelmente atuam de forma independente do mecanismo de segundo mensageiro.

## Controle da Secreção Paratireoide pela Concentração do Cálcio Iônico

Até mesmo a mais insignificante redução da concentração do cálcio iônico no líquido extracelular faz com que as glândulas paratireoides aumentem sua secreção dentro de minutos; em caso de persistência do declínio da concentração de cálcio, as glândulas passarão por hipertrofia, atingindo tamanho até cinco vezes superior ou mais que isso. Por exemplo, as glândulas paratireoides ficam bastante aumentadas em algumas condições, a saber: no *raquitismo*, em que o nível do cálcio costuma estar apenas pouco deprimido; na *gestação*, embora a diminuição da concentração do cálcio iônico, no líquido extracelular materno, dificilmente seja mensurável; e durante a *lactação*, já que o cálcio é utilizado para a formação do leite.

De modo inverso, as condições indutoras de aumento da concentração do cálcio iônico acima do normal provocam diminuição da atividade e do volume das glândulas paratireoides. Tais condições incluem (1) quantidade excessiva de cálcio na dieta, (2) teor elevado de vitamina D na dieta e (3) absorção óssea causada por fatores outros que não o PTH (p. ex., absorção óssea provocada pelo desuso dos ossos).

Alterações na concentração de íons de cálcio no líquido extracelular são detectadas por *receptor sensível ao cálcio* (CaSR) nas membranas das células da paratireoide. O CaSR é receptor acoplado à proteína G, que quando estimulado por íons de cálcio ativa a fosfolipase C e aumenta o inositol 1,4,5-trifosfatado intracelular e a formação de diacilglicerol. Isso estimula a liberação de cálcio dos estoques desse íon que, por sua vez, *diminuem* a secreção de PTH. Inversamente, a diminuição da concentração de íons cálcio no líquido extracelular inibe essas

vias e estimula a secreção de PTH. Isso contrasta com muitos tecidos endócrinos, nos quais a secreção hormonal é estimulada quando essas vias são ativadas.

A Figura 79-12 mostra a relação aproximada entre a concentração plasmática do cálcio e a do PTH. A curva vermelha contínua mostra o efeito agudo quando a concentração de cálcio sofre modificação por período de algumas horas. Isso revela que até reduções pequenas na concentração de cálcio de seu valor normal podem dobrar ou triplicar o PTH plasmático. O efeito crônico aproximado constatado pela alteração prolongada (várias semanas), da concentração do cálcio iônico, dando tempo para a ocorrência de intensa hipertrofia da glândula, é retratado pela linha vermelha tracejada; isso demonstra que a queda de apenas fração de miligrama por decilitro, na concentração plasmática do cálcio, pode duplicar a secreção de PTH. Essa é a base do potente sistema de *feedback* corporal para o controle da concentração plasmática do cálcio iônico a longo prazo.

**Resumo dos Efeitos do Hormônio da Paratireoide.** A Figura 79-13 resume os principais efeitos do aumento da secreção de PTH, em resposta à diminuição da concentração de íons cálcio, no líquido extracelular: (1) o PTH estimula a ressorção óssea, levando à liberação de cálcio para o líquido extracelular; (2) o PTH aumenta a reabsorção de cálcio e diminui a reabsorção de fosfato pelos túbulos renais, levando à diminuição da excreção de cálcio e ao aumento da excreção de fosfato; e (3) o PTH é necessário para a conversão de 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol, que por sua vez, aumenta a absorção de cálcio pelos intestinos. Essas ações em conjunto fornecem meios potentes de regulação da concentração do cálcio extracelular.

## Calcitonina

A calcitonina, hormônio peptídico secretado pela glândula tireoide, tende a *diminuir* a concentração plasmática do cálcio e, em geral, tem efeitos opostos aos do PTH. No entanto, o papel quantitativo da calcitonina nos seres humanos é bem menor que o do PTH na regulação da concentração do cálcio iônico.

A síntese e a secreção da calcitonina ocorrem nas *células parafoliculares*, ou *células C*, situadas no líquido intersticial entre os folículos da glândula tireoide. Essas células constituem apenas cerca de 0,1% da glândula tireoide humana e representam os resquícios das *glândulas ultimobranquiais* de animais inferiores, como peixes, anfíbios, répteis e aves. A calcitonina é peptídeo com 32 aminoácidos e peso molecular de aproximadamente 3.400.

**O Aumento da Concentração Plasmática do Cálcio Estimula a Secreção de Calcitonina.** O principal estímulo para a secreção da calcitonina é a elevação da concentração de cálcio iônico no líquido extracelular. Isso

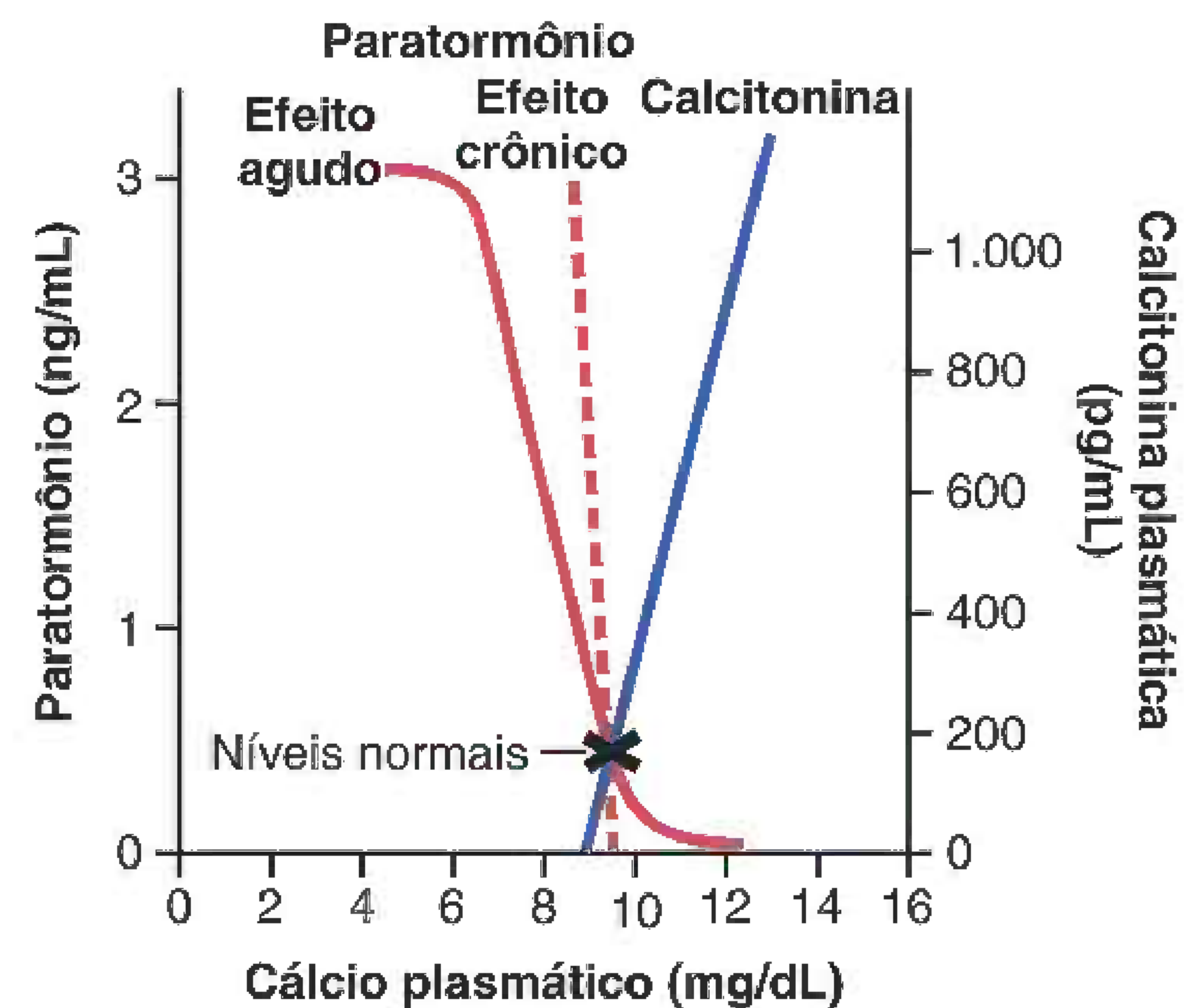



**Figura 79-12** Efeito aproximado da concentração plasmática de cálcio sobre as concentrações plasmáticas de paratormônio e de calcitonina. Note, particularmente, que as alterações crônicas a longo prazo na concentração do cálcio, em apenas alguns pontos porcentuais, podem provocar uma modificação de até 100% na concentração do paratormônio.

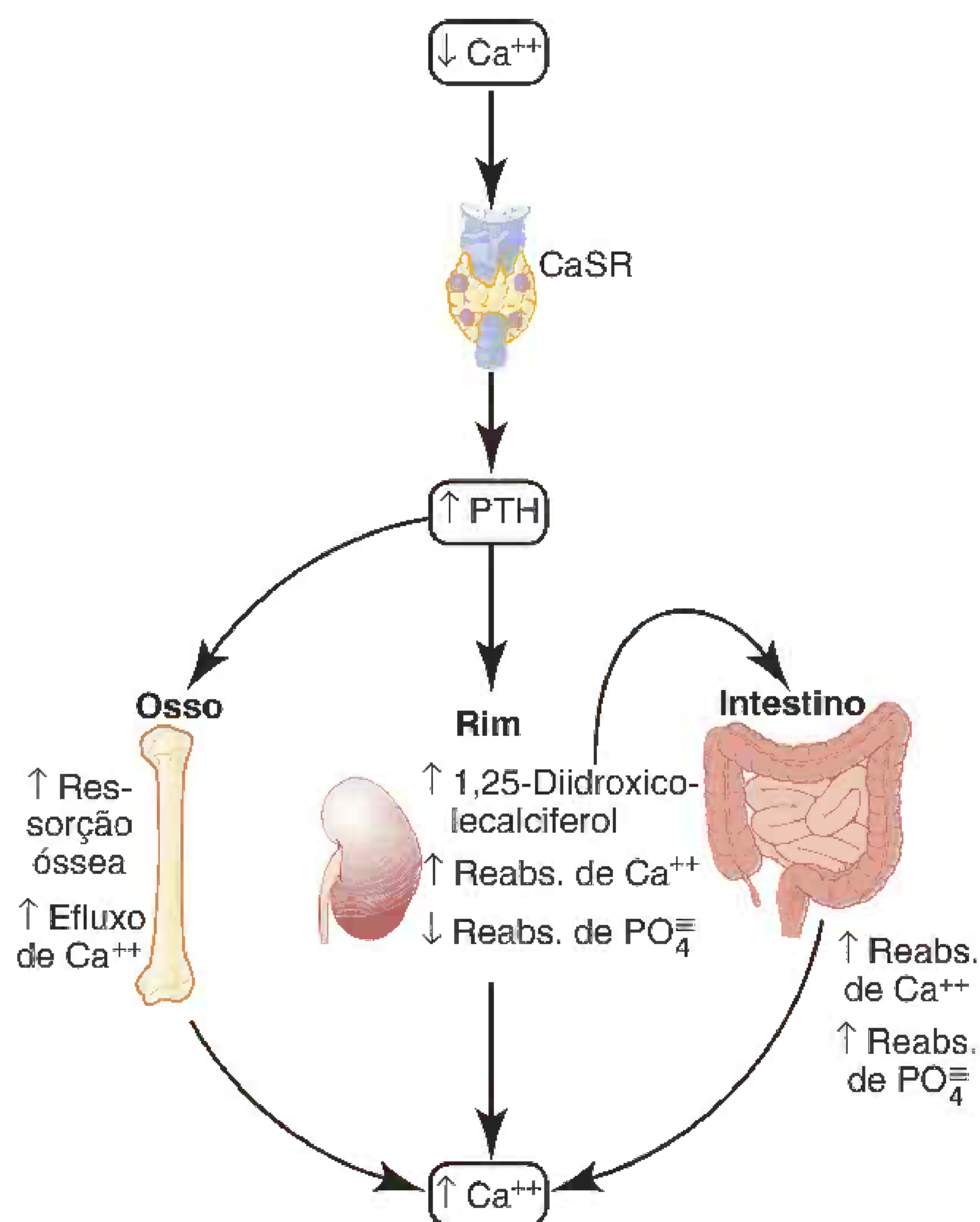



**Figura 79-13** Resumo dos efeitos do hormônio da paratireoide (PTH) no osso, nos rins e no intestino, em resposta à diminuição da concentração de íons cálcio no meio extracelular. CaSR, receptor sensível a cálcio.

contrasta com a secreção do PTH, que é estimulada pela queda na concentração de cálcio.

Em animais jovens, mas muito menos em animais com mais idade e nos seres humanos, o aumento da concentração plasmática do cálcio em torno de 10%, provoca elevação imediata de duas vezes ou mais na secreção da calcitonina, o que é mostrado pela linha azul na Figura 79-12. Isso gera um segundo mecanismo de *feedback*

hormonal para o controle da concentração plasmática do cálcio iônico; no entanto, esse mecanismo é relativamente fraco e atua de modo oposto ao sistema representado pelo PTH.

**A Calcitonina Diminui a Concentração Plasmática do Cálcio.** Em alguns animais jovens, a calcitonina diminui a concentração sanguínea do cálcio iônico com rapidez, começando dentro de minutos após a injeção desse hormônio peptídico, pelo menos por dois modos.

1. O efeito imediato consiste na redução das atividades absortivas dos osteoclastos e possivelmente do efeito osteolítico da membrana osteocítica por todo o osso, desviando o balanço em favor da deposição de cálcio nos sais cálcicos ósseos intercambiáveis. Esse efeito é particularmente significativo em animais jovens, em decorrência do rápido intercâmbio de cálcio absorvido e depositado.
2. O segundo e mais prolongado efeito da calcitonina se baseia na diminuição da formação de novos osteoclastos. Além disso, como a ressorção osteoclástica do osso induz, secundariamente, a atividade osteoblástica, o declínio da quantidade dos osteoclastos é seguido pela queda do número dos osteoblastos. Por essa razão, o resultado efetivo é a redução nas atividades osteoclástica e osteoblástica, por longo período e, portanto, efeito pouco prolongado sobre a concentração plasmática do cálcio iônico. Ou seja, o efeito sobre o cálcio do plasma é basicamente transitório, durando, no máximo, algumas horas ou alguns dias.

A calcitonina tem efeitos secundários sobre o uso do cálcio nos túbulos renais e nos intestinos. Mais uma vez, os efeitos são opostos aos do PTH, mas parecem ser de pouca importância; assim, raramente tais efeitos são levados em consideração.

**O Fraco Efeito da Calcitonina sobre a Concentração Plasmática do Cálcio no Humano Adulto.** São dois os motivos que explicam o fraco efeito da calcitonina sobre o cálcio no plasma. Primeiro, qualquer redução inicial da concentração do cálcio iônico causada pela calcitonina leva à potente estimulação da secreção do PTH, dentro de horas, o que acaba quase superando o efeito da calcitonina. Quando a glândula tireoide é removida e a calcitonina deixa de ser secretada, a concentração sanguínea do cálcio iônico não tem alteração mensurável a longo prazo, o que novamente demonstra o efeito predominante do sistema de controle do PTH.

Segundo, a intensidade diária de absorção e de deposição do cálcio no adulto é pequena e mesmo após o retardo da velocidade de absorção pela calcitonina, isso se reflete como efeito muito leve sobre a concentração plasmática do cálcio iônico. O efeito da calcitonina em crianças é muito maior, já que a remodelagem óssea ocorre mais rapidamente nessa faixa etária, com absorção e deposição do cálcio de até 5 gramas ou mais por dia — o equivalente a cinco a 10 vezes a quantidade total desse elemento em todo o líquido extracelular. Além disso, em certas osteopatias como a *doença de Paget*, em que a atividade osteoclástica está muito acelerada, a calcitonina apresenta efeito muito mais potente de redução na absorção do cálcio.

## Resumo do Controle da Concentração do Cálcio Iônico

Às vezes, a quantidade de cálcio absorvida ou perdida nos líquidos corporais é o equivalente a 0,3 grama por hora. Por exemplo, em casos de diarreia, alguns gramas de cálcio podem ser secretados nos líquidos intestinais, deslocados pelo trato intestinal e perdidos nas fezes diariamente.

De modo inverso, após a ingestão de grande quantidade de cálcio, particularmente em presença de atividade excessiva da vitamina D, a pessoa pode absorver até 0,3 grama em 1 hora. Esse valor se compara com a *quantidade total de cálcio em todo o líquido extracelular de aproximadamente 1 grama*. Sendo assim, o acréscimo ou a subtração de 0,3 grama nessa pequena quantidade de cálcio no líquido extracelular levaria a grave hipercalcemia ou hipocalcemia, respectivamente. Entretanto, o organismo tem uma primeira linha de defesa para evitar a ocorrência disso, antes mesmo que os sistemas de *feedback* hormonal do paratormônio e da calcitonina tenham oportunidade de atuação.

**A Função de Tamponamento do Cálcio Intercambiável nos Ossos — A Primeira Linha de Defesa.** Os sais de cálcio intercambiáveis nos ossos, discutidos antes neste capítulo, são compostos de fosfato de cálcio amorfo, provável e em maior parte $CaHPO_4$ ou algum composto similar frouxamente ligado ao osso e em equilíbrio reversível com os íons cálcio e fosfato no líquido extracelular.

A quantidade disponível desses sais para a troca gira em torno de 0,5% a 1% do total de sais de cálcio do osso, no total de 5 a 10 gramas de cálcio. Em virtude da facilidade de deposição desses sais intercambiáveis e da sua fácil resolubilidade, o aumento nas concentrações dos íons cálcio e fosfato do líquido extracelular acima dos valores normais provoca deposição imediata do sal intercambiável. De modo inverso, um declínio nessas concentrações ocasiona a imediata absorção do sal intercambiável. Essa reação é rápida, visto que os cristais amorfos do osso são extremamente pequenos e, talvez, sua área superficial total exposta aos líquidos do osso seja de 4.046,9 $m^2$ ou mais.

Além disso, cerca de 5% de todo o sangue flui pelos ossos a cada minuto — ou seja, aproximadamente 1% de todo o líquido extracelular por minuto. Portanto, quase metade de qualquer excesso de cálcio que apareça no líquido extracelular é removida por essa função de tamponamento dos ossos, em cerca de 70 minutos.

Além da função de tamponamento dos ossos, as *mitocôndrias* de muitos dos tecidos corporais, especialmente

do fígado e do intestino, contêm quantidade significativa de cálcio intercambiável (soma de aproximadamente 10 gramas em todo o corpo), o que representa sistema adicional de tamponamento para ajudar a manter a constância da concentração do cálcio iônico no líquido extracelular.

**Controle Hormonal da Concentração do Cálcio Iônico — A Segunda Linha de Defesa.** Simultaneamente ao "tamponamento" do cálcio no líquido extracelular, pelo mecanismo constituído pela troca desse mineral nos ossos, os dois sistemas hormonais representados pelo paratormônio e pela calcitonina dão início à sua atuação. Dentro de 3 a 5 minutos após aumento agudo da concentração do cálcio iônico, ocorre a diminuição na secreção do PTH. Como já exposto, isso envolve a ação de múltiplos mecanismos para reduzir a concentração do cálcio iônico, de volta ao seu nível normal.

Ao mesmo tempo em que começa a diminuição do PTH, a calcitonina aumenta. Em animais jovens e possivelmente em crianças jovens (mas, provavelmente, em menor escala nos adultos), a calcitonina provoca a rápida deposição de cálcio nos ossos e talvez em algumas células de outros tecidos. Por esse motivo, em animais muito jovens, o excesso de calcitonina pode fazer com que alta concentração do cálcio iônico retorne ao normal de modo consideravelmente mais rápido, em comparação com apenas o mecanismo de tamponamento do cálcio intercambiável.

Em caso de deficiência ou excesso prolongado do cálcio, apenas o mecanismo do PTH parece ser realmente importante na manutenção de concentração plasmática normal dos íons cálcio. Quando a pessoa apresenta deficiência contínua de cálcio na dieta, o PTH pode, muitas vezes, estimular a absorção óssea desse elemento, o suficiente para manter a concentração plasmática normal do cálcio iônico por 1 ano ou mais; no entanto, até mesmo os ossos acabam tendo esgotamento do cálcio. Dessa forma, os ossos constituem grande reservatório de cálcio que pode ser controlado pelo PTH. Contudo, quando ocorre depleção ou saturação de cálcio no reservatório ósseo, o controle da concentração do cálcio iônico extracelular a longo prazo conta quase exclusivamente com as participações do PTH e da vitamina D, para controlar a absorção intestinal e a excreção renal do cálcio.

## Fisiopatologia do Paratormônio, da Vitamina D e da Osteopatia

### Hipoparatireoidismo

Quando as glândulas paratireoides não secretam quantidade suficiente do PTH, a reabsorção osteocítica do cálcio intercambiável diminui e os osteoclastos ficam quase totalmente inativos. Como consequência, a reabsorção de cálcio dos ossos é tão deprimida a ponto de provocar queda no nível de cálcio nos líquidos corporais. Ainda, como o cálcio e os fosfatos não estão sendo absorvidos do osso, essa estrutura costuma permanecer resistente.

Quando as glândulas paratireoides são subitamente removidas, o nível do cálcio no sangue cai de 9,4 mg/dL para 6 a 7 mg/dL, dentro de 2 a 3 dias, enquanto a concentração sanguínea do fosfato pode dobrar. Ao ser atingido esse baixo nível de cálcio, ocorrerá desenvolvimento dos sinais típicos de tetania. Os músculos laríngeos são, entre toda musculatura corporal, especialmente sensíveis ao espasmo tetânico. O espasmo desses músculos obstrui a respiração, o que representa causa habitual de óbito na tetania, a menos que se aplique o tratamento conveniente para o quadro.

**Tratamento do Hipoparatireoidismo com PTH e Vitamina D.** Ocasionalmente, o PTH é utilizado para tratar o hipoparatireoidismo. Contudo, devido ao custo do hormônio à duração do efeito, de no máximo algumas horas, e à tendência do corpo em desenvolver anticorpos contra esse hormônio, o que o torna progressivamente menos eficaz, o hipoparatireoidismo não costuma ser tratado com a administração do PTH.

Na maioria dos pacientes com hipoparatireoidismo, o fornecimento de quantidades extremamente volumosas da vitamina D de até 100.000 unidades por dia, juntamente com a ingestão de 1 a 2 gramas de cálcio, mantêm a concentração do cálcio iônico em seu limite normal. Às vezes, pode haver necessidade de administração do 1,25-di-hidroxicolecalciferol, em vez da forma não ativada da vitamina D, em virtude de sua ação muito mais potente e rápida. Isso também pode ocasionar efeitos indesejados, já que algumas vezes fica difícil evitar o excesso de atividade por essa forma ativada da vitamina D.

### Hiperparatireoidismo Primário

No hiperparatireoidismo primário, anormalidade das glândulas paratireoides, induz à secreção inapropriada e excessiva do PTH. Em geral, a causa do hiperparatireoidismo primário é tumor de uma das glândulas paratireoides; tais tumores ocorrem com frequência muito maior em mulheres, em comparação com homens ou crianças, e essa predisposição diferenciada do desenvolvimento tumoral se deve, principalmente, ao estímulo das glândulas paratireoides pela gestação e lactação.

O hiperparatireoidismo produz atividade osteoclástica extrema nos ossos. Isso eleva a concentração do cálcio iônico no líquido extracelular, ao mesmo tempo em que costuma deprimir a concentração dos íons fosfato, pelo aumento dessa excreção renal.

**Doença Óssea no Hiperparatireoidismo.** Embora possa ocorrer o depósito de novo tecido ósseo com rapidez suficiente para compensar a ressorção osteoclástica elevada do osso, no hiperparatireoidismo brando, a absorção osteoclástica logo supera a deposição osteoblástica no hiperparatireoidismo grave, e o osso pode ser destruído quase por completo. De fato, a razão que leva a pessoa com hiperparatireoidismo a procurar o médico é, muitas vezes, fratura óssea. As radiografias do osso, como é típico, revelam extensa descalcificação e, ocasionalmente, amplas áreas císticas puncionáveis repletas com osteoclastos, na forma dos chamados "tumores" osteoclásticos de células gigantes. Além disso, podem ocorrer múltiplas fraturas dos ossos enfraquecidos, quando submetidos a traumatismos leves, especialmente nos locais de desenvolvimento dos cistos. A osteopatia cística do hiperparatireoidismo recebe o nome de *osteíte fibrosa cística.*

A atividade osteoblástica nos ossos também apresenta intenso aumento da vã tentativa de produzir quantidade suficiente de novo tecido ósseo, para compensar o antigo osso absorvido pela atividade osteoclástica. Quando os osteoblastos ficam ativos, secretam quantidade abundante de *fosfatase alcalina*. Assim, um dos achados diagnósticos relevantes no hiperparatireoidismo é a presença de alto nível dessa enzima no plasma.

**Efeitos da Hipercalcemia no Hiperparatireoidismo.** Ocasionalmente, o hiperparatireoidismo pode fazer com que o nível plasmático do cálcio se eleve para 12 a 15 mg/dL e, raras vezes, até mais. Os efeitos desses níveis elevados de cálcio, como descrito antes neste capítulo, incluem depressão do sistema nervoso central e periférico, fraqueza muscular, constipação, dor abdominal, úlcera péptica, falta de apetite e depressão do relaxamento do coração durante a diástole.

**Intoxicação Paratireóidea e Calcificação Metastática.** Em raras ocasiões, quando quantidades extremas do PTH são secretadas, o nível do cálcio nos líquidos corporais se eleva rapidamente. Até mesmo a concentração de fosfato no líquido extracelular, muitas vezes sobe de forma acentuada, ao invés de cair, como costuma ser o caso, provavelmente devido à incapacidade dos rins de excretar, com rapidez suficiente, todo o fosfato absorvido do osso. Portanto, o cálcio e o fosfato nos líquidos corporais ficam bastante supersaturados e, assim, os cristais de fosfato de cálcio ($CaHPO_4$) começam a se depositar nos alvéolos pulmonares, nos túbulos renais, na glândula tireoide, na área da mucosa gástrica produtora de ácido e nas paredes das artérias de todo o corpo. Essa disseminada deposição *metastática* do fosfato de cálcio pode se desenvolver em alguns dias.

Em geral, o nível do cálcio no sangue deve subir acima de 17 mg/dL antes que ocorra risco de intoxicação paratireóidea; entretanto, o desenvolvimento desse aumento, junto com o aumento concomitante do fosfato, pode levar ao óbito em apenas alguns dias.

**Formação de Cálculos Renais no Hiperparatireoidismo.** Grande parte dos pacientes com hiperparatireoidismo brando exibe poucos sinais de osteopatia e raras anormalidades inespecíficas, em consequência da elevação do nível do cálcio, mas apresenta tendência extrema à formação de cálculos renais. Isso se deve ao fato de que o excesso de cálcio e fosfato absorvidos pelos intestinos ou mobilizados dos ossos no hiperparatireoidismo será finalmente excretado pelos rins, ocasionando aumento proporcional nas concentrações dessas substâncias na urina. Em decorrência disso, os cristais de fosfato de cálcio tendem a se precipitar nos rins, dando origem a cálculos com essa composição. Além disso, pode ocorrer a formação de cálculos de oxalato de cálcio, pois até níveis normais de oxalato provocam a precipitação com altos níveis de cálcio.

Como a solubilidade da maior parte dos cálculos renais é pequena, em meios alcalinos, a tendência de formação de cálculos renais é consideravelmente maior na urina alcalina, em comparação com a urina ácida. Por essa razão, as dietas acidóticas e os fármacos ácidos são frequentemente utilizados para tratar os cálculos renais.

### Hiperparatireoidismo Secundário

No hiperparatireoidismo secundário, ocorrem altos níveis do PTH como forma de compensação para a *hipocalcemia* e não como anormalidade primária das glândulas paratireoides. Isso contrasta com o hiperparatireoidismo primário, que é associado à hipercalcemia.

O hiperparatireoidismo secundário pode ser causado por deficiência da vitamina D ou por doença renal crônica; nesta última, os rins lesados mostram-se incapazes de produzir quantidade suficiente da forma ativa da vitamina D, o 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Conforme discussão mais detalhada na próxima seção, a deficiência da vitamina D leva à *osteomalacia* (mineralização inadequada dos ossos) e altos níveis do PTH provocam a absorção dos ossos.

### Raquitismo Causado por Deficiência de Vitamina D

O raquitismo ocorre principalmente em crianças, sendo o resultado da deficiência de cálcio ou fosfato no líquido extracelular causada, em geral, pela falta da vitamina D. Se a criança for convenientemente exposta à luz solar, o 7-desidrocolesterol presente na pele é ativado pelos raios ultravioletas e forma a vitamina $D_3$ que evita o raquitismo, por meio do estímulo da absorção intestinal de cálcio e fosfato, conforme a discussão prévia exposta neste capítulo.

Em geral, as crianças que ficam dentro de casa durante o inverno não recebem quantidades adequadas da vitamina D sem certa suplementação na dieta. O raquitismo tende a ocorrer particularmente nos meses da primavera, já que a vitamina D formada durante o verão antecedente é armazenada no fígado e fica disponível para uso durante os meses iniciais do inverno. Além disso, a absorção óssea de cálcio e fosfato pode evitar os sinais clínicos do raquitismo, durante os primeiros meses da deficiência da vitamina D.

**As Concentrações Plasmáticas de Cálcio e Fosfato Diminuem no Raquitismo.** A concentração plasmática do cálcio no raquitismo apresenta apenas depressão ligeira, mas o nível do fosfato é intensamente deprimido. Isso se deve ao fato de que as glândulas paratireoides evitam a queda do nível do cálcio, por meio do estímulo da absorção óssea, sempre que o nível desse mineral começa a cair. Contudo, não existe sistema regulador satisfatório para impedir o declínio do nível do fosfato e, na verdade, a atividade elevada das glândulas paratireoides aumenta sua excreção na urina.

**O Raquitismo Enfraquece os Ossos.** Durante o raquitismo prolongado, o aumento compensatório acentuado na secreção do PTH provoca extrema absorção osteoclástica do osso; isso, por sua vez, torna o osso progressivamente mais fraco e impõe notável estresse físico sobre o osso, resultando também em rápida atividade osteoblástica. Os osteoblastos depositam grande quantidade de osteoide, que não vem a ser calcificado devido ao nível insuficiente de íons cálcio e fosfato. Como consequência, o osteoide recém-formado não calcificado e fraco gradativamente ocupa o lugar do osso mais antigo, que está sendo reabsorvido.

**Tetania no Raquitismo.** Nos estágios iniciais do raquitismo, quase nunca se observa a ocorrência de tetania devido ao estímulo contínuo da absorção osteoclástica do osso pelas glândulas paratireoides e, consequentemente, à manutenção de nível quase normal de cálcio no líquido extracelular. Contudo, quando o osso finalmente chega à exaustão de cálcio, o nível desse elemento pode sofrer rápida queda. À medida que o nível sanguíneo do cálcio declina abaixo de 7 mg/dL, ocorre desenvolvimento dos sinais típicos de tetania; nesse caso, a criança pode chegar ao óbito por espasmo

respiratório tetânico, a menos que esse mineral seja administrado por via intravenosa, o que alivia imediatamente a tetania.

**Tratamento do Raquitismo.** Essa terapia depende da suplementação adequada de cálcio e fosfato na dieta e com a mesma relevância do fornecimento de quantidades abundantes da vitamina D. Na ausência de administração dessa vitamina, apenas pequena quantidade de cálcio e fosfato será absorvida no intestino.

**Osteomalacia — "Raquitismo do Adulto".** Raramente, os adultos apresentam deficiência *dietética* séria de vitamina D ou de cálcio, já que não há necessidade de grandes volumes de cálcio para o processo de crescimento ósseo, como nas crianças. Ocasionalmente, entretanto, ocorrem graves deficiências tanto de vitamina D como de cálcio, em consequência de *esteatorreia* (falha de absorção da gordura) e isso se deve à lipossolubilidade dessa vitamina e à tendência de formação de sabões insolúveis do cálcio com gordura, o que leva à eliminação tanto da vitamina D quanto do cálcio nas fezes. Nessas condições, o adulto pode apresentar absorção deficiente de cálcio e de fosfato, com possível ocorrência de raquitismo, embora isso quase nunca anteceda o estágio de tetania, mas muitas vezes seja a causa de grave deficiência óssea.

**Osteomalacia e Raquitismo Causados por Doença Renal.** O "raquitismo renal" é o tipo de osteomalacia que se origina de dano prolongado aos rins. A causa dessa condição consiste, basicamente, na falha dos rins lesados de formar o 1,25-di-hidroxicolecalciferol, a forma ativa da vitamina D. Em pacientes submetidos à remoção ou destruição dos rins e tratados com hemodiálise, o problema do raquitismo renal é frequentemente grave.

Outro tipo de doença renal, indutora de raquitismo e osteomalacia, é representado pela *hipofosfatemia congênita*, resultante da reabsorção reduzida de fosfatos pelos túbulos renais. Esse tipo de raquitismo deve ser tratado com compostos à base de fosfato e não com cálcio e vitamina D; por essa razão, esse quadro recebe o nome de *raquitismo resistente à vitamina D*.

### Osteoporose — Matriz Óssea Reduzida

A osteoporose é a mais comum de todas as osteopatias nos adultos, especialmente em indivíduos com idade avançada, distinguindo-se da osteomalacia e do raquitismo por resultar da diminuição na matriz óssea orgânica e não da deficiência na calcificação óssea. Na osteoporose, a atividade osteoblástica no osso costuma estar abaixo do normal e, como consequência, a deposição de osteoide está deprimida. Ocasionalmente, no entanto, a causa da diminuição óssea é o excesso da atividade osteoclástica, como ocorre no hiperparatireoidismo.

As causas mais comuns da osteoporose são (1) *falta de estresse físico sobre os ossos* em função de inatividade; (2) *desnutrição* em grau suficiente a ponto de impedir a formação da matriz proteica; (3) *deficiência de vitamina C* necessária para a secreção de substâncias intercelulares por todas as células, inclusive para a formação de osteoide pelos osteoblastos; (4) *falta de secreção do estrogênio no período pós-menopausa*, já que esses hormônios diminuem o número e a atividade dos osteoclastos; (5) *idade avançada* com redução notável do hormônio do crescimento e de outros fatores de crescimento, somado ao fato de que muitas das funções anabólicas proteicas também se deterioram com a idade, impossibilitando o depósito satisfatório da matriz óssea; e (6) *síndrome de Cushing*, pois as quantidades maciças de glicocorticoides secretadas nessa doença provocam redução da deposição proteica por todo o organismo e aumento no catabolismo proteico, além de terem o efeito específico de deprimir a atividade osteoblástica. Dessa forma, muitos distúrbios de deficiência do metabolismo de proteínas podem causar osteoporose.

## Fisiologia dos Dentes

Os dentes cortam, trituram e misturam o alimento ingerido. Para realizar essas funções, os maxilares têm músculos vigorosos capazes de gerar força oclusiva entre os dentes dianteiros de, aproximadamente, 22 a 45 kg, e para os dentes mandibulares, em torno de 68 a 91 kg. Além disso, os dentes superiores e inferiores são providos de projeções e facetas interdigitantes, assim a arcada superior se encaixa perfeitamente na inferior. Esse encaixe recebe o nome de *oclusão* e permite a apreensão e a trituração, até mesmo, de pequenas partículas de alimento entre as superfícies dentárias.

### Função das Diferentes Partes dos Dentes

A Figura 79-14 mostra corte sagital de dente, demonstrando suas importantes partes funcionais: *esmalte*, *dentina*, *cemento* e *polpa*. O dente também pode ser dividido em *coroa*, que corresponde à porção protruída da gengiva na boca, e *raiz*, que representa a porção situada no interior do alvéolo ósseo da maxila. O colar existente entre a coroa e a raiz, onde o dente é circundado pela gengiva, se denomina *colo*.

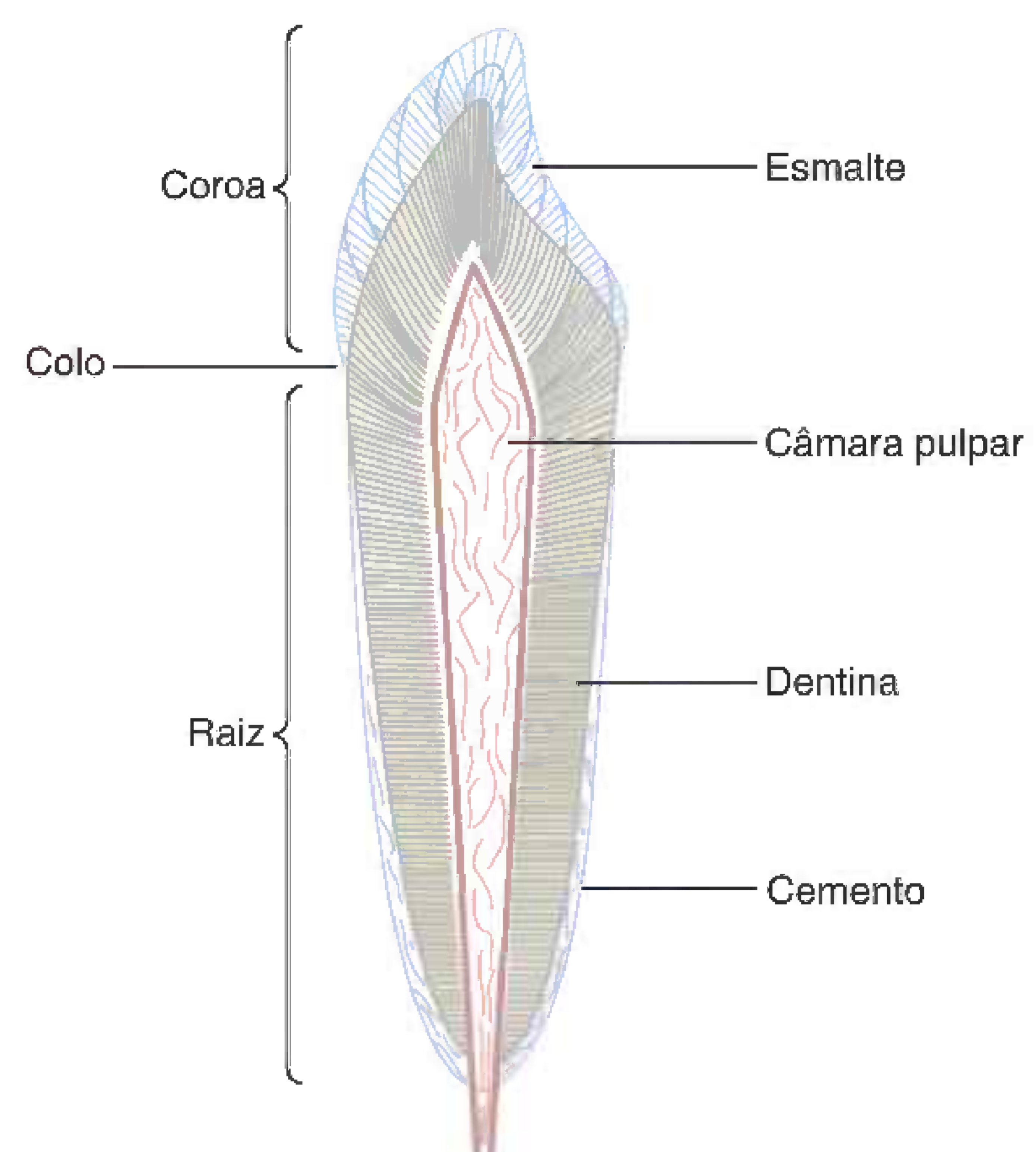



**Figura 79-14** Partes funcionais de um dente.

**Esmalte.** A superfície externa do dente é revestida por camada de esmalte formada antes da erupção dentária, por células epiteliais especiais, denominadas *ameloblastos*. Assim que o dente passa por sua erupção, não ocorrerá mais a formação de esmalte. Essa camada externa do dente se compõe de cristais amplos e densos de hidroxiapatita com carbonato, magnésio, sódio, potássio e outros íons adsorvidos e embebidos em delicada rede de fibras proteicas resistentes e quase insolúveis, similares à queratina do cabelo, em termos de características físicas (mas não idênticas do ponto de vista químico).

A estrutura cristalina dos sais torna o esmalte extremamente mais duro em comparação com a dentina. Além disso, a rede fibrosa proteica especial, embora constituída por apenas 1% da massa do esmalte, torna esse esmalte resistente a ácidos, enzimas e outros agentes corrosivos, pois essa proteína é uma das mais insolúveis e resistentes proteínas conhecidas.

**Dentina.** A principal parte do dente é composta pela dentina, que apresenta robusta estrutura óssea. Essa dentina se constitui principalmente dos cristais de hidroxiapatita similares aos presentes no osso, mas muito mais densos. Esses cristais encontram-se embebidos em forte rede de fibras colágenas. Em outras palavras, os principais constituintes da dentina são, em grande parte, semelhantes aos compostos do osso. A principal diferença está em sua organização histológica, já que a dentina não contém quaisquer osteoblastos, osteócitos, osteoclastos ou espaços para vasos sanguíneos ou nervos. Em vez disso, a dentina é depositada e nutrida por uma camada de células denominadas *odontoblastos*, que revestem sua superfície interna, ao longo da parede da cavidade pulpar.

Os sais de cálcio na dentina tornam essa estrutura extremamente resistente às forças de compressão, enquanto as fibras de colágeno a tornam forte e resistente às forças de tensão originárias, possivelmente, quando os dentes são impactados por objetos sólidos.

**Cemento.** O cemento é uma substância óssea secretada por células da *membrana periodôntica*, que reveste o alvéolo dentário. Muitas fibras colágenas passam diretamente do osso mandibular, passando pela membrana periodôntica e indo até o cemento. Essas fibras colágenas e o cemento são responsáveis pela manutenção do dente no local adequado. Quando os dentes são expostos a tensão excessiva, a camada de cemento fica mais espessa e mais vigorosa. Além disso, a espessura e a resistência dessa camada aumentam com a idade, o que promove fixação mais estável dos dentes nos maxilares na idade adulta em diante.

**Polpa.** A cavidade pulpar de cada dente é preenchida pela *polpa*, composta de tecido conjuntivo com aporte abundante de fibras nervosas, vasos sanguíneos e linfáticos. As células de revestimento da superfície da cavidade pulpar são os odontoblastos, que durante os anos de formação do dente formam a dentina, mas simultaneamente invadem cada vez mais a cavidade pulpar, tornando-a menor. Posteriormente, a dentina para de crescer e o tamanho da cavidade pulpar permanece basicamente constante. Contudo, os odontoblastos ainda continuam viáveis e emitem projeções a pequenos *túbulos dentinários*, penetrando em todo o trajeto da dentina; essas estruturas são importantes para o intercâmbio de cálcio, fosfato e outros minerais com a dentina.

## Dentição

Os seres humanos e a maioria dos outros mamíferos desenvolvem dois grupos de dentes durante sua vida. Os primeiros dentes são denominados dentes deciduais, ou dentes de leite, chegando a 20 nos humanos. Esses dentes passam por erupção entre o 7º mês e o 2º ano de vida, durando até os 6 e os 13 anos. Após a perda de cada dente decíduo, ocorre sua substituição por dente permanente; em seguida, aparecem outros oito a 12 molares nas mandíbulas, totalizando 28 a 32 dentes permanentes, dependendo do surgimento final dos quatro dentes do siso, o que não ocorre em todos os humanos.

**Formação dos Dentes.** A Figura 79-15 ilustra a formação e a erupção dos dentes. A Figura 79-15*A* mostra a invaginação do epitélio oral na *lâmina dentária*; isso é acompanhado pelo desenvolvimento do órgão produtor de dente. As células epiteliais superiores formam os ameloblastos, que constituem o esmalte da face externa

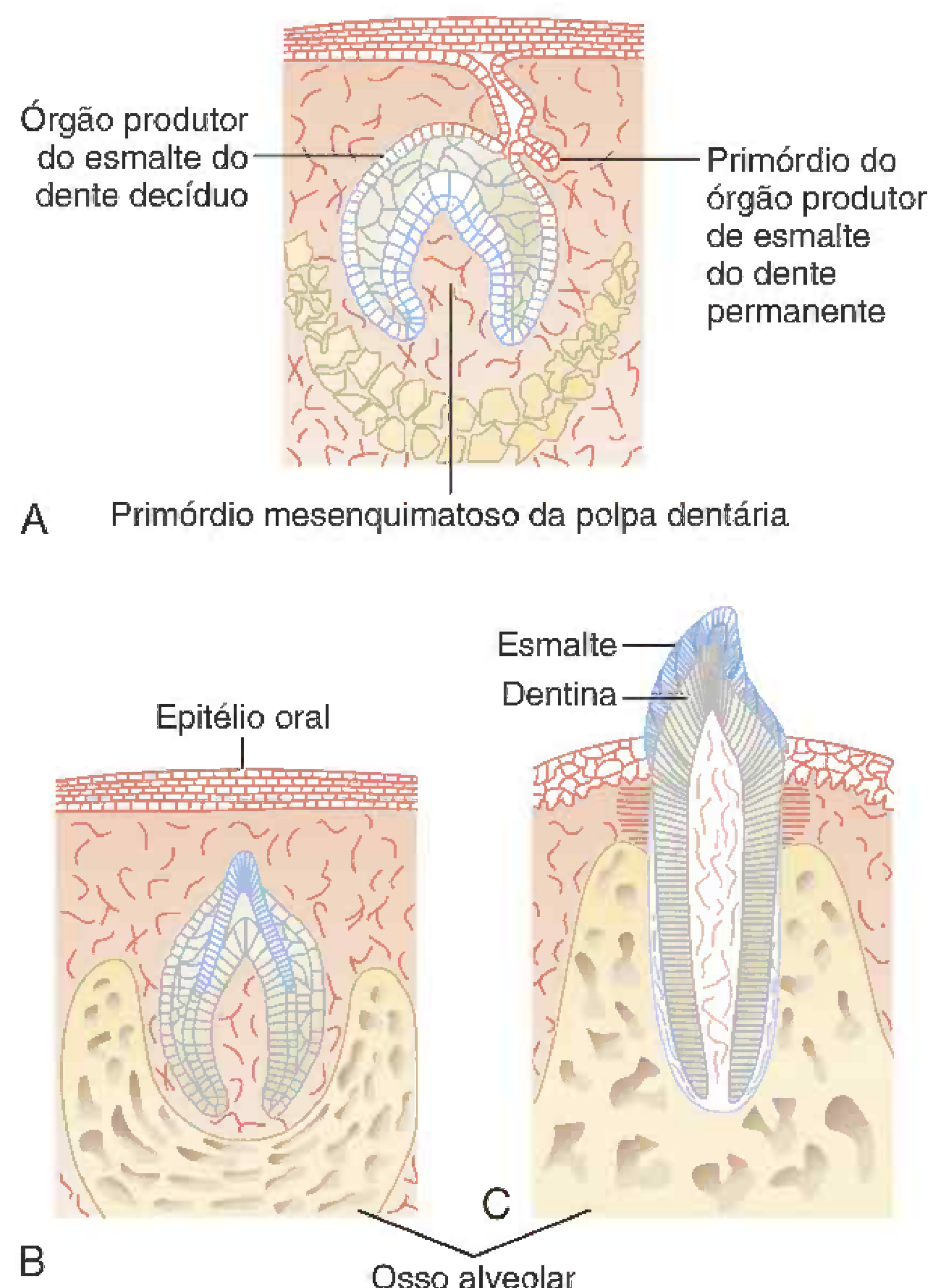



**Figura 79-15** *A*, Órgão dentário primordial. *B*, Dente em desenvolvimento. *C*, Dente em erupção.

do dente. As células epiteliais inferiores se invaginam em direção ascendente à porção média do dente, compondo a cavidade pulpar e os odontoblastos secretores da dentina. Dessa forma, o esmalte é formado na face externa do dente, enquanto a dentina o é na face interna, dando origem a uma erupção dentária prematura, conforme exibido na Figura 79-15*B*.

**Erupção dos Dentes.** Durante o início da infância, os dentes começam a se projetar para fora do osso através do epitélio oral. A causa da "erupção" não é conhecida, embora diversas teorias tenham sido propostas, na tentativa de explicar esse fenômeno. A teoria mais provável consiste na projeção progressiva e anterógrada do dente, provocada pelo crescimento da raiz dentária, bem como do osso abaixo do dente.

**Desenvolvimento dos Dentes Permanentes.** Durante a vida embrionária, o órgão formador de dente também se desenvolve na lâmina dentária mais profunda para cada dente permanente, necessário após a perda dos dentes deciduais. Esses órgãos produtores de dentes formam lentamente os dentes permanentes durante os primeiros 6 a 20 anos de vida. Quando cada dente permanente está plenamente formado, ele irrompe através do osso de modo semelhante ao dente decidual. Ao fazer isso, o dente permanente desgasta a raiz do dente decíduo, provocando, finalmente, seu afrouxamento e sua queda. Logo depois, o dente permanente passa por sua erupção, assumindo o lugar do original.

**Fatores Metabólicos Influenciam o Desenvolvimento dos Dentes.** O índice de desenvolvimento e a velocidade de erupção dos dentes podem ser acelerados pelos hormônios da tireoide e do crescimento. Além disso, a deposição de sais nos dentes de formação prematura é consideravelmente influenciada por diversos fatores do metabolismo, como a disponibilidade de cálcio e fosfato na dieta, a quantidade de vitamina D presente e a secreção do PTH. Quando todos esses fatores permanecem normais, a dentina e o esmalte serão correspondentemente sadios, mas quando deficientes a calcificação dos dentes também pode ser defeituosa e os dentes permanecerão anormais por toda a vida.

## Intercâmbio Mineral nos Dentes

Os sais dos dentes, semelhantes aos do osso, são compostos de hidroxiapatita com carbonatos adsorvidos e diversos cátions unidos em substância cristalina rígida. Além disso, novos sais estão sendo constantemente depositados de forma simultânea à reabsorção dos sais antigos dos dentes, assim como ocorre no osso. A deposição e a reabsorção ocorrem principalmente na dentina e no cemento e, em um grau restrito, no esmalte. Nessa estrutura, esses processos ocorrem, na maioria das vezes, por meio da difusão de minerais com a saliva e não com os líquidos da cavidade pulpar.

A absorção e deposição de minerais no cemento são quase equivalentes a do osso maxilar adjacente, ao passo que na dentina corresponde a apenas um terço da do osso. O cemento tem características quase idênticas às do osso comum, inclusive a presença de osteoblastos e osteoclastos, enquanto a dentina não possui tais características, como explicado antes. Sem dúvida, essa diferença explica as intensidades distintas do intercâmbio mineral.

Em suma, ocorre intercâmbio mineral contínuo na dentina e no cemento dos dentes, embora o mecanismo dessa troca na dentina não esteja esclarecido. Contudo, o esmalte tem intercâmbio mineral extremamente lento, preservando com isso grande parte de seu complemento mineral original por toda a vida.

## Anormalidades Dentárias

As duas anormalidades dentárias mais comuns são as *cáries* e a *má oclusão*. As cáries referem-se à erosão dos dentes, enquanto a má oclusão corresponde à falha de interdigitação adequada das projeções dos dentes superiores e inferiores.

**As Cáries e o Papel das Bactérias e Carboidratos Ingeridos.** É consenso geral que as cáries se originam da ação de bactérias sobre os dentes, sendo o *Streptococcus mutans* o agente bacteriano mais comum. O primeiro evento no desenvolvimento das cáries é o depósito da *placa*, uma película de produtos precipitados de saliva e alimento sobre os dentes. Grande quantidade de bactérias reside nessa placa, estando prontamente disponíveis para provocar as cáries. Essas bactérias dependem, em grande escala, dos carboidratos como alimento. Quando há disponibilidade dos carboidratos, os sistemas metabólicos das bactérias são intensamente ativados, promovendo a multiplicação desses micro-organismos. Além disso, eles produzem ácidos (particularmente o ácido lático) e enzimas proteolíticas. Os ácidos são os principais culpados na indução das cáries, já que os sais de cálcio dos dentes têm dissolução lenta em meio altamente ácido. E, uma vez que os sais tenham sido absorvidos, a matriz orgânica remanescente é rapidamente digerida pelas enzimas proteolíticas.

O esmalte do dente é a principal barreira para o desenvolvimento das cáries. Esse esmalte é bem mais resistente à desmineralização por ácidos, em comparação com a dentina, principalmente porque os cristais do esmalte são densos e cada um deles tem um volume cerca de 200 vezes maior que cada cristal da dentina. Assim que o processo da cárie passar do esmalte para a dentina, ele evoluirá com rapidez muito maior, devido ao alto grau de solubilidade dos sais da dentina.

Em virtude de as bactérias responsáveis pelas cáries dependerem dos carboidratos como nutrição, frequentemente se ensina que o consumo de dieta com alto teor desse alimento levará ao desenvolvimento excessivo de cáries. No entanto, não é a quantidade de carboidrato ingerido, mas a frequência de seu consumo que é impor-

tante. Se os carboidratos forem ingeridos em pequena quantidade durante todo o dia, como na forma de balas, as bactérias estarão abastecidas com seu substrato metabólico preferencial, por muitas horas do dia, aumentando intensamente o desenvolvimento das cáries.

**O Papel do Flúor na Prevenção das Cáries.** Os dentes formados em crianças que ingerem água com pequena quantidade de flúor desenvolvem esmalte mais resistente a cáries, em comparação com o esmalte de crianças submetidas à ingestão de água sem flúor. O flúor não torna o esmalte mais duro que o usual, mas os íons flúor substituem muitos dos íons hidroxila nos cristais de hidroxiapatita; esses cristais, por sua vez, tornam o esmalte muitas vezes menos solúvel. O flúor também pode ser tóxico às bactérias. Por fim, quando ocorre o desenvolvimento de pequenas depressões no esmalte, acredita-se que o flúor promova a deposição de fosfato de cálcio para "cicatrizar" a superfície do esmalte. Independentemente dos meios exatos de proteção dos dentes pelo flúor, sabe-se que pequenas quantidades desse composto depositadas no esmalte tornam os dentes cerca de três vezes mais resistentes a cáries, em comparação com os dentes não expostos a ele.

**Má Oclusão.** A má oclusão costuma ser causada por anormalidade hereditária, que faz com que os dentes de um dos maxilares cresçam em posição anormal. Na má oclusão, os dentes não têm interdigitação adequada e, consequentemente, não conseguem realizar suas funções normais de trituração e corte do alimento de forma apropriada. Ocasionalmente, a má oclusão também resulta no deslocamento anormal da mandíbula em relação ao maxilar, gerando efeitos indesejados como dor na articulação mandibular e deterioração dos dentes.

Em geral, o ortodontista consegue corrigir a má oclusão mediante a aplicação de uma pressão suave e prolongada contra os dentes, com o auxílio de aparelhos apropriados. Essa pressão suave provoca a absorção do osso alveolar sobre a face dentária de compressão e a deposição de novo tecido ósseo sobre a face dentária de tensão. Dessa forma, o dente gradativamente se desloca a uma nova posição direcionada pela pressão aplicada.

## Referências


Berndt T, Kumar R: Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis, *Physiology (Bethesda)* 24:17, 2009.

Bilezikian JP, Silverberg SJ: Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 350:1746, 2004.

Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP: Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis, *N Engl J Med* 357:905, 2007.

Chen RA, Goodman WG: Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F1005, 2004.

Compston JE: Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 81:419, 2001.

Delmas PD: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 359:2018, 2002.

Fraser WD: Hyperparathyroidism, *Lancet* 374:145, 2009.

Goodman WG, Quarles LD: Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics, *Kidney Int* 74:276, 2008.

Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ: Calcium absorption across epithelia, *Physiol Rev* 85:373, 2005.

Holick MF: Vitamin D deficiency, *N Engl J Med* 357:266, 2007

Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:530, 2003.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193, 1998.

Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ: Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease, *Endocr Rev* 29:155, 2008.

Khosla S, Amin S, Orwoll E: Osteoporosis in men, *Endocr Rev* 29:441, 2008.

Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ: Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures, *J Clin Invest* 118:421, 2008.

Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 343:1863, 2000.

Peng JB, Brown EM, Hediger MA: Apical entry channels in calcium-transporting epithelia, *News Physiol Sci* 18:158, 2003.

Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation, *J Clin Invest* 118:3820, 2008.

Seeman E, Delmas PD: Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility, *N Engl J Med* 354:2250, 2006.

Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism, *N Engl J Med* 359:391, 2008.

Silver J, Naveh-Many T: Phosphate and the parathyroid, *Kidney Int* 75:898, 2009.

Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F367, 2002.

Smajilovic S, Tfelt-Hansen J: Novel role of the calcium-sensing receptor in blood pressure modulation, *Hypertension* 52:994, 2008.

Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite. *Physiol Rev* 81:1567, 2001.

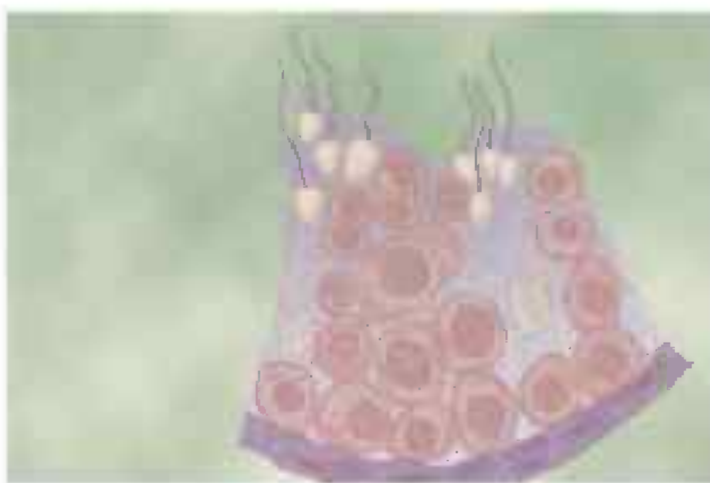
Wharton B, Bishop N: Rickets. *Lancet* 362:1389, 2003.

Zaidi M: Skeletal remodeling in health and disease, *Nat Med* 13:791, 2007.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 80

# Funções Reprodutivas e Hormonais Masculinas (e Função da Glândula Pineal)



As funções reprodutoras masculinas podem ser divididas em três grandes subdivisões: (1) espermatogênese que significa a formação do espermatozoide; (2) desempenho do ato sexual masculino; e (3) regulação das funções reprodutoras masculinas por vários hormônios. Associados a essas funções reprodutoras estão os efeitos dos hormônios sexuais masculinos sobre os órgãos sexuais acessórios, metabolismo celular, crescimento e outras funções do organismo.

## Anatomia Fisiológica dos Órgãos Sexuais Masculinos

A Figura 80-1*A* mostra as várias partes do sistema reprodutor masculino, e a Figura 80-1*B* apresenta a estrutura detalhada do testículo e do epidídimo. O testículo é composto por até 900 *túbulos seminíferos* convolutos, onde é formado o esperma; cada um tem, em média, mais de 1 metro de comprimento. O esperma, então, é lançado no *epidídimo*, outro tubo convoluto de, aproximadamente, 6 metros de comprimento. O epidídimo conduz ao *canal deferente*, que se alarga na *ampola do canal deferente*, imediatamente antes do canal entrar no corpo da *glândula prostática*.

Duas *vesículas seminais*, uma de cada lado da próstata, desembocam na terminação prostática da ampola e os conteúdos da ampola e das vesículas seminais passam para o *ducto ejaculatório* e são conduzidos, através do corpo da glândula prostática, e, então, desaguando na *uretra interna*. Os *ductos prostáticos* recebem o conteúdo da glândula prostática e o conduzem para o ducto ejaculatório e, daí, para a uretra prostática.

Finalmente, a *uretra* é o último elo de conexão dos testículos com o exterior. A uretra contém muco proveniente de grande número de pequenas *glândulas uretrais*, localizadas em toda sua extensão e, em maior quantidade, das *glândulas bulbouretrais* (glândulas de Cowper) localizadas próximas da origem da uretra.

## Espermatogênese

Durante a formação do embrião, as *células germinativas primordiais* migram para os testículos e tornam-se células germinativas imaturas, chamadas de *espermatogônias* que se situam em duas ou três camadas das superfícies internas dos *túbulos seminíferos* (na Fig. 80-2*A* é mostrado corte transversal dos mesmos). As espermatogônias passam divisões mitóticas, na puberdade, proliferando e se diferenciando continuamente pelos estágios definidos do desenvolvimento para formar o esperma, como mostrado na Figura 80-2*B*.

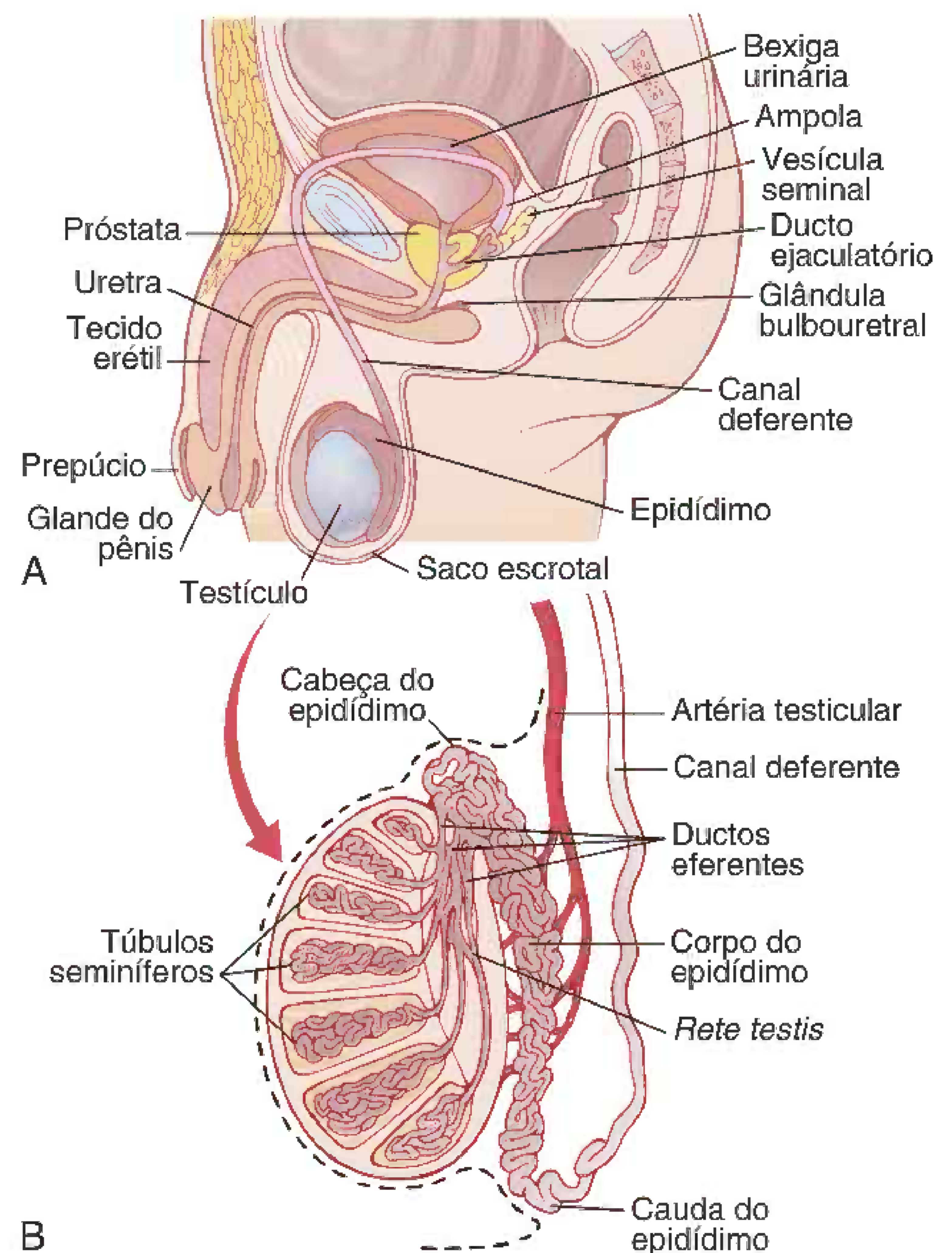



**Figura 80-1** *A*, Sistema reprodutor masculino. (Modificada de Bloom V, Fawcett DW: Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.) *B*, Estrutura interna do testículo e relação entre o testículo e o epidídimo. (Redesenhada de Guyton AC: Anatomy and Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1985.)

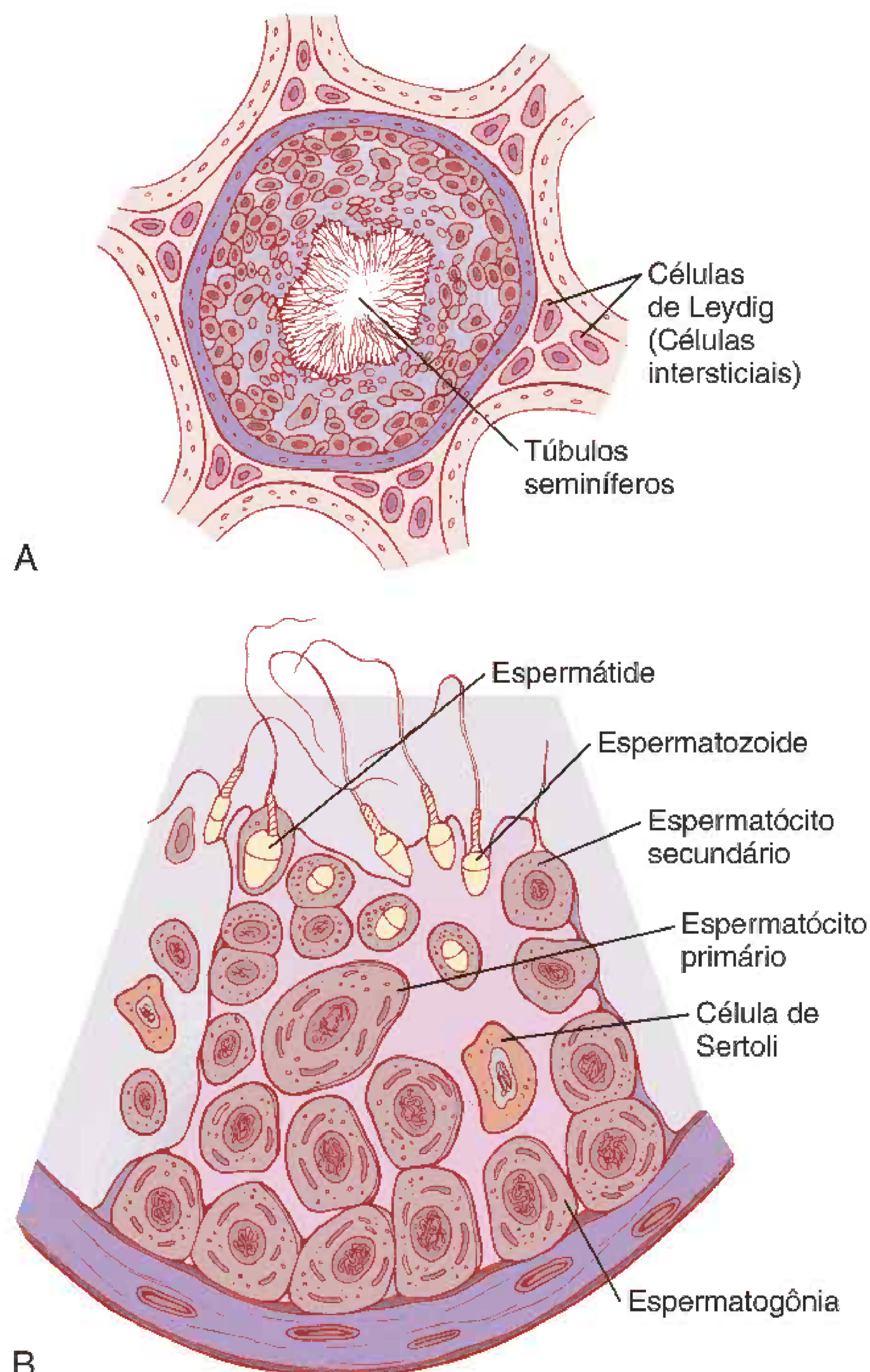



**Figura 80-2** *A*, Secção transversal de um túbulo seminífero. *B*, Estágios de desenvolvimento dos espermatozoides das espermatogônias.

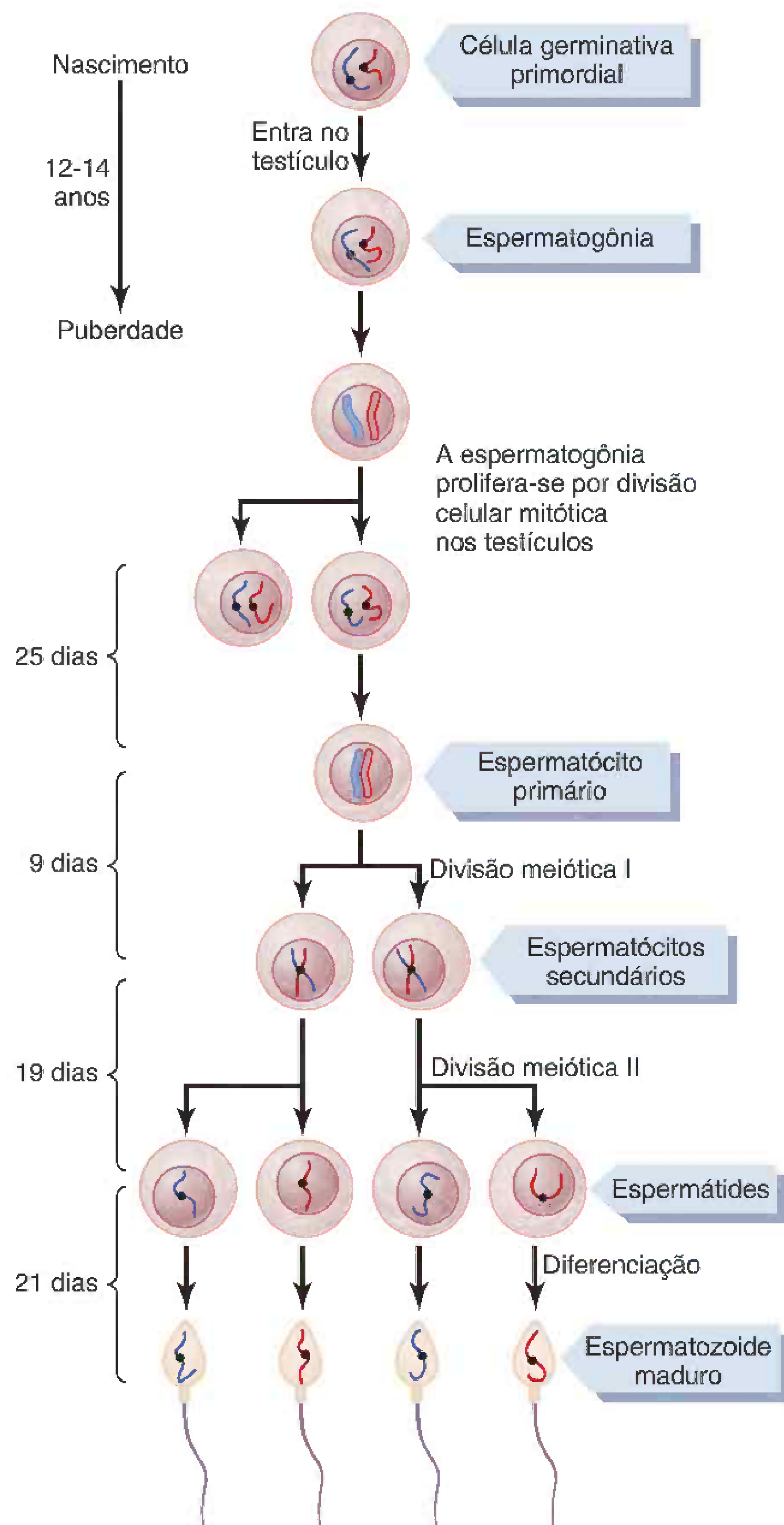



**Figura 80-3** Divisões celulares durante a espermatogênese. Ao longo do desenvolvimento embriônico, as células germinativas primordiais migram para o testículo, onde elas se tornam espermatogônias. Na puberdade (geralmente entre 12 e 14 anos), as espermatogônias proliferam rapidamente por divisões mitóticas. Algumas iniciam a meiose para tornarem-se espermatócitos primários e continuam através da divisão meiótica I, tornando-se espermatócitos secundários. Após o término da divisão meiótica II, os espermatócitos secundários produzem as espermátides, que se diferenciam formando os espermatozoides.

## Estágios da Espermatogênese

A espermatogênese ocorre nos túbulos seminíferos durante a vida sexual ativa, como resultado da estimulação pelos hormônios gonadotrópicos da glândula hipófise anterior, começando, aproximadamente, aos 13 anos de idade e continuando pela maior parte do restante da vida, mas se reduzindo acentuadamente na velhice.

No primeiro estágio da espermatogênese, as espermatogônias migram entre as *células de Sertoli* em direção ao lúmen central dos túbulos seminíferos. As células de Sertoli são grandes, com envoltório citoplasmático exuberante que envolve a espermatogônia em desenvolvimento, durante todo o trajeto até o lúmen central do túbulo.

**Meiose.** A espermatogônia que cruza a barreira até a camada das células de Sertoli é progressivamente modificada e alargada, para formar os grandes *espermatócitos primários* (Fig. 80-3). Cada um deles, por sua vez, passa por divisão meiótica para formar dois *espermatócitos secundários*. Poucos dias depois, estes também se dividem formando *espermátides* que são, eventualmente, modificadas transformando-se em *espermatozoides* (esperma).

Durante as transformações do estágio de espermatócitos para o de espermátides, os 46 cromossomos (23 pares de cromossomos) do espermatócito se dividem, e então 23 cromossomos vão para uma espermátide e os outros 23 para a outra espermátide. Os genes cromossômicos também se dividem e, assim, somente metade das características genéticas do possível feto é fornecida pelo pai, enquanto a outra metade provém do oócito fornecido pela mãe.

Todo o período de espermatogênese, da espermatogônia ao espermatozoide, dura, aproximadamente, 74 dias.

**Cromossomos Sexuais.** Em cada espermatogônia, um dos 23 pares de cromossomos carrega a informação genética que determina o sexo do possível concepto. Esse par é composto de um cromossomo X, chamado de *cromossomo feminino*, e um cromossomo Y, o *cromossomo masculino*. Durante a divisão meiótica, o cromossomo Y masculino vai para uma espermátide, que então se torna *esperma masculino*, e o cromossomo X feminino vai para a outra espermátide, que passa a ser *esperma feminino*. O sexo do concepto eventual é determinado pelo tipo de esperma, entre os dois descritos, que fertiliza o ovo. Isso será discutido adiante, no Capítulo 82.

**Formação do Esperma.** Quando os espermátides são inicialmente formados, eles ainda apresentam as características usuais de células epitelioides, mas começam a se diferenciar com grande rapidez e se alongam formando os espermatozoides. Como mostrado na Figura 80-4, cada espermatozoide é composto pela *cabeça* e pela *cauda*. Na cabeça se encontra o núcleo condensado da célula, com apenas a membrana plasmática e camada citoplasmática delgada, envolvendo sua superfície. Na parte externa dos dois terços anteriores da cabeça, se encontra o capuz espesso, chamado de *acrossomo* formado principalmente pelo aparelho de Golgi. Este contém várias enzimas semelhantes às encontradas nos lisossomos de célula típica, incluindo a *hialuronidase* (que pode digerir filamentos de proteoglicanos dos tecidos) e potentes *enzimas proteolíticas* (que podem digerir proteínas). Essas enzimas têm papel importante, possibilitando que o esperma entre no óvulo e o fertilize.

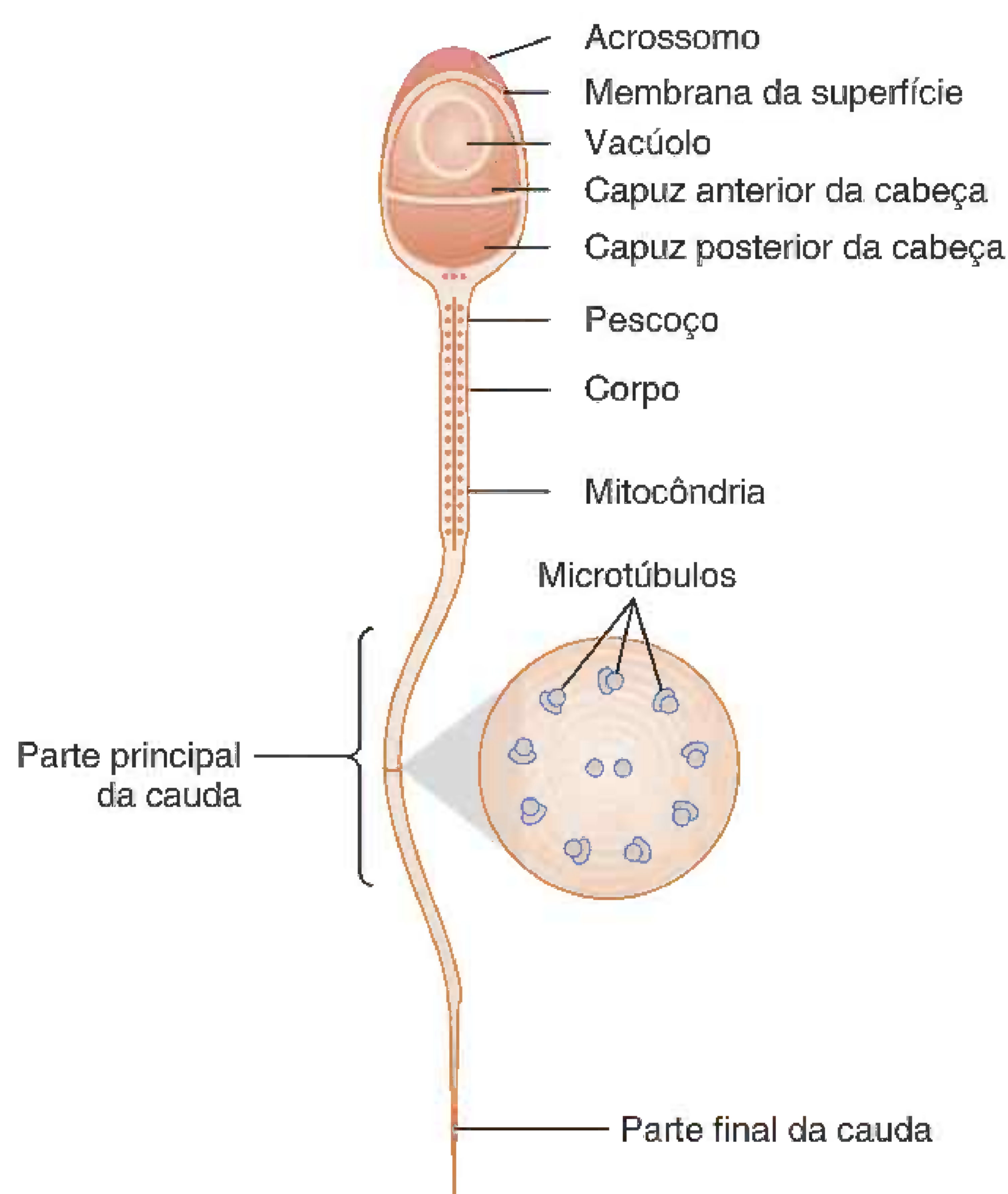



**Figura 80-4** Estrutura do espermatozoide humano.

A cauda do esperma, chamada de *flagelo*, tem três componentes principais: (1) o esqueleto central, constituído por 11 microtúbulos, chamados coletivamente de *axonema* — cuja estrutura é semelhante à dos cílios encontrados na superfície de outros tipos de células, como descrito no Capítulo 2; (2) membrana celular fina recobrindo o axonema; e (3) o conjunto de mitocôndrias envolvendo o axonema na porção proximal da cauda (chamada de *corpo da cauda*).

O movimento de vaivém da cauda (movimento flagelar) permite a mobilidade do esperma. Esse movimento é consequência do deslocamento rítmico longitudinal entre os túbulos anterior e posterior que compõem o axonema. A energia para esse processo é fornecida como trifosfato de adenosina, sintetizado pelas mitocôndrias no corpo da cauda.

O esperma normal se move em meio líquido com velocidade de 1 a 4 mm/min. Isso faz com que ele se mova, através do trato genital feminino, em busca do óvulo.

## Fatores Hormonais Que Estimulam a Espermatogênese

O papel dos hormônios na reprodução é discutido a seguir, mas neste ponto, mostraremos que muitos hormônios têm funções essenciais na espermatogênese. Alguns são descritos a seguir:

1. A *testosterona*, secretada pelas *células de Leydig*, localizadas no interstício do testículo (Fig. 80-2), é essencial para o crescimento e a divisão das células germinativas testiculares, que se constituem no primeiro estágio da formação do esperma.
2. O *hormônio luteinizante*, secretado pela hipófise anterior, estimula as células de Leydig a secretar testosterona.
3. O *hormônio folículo-estimulante*, também secretado pela hipófise anterior, estimula as *células de Sertoli*; sem essa estimulação, a conversão das espermátides em espermatozoides (o processo de espermiogênese) não ocorre.
4. Os *estrogênios*, formados a partir da testosterona pelas células de Sertoli, quando são estimuladas pelo hormônio folículo-estimulante, são também provavelmente essenciais para a espermiogênese.
5. O *hormônio de crescimento* (assim como a maioria dos outros hormônios do organismo) é necessário para controlar as funções metabólicas basais dos testículos. O hormônio de crescimento, especificamente, promove a divisão precoce das espermatogônias; em sua ausência, como no caso dos anões hipofisários, a espermatogênese é severamente deficiente ou ausente, causando, assim, infertilidade.

## Maturação do Espermatozoide no Epidídimo

O espermatozoide requer muitos dias para passar pelo túbulo do *epidídimo*, com 6 metros de comprimento, após sua formação nos túbulos seminíferos. O espermatozoide retirado dos túbulos seminíferos e das porções iniciais do epidídimo não é móvel e não pode fertilizar o óvulo. Entretanto, após o espermatozoide permanecer no epidídimo por 18 a 24 horas, ele desenvolve a *capacidade da mobilidade*, embora muitas proteínas inibitórias no líquido epididimário ainda impeçam a mobilidade final, até depois da ejaculação.

**Estocagem do Espermatozoide nos Testículos.** Os dois testículos do adulto humano formam até 120 milhões de espermatozoides por dia. Desses, pequena quantidade pode ser estocada no epidídimo, mas a maioria é estocada no canal deferente. Eles podem permanecer armazenados, mantendo sua fertilidade, por pelo menos 1 mês. Durante esse tempo, eles são mantidos no estado inativo, profundamente reprimido por múltiplas substâncias inibitórias presentes nas secreções dos ductos. Por sua vez, com alto nível de atividade sexual e de ejaculações, a armazenagem pode durar por menos de alguns dias.

Após a ejaculação, os espermatozoides ficam móveis e também capazes de fertilizar o óvulo, processo chamado de *maturação*. As células de Sertoli e o epitélio do epidídimo secretam líquido nutriente especial que é ejaculado junto com o espermatozoide. Esse líquido contém hormônios (incluindo testosterona e estrogênio), enzimas e nutrientes especiais essenciais para a maturação dos espermatozoides.

**Fisiologia do Espermatozoide Maduro.** Os espermatozoides normais móveis e férteis são capazes de apresentar movimentos flagelares em meio líquido com velocidades de 1 a 4 mm/min. A atividade do espermatozoide é muito aumentada em meio neutro ou ligeiramente alcalino, como o existente no sêmen ejaculado, mas é muito deprimida em meio ligeiramente ácido. Meio fortemente ácido pode causar a morte rápida do espermatozoide.

A atividade do espermatozoide aumenta muito com a elevação da temperatura, mas isso também aumenta sua atividade metabólica, fazendo com que a sua vida se encurte consideravelmente. Embora o espermatozoide possa viver por muitas semanas no estado reprimido nos ductos genitais dos testículos, a expectativa de vida do espermatozoide ejaculado, no trato genital feminino, é somente de 1 a 2 dias.

## Função das Vesículas Seminais

Cada vesícula seminal é um tubo tortuoso revestido por epitélio secretor que secreta material mucoso contendo *frutose*, *ácido cítrico* e outras substâncias nutritivas em abundância, bem como grande quantidade de *prostaglandinas* e *fibrinogênio*. Durante o processo de emissão e de ejaculação, cada vesícula seminal esvazia seu conteúdo no ducto ejaculatório, imediatamente após o canal deferente ter despejado os espermatozoides. Isso aumenta muito o volume do sêmen ejaculado, e a frutose e outras substâncias no líquido seminal têm valor nutritivo considerável para os espermatozoides ejaculados, até o momento em que um espermatozoide fertilize o óvulo.

Acredita-se que as prostaglandinas auxiliem na fertilização de duas maneiras: (1) reagindo com o muco cervical feminino, tornando-o mais receptivo ao movimento do espermatozoide e (2) possivelmente induzindo contrações peristálticas reversas para trás, no útero e nas trompas de Falópio, movendo os espermatozoides ejaculados em direção aos ovários (poucos espermatozoides alcançam as extremidades superiores das trompas de Falópio em 5 minutos).

## Função da Próstata

A próstata secreta líquido fino, leitoso, que contém cálcio, íon citrato, íon fosfato, uma enzima de coagulação e uma pró-fibrinolisina. Durante a emissão, a cápsula da próstata se contrai simultaneamente com as contrações do canal deferente, de modo que o líquido fino e opaco da próstata seja adicionado ao sêmen. Leve alcalinidade característica do líquido prostático pode ser muito importante para a fertilização bem-sucedida do óvulo, uma vez que o líquido do canal deferente é relativamente ácido, possibilitando a presença de ácido cítrico e de produtos finais do metabolismo do espermatozoide e, em consequência, auxiliando a inibir a fertilidade do espermatozoide. As secreções vaginais femininas também são ácidas (pH de 3,5 a 4,0). O espermatozoide não adquire a mobilidade necessária até que o pH dos líquidos que o envolvem atinjam valores de, aproximadamente, 6,0 a 6,5. Consequentemente, é provável que o líquido prostático ligeiramente alcalino ajude a neutralizar a acidez dos outros líquidos seminais durante a ejaculação, e, assim, aumente a mobilidade e fertilidade do espermatozoide.

## Sêmen

O sêmen, que é ejaculado durante o ato sexual masculino, é composto de líquido e de espermatozoides do canal deferente (aproximadamente 10% do total), líquido das vesículas seminais (quase 60%), líquido da próstata (aproximadamente 30%) e pequenas quantidades de líquido das glândulas mucosas, especialmente das glândulas bulbouretrais. Assim, a maior parte do sêmen é composta de líquido da vesícula seminal, que é o último a ser ejaculado e serve para arrastar os espermatozoides ao longo do ducto ejaculatório e da uretra.

O pH médio do sêmen combinado é de, aproximadamente, 7,5, tendo o líquido prostático alcalino mais do que neutralizado a ligeira acidez das outras partes do sêmen. O líquido prostático dá ao sêmen a aparência leitosa, e os líquidos das vesículas seminais e das glândulas mucosas dão ao sêmen a consistência de muco. Enzima coaguladora do líquido prostático, também faz com que o fibrinogênio do líquido da vesícula seminal forme coágulo fraco de fibrina, que mantém o sêmen nas regiões profundas da vagina onde se situa o colo uterino. O coágulo então é dissolvido nos próximos 15 a 30 minutos,

devido a sua ruptura pela fibrinolisina formada da pró-fibrinolisina prostática. Nos primeiros minutos após a ejaculação, o esperma permanece relativamente imóvel, talvez por causa da viscosidade do coágulo. À medida que o coágulo se dissolve, o espermatozoide, ao mesmo tempo, fica muito móvel.

Embora os espermatozoides possam viver por muitas semanas nos ductos genitais masculinos, uma vez ejaculados no sêmen, sua expectativa máxima de vida é de somente 24 a 48 horas, à temperatura corporal. Em temperaturas mais baixas, entretanto, o sêmen pode ser estocado por várias semanas, e quando congelado em temperaturas abaixo de −100°C, os espermatozoides têm sido preservados por anos.

## "Capacitação" dos Espermatozoides É Necessária para Fertilização do Óvulo

Embora os espermatozoides sejam considerados "maduros" quando deixam o epidídimo, sua atividade é mantida sob controle por múltiplos fatores inibitórios secretados pelo epitélio do ducto genital. Portanto, quando lançados inicialmente no sêmen, eles são incapazes de fertilizar o óvulo. No entanto, ao entrar em contato com os líquidos do trato genital feminino, ocorrem múltiplas mudanças que ativam o espermatozoide para os processos finais de fertilização. Essas alterações conjuntas são chamadas de *capacitação do espermatozoide* que, normalmente, requerem de 1 a 10 horas. Acredita-se que algumas mudanças que ocorrem são as seguintes:

1. Os líquidos das trompas de Falópio e do útero eliminam os vários fatores inibitórios que suprimem a atividade dos espermatozoides nos ductos genitais masculinos.
2. Enquanto os espermatozoides permanecem no líquido dos ductos genitais masculinos, eles estão continuamente expostos a muitas vesículas flutuantes dos túbulos seminíferos, que contêm grande quantidade de colesterol. Esse colesterol é continuamente adicionado à membrana celular que cobre o acrossomo do espermatozoide, fortalecendo essa membrana e impedindo a liberação de suas enzimas. Após a ejaculação, os espermatozoides depositados na vagina se movem para cima na cavidade uterina, afastando-se das vesículas de colesterol e, assim, gradualmente perdem, nas próximas horas, a maior parte do excesso de colesterol. Por isso, a membrana da cabeça dos espermatozoides (o acrossomo) fica muito mais fraca.
3. A membrana dos espermatozoides fica também muito mais permeável aos íons cálcio, e, assim, o cálcio agora entra no espermatozoide em abundância, mudando a atividade do flagelo, dando a ele um potente movimento de chicote, ao contrário de seu movimento prévio ondulante e fraco. Além disso, os íons cálcio causam alterações na membrana celular que cobre a ponta do acrossomo, tornando possível a liberação rápida e fácil das enzimas pelo acrossomo, à medida que os espermatozoides penetram a massa de células granulosas que envolvem o óvulo e, mais ainda, quando ele tenta penetrar a zona pelúcida do próprio óvulo.

Assim, alterações múltiplas ocorrem durante o processo de capacitação. Sem elas, o espermatozoide não pode seguir seu percurso para o interior do óvulo, causando a fertilização.

## Enzimas do Acrossomo, "Reação do Acrossomo" e Penetração do Óvulo

Grande quantidade de *enzimas proteolíticas* e de *hialuronidase* estão armazenadas no acrossomo do espermatozoide. A hialuronidase despolimeriza os polímeros do ácido hialurônico no cimento intercelular, que mantém juntas as células granulosas ovarianas. As enzimas proteolíticas digerem as proteínas nos elementos estruturais das células teciduais, que ainda aderem ao óvulo.

Quando o óvulo é expelido do folículo ovariano para a trompa de Falópio, ele ainda carrega múltiplas camadas de células granulosas. O esperma deve dissolver essas camadas de células granulosas, antes de fertilizar o óvulo e, então, deve penetrar através do revestimento espesso do óvulo a *zona pelúcida*. Para que isso ocorra, as enzimas estocadas no acrossomo começam a ser liberadas. Acredita-se que a hialuronidase seja especialmente importante para abrir caminhos entre as células granulosas, de modo que o espermatozoide possa atingir o óvulo.

Quando o espermatozoide atinge a zona pelúcida do óvulo, a membrana anterior do espermatozoide se liga especificamente às proteínas receptoras na zona pelúcida. Em seguida, todo o acrossomo se dissolve rapidamente, e todas as enzimas acrossômicas são liberadas. Em alguns minutos, essas enzimas abrem uma via de penetração para a passagem da cabeça do espermatozoide através da zona pelúcida, para dentro do óvulo. Em 30 minutos, as membranas celulares da cabeça do espermatozoide e do oócito se fundem, formando uma só célula. Ao mesmo tempo, os materiais genéticos do espermatozoide e do oócito se combinam para formar genoma celular completamente novo, contendo as mesmas quantidades de cromossomos e genes do pai e da mãe. Esse é o processo de *fertilização*; o embrião então começa a se desenvolver, como discutido no Capítulo 82.

**Por Que Somente um Espermatozoide Penetra o Oócito?** Com a enorme quantidade de espermatozoides, por que somente um penetra o oócito? A razão não é completamente entendida, mas alguns minutos após o espermatozoide ter penetrado a zona pelúcida do óvulo, os íons cálcio se difundem através da membrana do oócito e provocam a liberação, por exocitose, de vários grânulos corticais do oócito, para o espaço perivitelínico. Esses grânulos contêm substâncias que permeiam todas as regiões da zona pelúcida e impedem a ligação de espermatozoide adicional, fazendo com que qualquer espermatozoide que tenha começado a se ligar se solte. Assim, quase nunca ocorre a entrada de mais de um espermatozoide no oócito, durante a fertilização.

**Espermatogênese Anormal e Fertilidade Masculina**

O epitélio dos túbulos seminíferos pode ser destruído por várias doenças. Por exemplo, a *orquite* bilateral (inflamação) dos testículos, resultante de *caxumba*, causa esterilidade em alguns homens afetados. Alguns meninos também nascem com o epitélio tubular degenerado, em consequência da constrição dos ductos genitais ou de outras anormalidades. Finalmente, outra causa da esterilidade, geralmente temporária, é a *temperatura excessiva dos testículos*.

**Efeito da Temperatura sobre a Espermatogênese.** O aumento da temperatura dos testículos pode impedir a espermatogênese, por causar degeneração da maioria das células dos túbulos seminíferos, além das espermatogônias. Tem-se afirmado que a razão para que os testículos estejam localizados no saco escrotal é para manter a temperatura dessas glândulas abaixo da temperatura interna do corpo embora, geralmente, ela seja de apenas 2°C abaixo da temperatura interna. Nos dias frios, os reflexos escrotais fazem com que a musculatura do saco escrotal se contraia, puxando os testículos para perto do corpo para manter esse diferencial de 2°C. Assim, o saco escrotal atua como mecanismo de resfriamento para os testículos (mas, resfriamento *controlado*), sem o qual a espermatogênese poderia ser deficiente durante o clima quente.

**Criptorquidismo**

Criptorquidismo significa uma falha na descida do testículo do abdome para o saco escrotal, à época do nascimento ou próximo ao nascimento de um feto. Durante o desenvolvimento do feto masculino, os testículos são derivados da pregas genitais no abdome. Entretanto, aproximadamente, de 3 semanas a 1 mês antes do nascimento, os testículos normalmente descem pelos canais inguinais para o saco escrotal. Ocasionalmente, essa descida não ocorre, ou ocorre de modo incompleto; assim, um ou ambos os testículos permanecem no abdome, no canal inguinal, ou em outro local ao longo do trajeto de descida.

O testículo que permanece na cavidade abdominal por toda a vida é incapaz de formar espermatozoides. O epitélio tubular degenera, permanecendo apenas as estruturas intersticiais dos testículos. Tem-se afirmado que mesmo poucos graus de temperatura mais elevados no abdome do que no saco escrotal são suficientes para causar degeneração do epitélio tubular e, consequentemente, causar esterilidade, embora isso não esteja totalmente provado. No entanto, por essa razão, podem ser realizadas em meninos com criptorquidismo cirurgias para retirar os testículos do abdome e colocá-los na bolsa escrotal, antes do início da vida sexual adulta.

A secreção de testosterona pelos testículos fetais é o estímulo normal que induz os testículos a descerem para o saco escrotal. Portanto, a maioria, se não todos, dos casos de criptorquidismo é causada por testículos anormais, incapazes de secretar as quantidades necessárias de testosterona. Nesses casos, a cirurgia para o criptorquidismo, provavelmente, não terá sucesso.

**Efeito do Número de Espermatozoides sobre a Fertilidade.** A quantidade usual de sêmen ejaculado durante cada coito é de aproximadamente 3,5 mililitros, e em cada mililitro de sêmen existe, em média, 120 milhões de espermatozoides, embora mesmo nos homens "normais", esse número possa variar de 35 a 200 milhões. Isso significa que, em média, um total de 400 milhões de espermatozoides é geralmente presente em cada ejaculação. Quando o número de espermatozoides em cada mililitro cai abaixo de 20 milhões, é provável que o indivíduo seja infértil. Assim, embora um só espermatozoide seja suficiente para fertilizar o óvulo por motivos desconhecidos, a ejaculação deve conter quantidade enorme de espermatozoides, para somente um deles fertilizar o óvulo.

**Efeito da Morfologia dos Espermatozoides e da Motilidade sobre a Fertilidade.** Às vezes, o homem tem quantidade normal de espermatozoides, mas, mesmo assim, é infértil. Quando isso ocorre, algumas vezes se encontram anormalidades físicas em metade dos espermatozoides, como duas cabeças, cabeças com formas anormais ou caudas anormais, como mostrado na Figura 80-5. Outras vezes, os espermatozoides parecem ser estruturalmente normais, mas por motivos desconhecidos, eles não são móveis ou só são relativamente móveis. Sempre que a maioria dos espermatozoides é morfologicamente anormal ou não apresenta motilidade, é provável que a pessoa seja infértil, embora o restante dos espermatozoides pareça ser normal.

## Ato Sexual Masculino

### Estímulo Neuronal para o Desempenho do Ato Sexual Masculino

A fonte mais importante de sinais sensoriais neurais para iniciar o ato sexual masculino é a *glande do pênis*. A glande contém um sistema de órgãos terminais sensoriais especialmente sensível, que transmite a modalidade especial de sensação, chamada de *sensação sexual* para o sistema nervoso central. A massagem da glande estimula os órgãos terminais sensoriais, e os sinais sexuais, por sua vez, cursam pelo nervo pudendo e, então, pelo plexo sacral para a região sacral da medula espinal, finalmente, ascendendo pela medula para áreas não definidas do cérebro.

Os impulsos podem também entrar na medula espinal a partir de áreas adjacentes ao pênis, contribuindo para estimular o ato sexual. Por exemplo, a estimulação do epitélio anal, do saco escrotal e de estruturas perineais, em geral, pode enviar sinais para a medula espinal,



**Figura 80-5** Espermatozoides anormais inférteis, comparados com um espermatozoide normal à direita.

que aumentam a sensação sexual. As sensações sexuais podem mesmo se originar em estruturas internas, tais como as áreas da uretra, bexiga, próstata, vesículas seminais, testículos e canal deferente. De fato, uma das causas do "impulso sexual" é o enchimento dos órgãos sexuais com secreções. Inflamação e infecção suaves desses órgãos sexuais, algumas vezes, provocam um desejo sexual quase contínuo, e algumas drogas "afrodisíacas", tais como cantaridina, irritam a bexiga e a mucosa uretral, induzindo inflamação e congestão vascular.

**Elemento Psíquico do Estímulo Sexual Masculino.** Estímulos psíquicos apropriados podem aumentar, em muito, a capacidade de a pessoa realizar o ato sexual. O simples pensamento sobre sexo, ou mesmo sonhar que está participando de relação sexual, pode iniciar o ato sexual masculino, culminando com a ejaculação. De fato, as *emissões noturnas* durante os sonhos ocorrem em muitos homens durante alguns estágios da vida sexual, especialmente durante a adolescência.

**Integração do Ato Sexual Masculino na Medula Espinal.** Embora os fatores psíquicos geralmente tenham papel importante no ato sexual masculino, podendo iniciá-lo ou inibi-lo, a função cerebral provavelmente não é necessária para a sua realização, uma vez que a estimulação genital apropriada pode provocar a ejaculação em alguns animais, e, às vezes, em humanos, mesmo após suas medulas espinais terem sido seccionadas acima da região lombar. O ato sexual masculino resulta de mecanismos reflexos inerentes integrados na medula espinal sacral e lombar, e esses mecanismos podem ser iniciados por estimulação psíquica proveniente do cérebro, ou da estimulação sexual real dos órgãos sexuais, mas geralmente, é combinação de ambas.

## Estágios do Ato Sexual Masculino

**Ereção Peniana — O Papel dos Nervos Parassimpáticos.** A ereção peniana é o primeiro efeito do estímulo sexual masculino e o grau de ereção é proporcional ao grau de estimulação, seja psíquico ou físico. A ereção é causada por impulsos parassimpáticos que passam da região sacral da medula espinal pelos nervos pélvicos para o pênis. Essas fibras nervosas parassimpáticas, ao contrário da maioria das outras fibras parassimpáticas, parecem liberar *óxido nítrico* e/ou o *peptídeo intestinal vasoativo*, além da acetilcolina. O óxido nítrico ativa a enzima *guanilil ciclase*, causando maior formação de *monofosfato cíclico de guanosina* (GMP). O GMP cíclico, em especial, relaxa as artérias do pênis e as malhas trabeculares das fibras musculares lisas no *tecido erétil* dos *corpos cavernosos* e *corpos esponjosos* na haste do pênis, como mostrado na Figura 80-6. Quando os músculos lisos vasculares relaxam, o fluxo sanguíneo para o pênis aumenta, causando a liberação de óxido nítrico das células endoteliais vasculares e posterior vasodilatação.

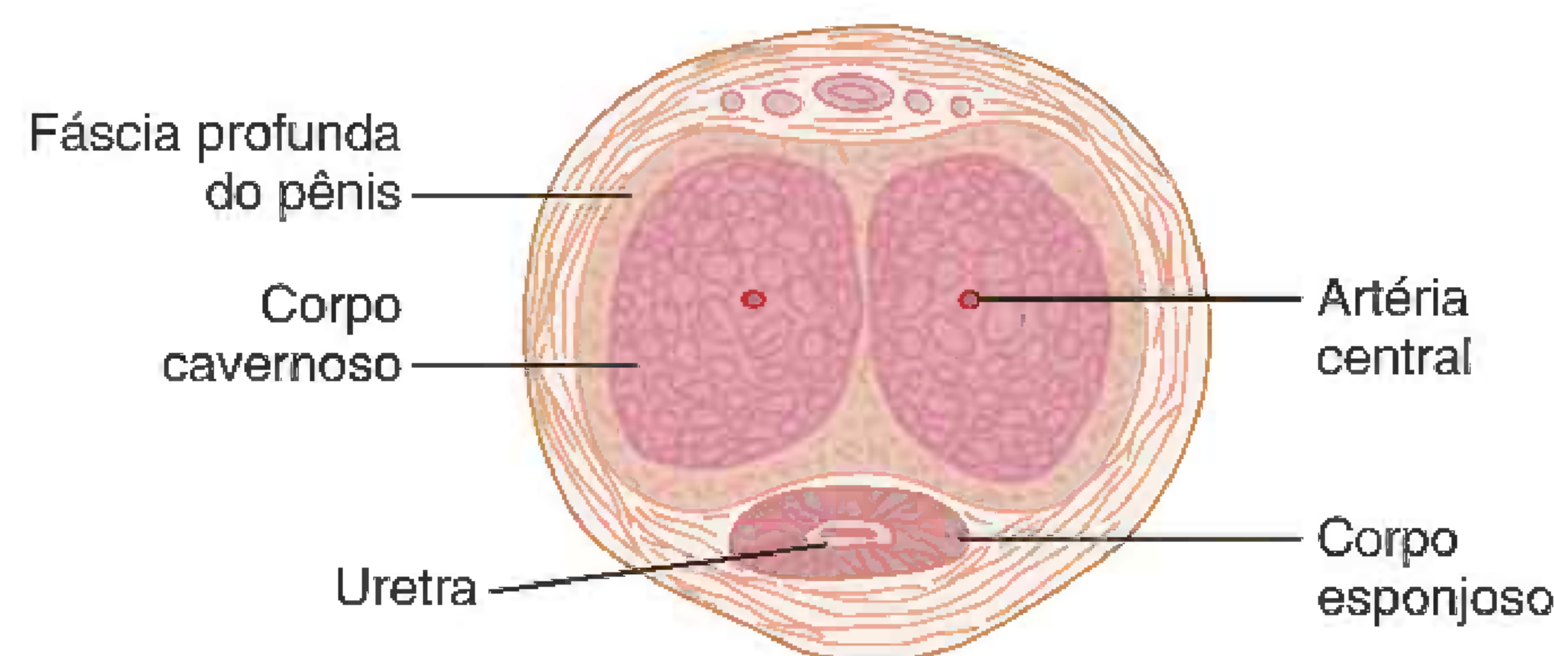



**Figura 80-6** Tecido erétil do pênis.

O tecido erétil do pênis consiste em grandes sinusoides cavernosos que normalmente não contêm sangue, mas que se tornam tremendamente dilatados quando o fluxo sanguíneo arterial flui rapidamente para ele sob pressão, enquanto a saída venosa é parcialmente ocluída. Os corpos eréteis também são envolvidos por camada fibrosa espessa, especialmente os dois corpos cavernosos; portanto, a pressão elevada dentro dos sinusoides provoca o enchimento do tecido erétil em tal extensão que o pênis fica duro e alongado. Esse é o fenômeno da *ereção*.

**Lubrificação É Função Parassimpática.** Os impulsos parassimpáticos durante a estimulação sexual, além de promover a ereção, induzem a secreção mucosa pelas glândulas uretrais e bulbouretrais. Esse muco flui pela uretra, auxiliando a lubrificação durante a relação sexual. No entanto, a maior parte da lubrificação do coito é fornecida pelos órgãos sexuais femininos, muito mais do que pelos masculinos. Sem lubrificação satisfatória, o ato sexual masculino dificilmente é satisfatório porque o intercurso não lubrificado produz sensações dolorosas e irritativas que inibem as sensações de excitação sexual, em vez de excitá-las.

**Emissão e Ejaculação São Funções dos Nervos Simpáticos.** A emissão e a ejaculação são o clímax do ato sexual masculino. Quando o estímulo sexual fica extremamente intenso, os centros reflexos da medula espinal começam a emitir *impulsos simpáticos* que deixam a medula, pelos níveis T-12 a L-2, e passam para os órgãos genitais por meio dos plexos nervosos simpáticos hipogástrico e pélvico, iniciando a *emissão* precursora da ejaculação.

A emissão começa com a contração do canal deferente e da ampola promovendo a expulsão dos espermatozoides para a uretra interna. As contrações da camada muscular da próstata, seguidas pela contração das vesículas seminais, então expelem os líquidos prostático e seminal também para a uretra, forçando os espermatozoides para a frente. Todos esses líquidos se misturam na uretra interna com o muco já secretado pelas glândulas bulbouretrais, formando o sêmen. O processo até esse ponto é chamado de *emissão*.

O enchimento da uretra interna com sêmen provoca sinais sensoriais que são transmitidos pelos nervos pudendos para as regiões sacrais da medula espinal, dando a sensação de plenitude súbita nos órgãos genitais internos. Além disso, esses sinais sensoriais promovem

as contrações rítmicas dos órgãos genitais internos e contrações dos músculos isquiocavernoso e bulbocavernoso, que comprimem as bases do tecido erétil peniano. Esses efeitos associados induzem aumentos rítmicos e ondulatórios da pressão do tecido erétil do pênis, dos ductos genitais e da uretra, que "ejaculam" o sêmen da uretra para o exterior. Esse processo final é chamado de *ejaculação*. Ao mesmo tempo, contrações rítmicas dos músculos pélvicos, e mesmo de alguns músculos do tronco, causam movimentos de propulsão da pélvis e do pênis, que também auxiliam a propelir o sêmen para os recessos mais profundos da vagina e, talvez, mesmo levemente, para o colo do útero.

Esse período todo de emissão e ejaculação é chamado de *orgasmo masculino*. No final, a excitação sexual masculina desaparece quase inteiramente, em 1 a 2 minutos e a ereção cessa, processo chamado de *resolução*.

## Testosterona e Outros Hormônios Sexuais Masculinos

### Secreção, Metabolismo e Química dos Hormônios Sexuais Masculinos

**Secreção de Testosterona pelas Células Intersticiais de Leydig nos Testículos.** Os testículos secretam muitos hormônios sexuais masculinos, chamados, coletivamente, de *androgênios*, incluindo a *testosterona*, *di-hidrotestosterona* e *androstenediona*. A testosterona é mais abundante do que os outros, às vezes considerada como o hormônio testicular mais importante, embora, como veremos a seguir, a maioria da testosterona, se não toda, é por fim convertida nos tecidos-alvo, no hormônio mais ativo, a di-hidrotestosterona.

A testosterona é formada pelas *células intersticiais de Leydig*, situadas no interstício entre os túbulos seminíferos e constituem, aproximadamente, 20% da massa dos testículos adultos, como mostrado na Figura 80-7.

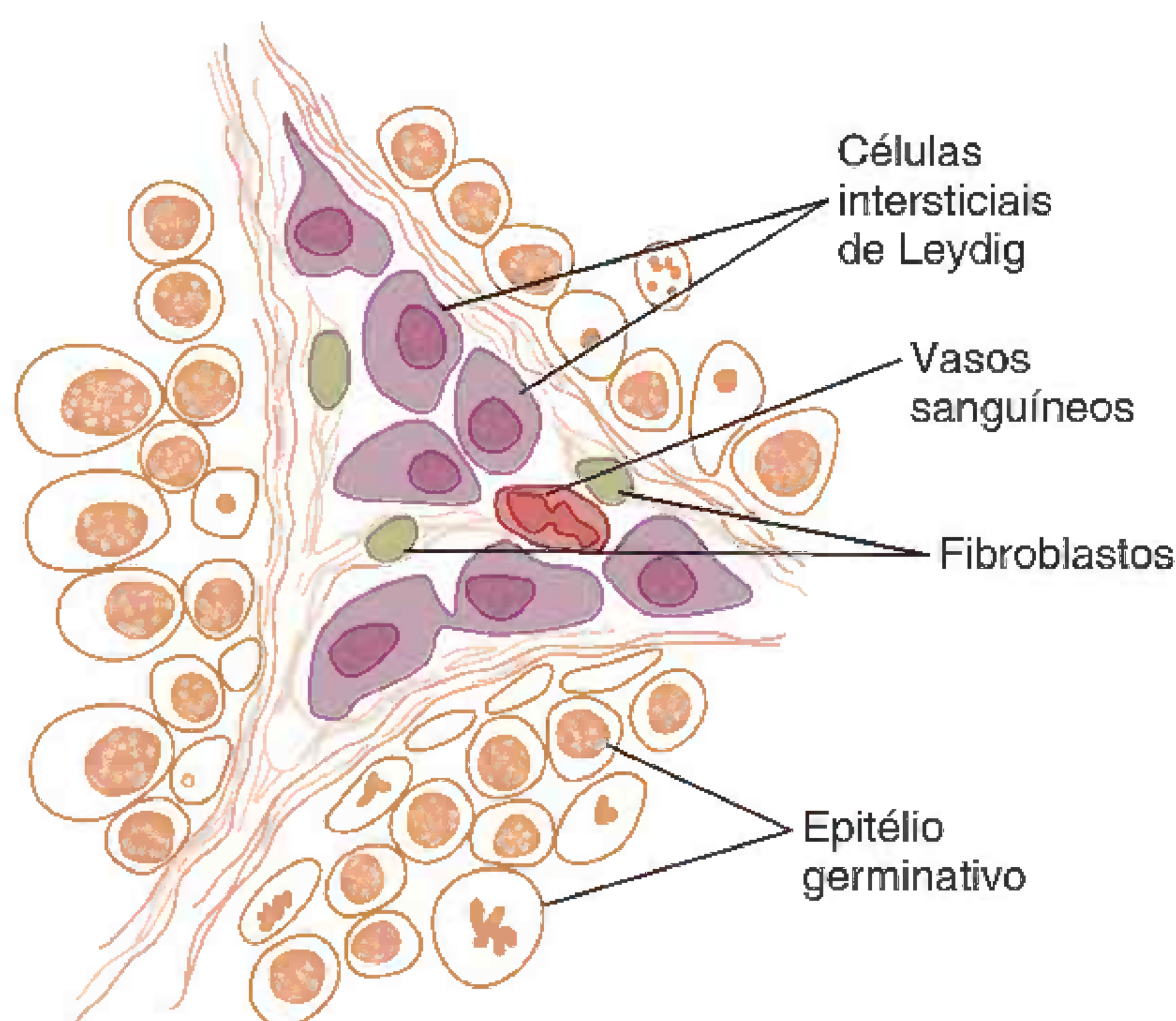



**Figura 80-7** Células intersticiais de Leydig, as células que secretam testosterona, localizadas nos interstícios entre os túbulos seminíferos.

As células de Leydig são praticamente inexistentes nos testículos durante a infância, época em que os testículos quase não secretam testosterona, mas elas *são* numerosas no recém-nascido do sexo masculino nos primeiros meses de vida e no homem adulto após a puberdade; em ambas épocas, os testículos secretam grande quantidade de testosterona. Além disso, quando se desenvolvem tumores nas células intersticiais de Leydig, grande quantidade de testosterona é secretada. Finalmente, quando o epitélio germinativo dos testículos é destruído por tratamento com raios X ou por calor excessivo, as células de Leydig, que não são facilmente destruídas, geralmente continuam a produzir testosterona.

**Secreção de Androgênios em Outros Locais do Corpo.** O termo "androgênio" significa qualquer hormônio esteroide que tenha efeitos masculinizantes, incluindo a testosterona; também inclui os hormônios sexuais masculinos produzidos em outros locais do corpo além dos testículos. Por exemplo, as glândulas adrenais secretam, pelo menos, cinco androgênios, embora a atividade masculinizante total de todos eles seja normalmente tão baixa (< 5% do total no homem adulto), que mesmo na mulher eles não geram características masculinas significativas, exceto a indução do crescimento de pelos pubianos e das axilas. No entanto, quando ocorre tumor das células da adrenal que produzem androgênios, a quantidade de hormônios androgênicos pode então ficar elevada o suficiente para induzir todas as características sexuais secundárias masculinas usuais, mesmo na fêmea. Esses efeitos são descritos junto com a síndrome adrenogenital, no Capítulo 77.

Raramente, as células embriônicas em repouso no ovário podem desenvolver tumor que produz a quantidades excessivas de androgênios na mulher; tal tumor é o *arrenoblastoma*. O ovário normal também produz pequenas quantidades de androgênios, mas não são significativas.

**Química dos Androgênios.** Todos os androgênios são compostos esteroides, como mostrado pelas fórmulas na Figura 80-8, para a *testosterona* e *di-hidrotestosterona*. Nos testículos e nas adrenais, os androgênios podem ser sintetizados do colesterol ou diretamente da acetilcoenzima A.

**Metabolismo da Testosterona.** Após a secreção pelos testículos, aproximadamente 97% da testosterona se liga fracamente à albumina plasmática ou se liga, mais fortemente, a uma betaglobulina chamada de *globulina ligada ao hormônio sexual* e, assim, circula no sangue de 30 minutos a várias horas. Então, a testosterona é transferida para os tecidos ou é degradada, formando produtos inativos que são subsequentemente excretados.

A maior parte da testosterona que se fixa aos tecidos é convertida nas células dos tecidos em *di-hidrotestosterona*, especialmente em certos órgãos-alvo, tais como a próstata no adulto e a genitália externa do feto masculino. Algumas ações da testosterona dependem dessa conversão, enquanto outras ações não. As funções intracelulares são discutidas adiante, neste capítulo.

**Degradação e Excreção da Testosterona.** A testosterona que não se fixa aos tecidos é convertida rapidamente, em sua maior parte pelo fígado, em *androsterona* e *desidroepiandrosterona* e, simultaneamente, conjugada com glicuronídeos ou sulfatos

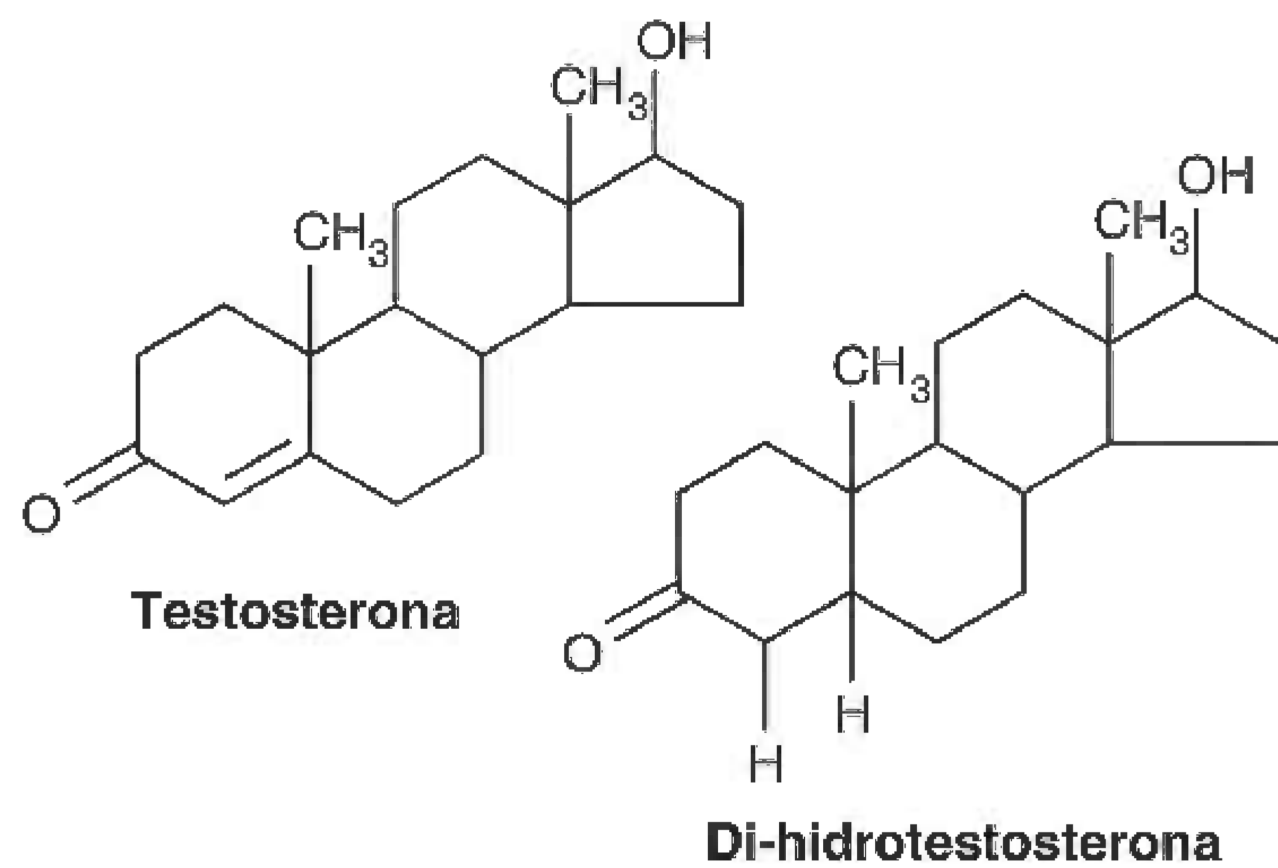



**Figura 80-8** Testosterona e di-hidrotestosterona.

(particularmente glicuronídeos). Esses são excretados pelo intestino, por meio da bile, ou na urina, pelos rins.

**Produção de Estrogênio no Macho.** Além da testosterona, pequenas quantidades de estrogênios são formadas no macho (cerca de um quinto da quantidade encontrada na fêmea não grávida), podendo ser recuperada quantidade razoável de estrogênios na urina do homem. Não está totalmente esclarecida qual é a fonte exata de estrogênios no macho, mas se conhece o seguinte: (1) a concentração de estrogênios no líquido dos túbulos seminíferos é bastante alta e, provavelmente, tem papel importante na espermiogênese. Acredita-se que esse estrogênio seja formado pelas células de Sertoli, pela conversão de testosterona em estradiol. (2) Quantidades muito maiores de estrogênios são formadas a partir da testosterona e do androstanediol em outros tecidos corporais, em especial o fígado, provavelmente respondendo por mais de 80% da produção total masculina de estrogênio.

## Funções da Testosterona

Em geral, a testosterona é responsável pelas características que diferenciam o corpo masculino. Mesmo durante a vida fetal, os testículos são estimulados pela gonadotropina coriônica, proveniente da placenta, a produzir quantidades moderadas de testosterona por todo o período de desenvolvimento fetal e por 10 semanas ou mais após o nascimento; portanto, praticamente não é produzida testosterona durante a infância, até cerca da idade de 10 a 13 anos. Então, a produção de testosterona aumenta rapidamente sob estímulo dos hormônios gonadotrópicos da hipófise anterior, no início da puberdade, permanecendo assim pela maior parte do resto da vida, como mostrado na Figura 80-9, diminuindo rapidamente após os 50 anos e caindo para 20% a 50% dos valores máximos, aos 80 anos.

### Funções da Testosterona durante o Desenvolvimento Fetal

A testosterona começa a ser elaborada pelos testículos fetais masculinos, aproximadamente na sétima semana de vida embrionária. De fato, uma das principais diferenças funcionais entre os cromossomos sexuais masculinos e os femininos é que o cromossomo masculino tem o *gene SRY (região determinante do sexo no Y)* que codifica uma proteína denominada *fator de determinação testicular* (também denominada *proteína SRY*). A proteína SRY inicia cascata de ativações genéticas que faz com que as células do tubérculo (crista) genital se diferenciem em células que secretem testosterona e, por fim, formem testículos enquanto o cromossomo feminino faz com que a crista se diferencie em células que secretam estrogênios.

A injeção de grande quantidade de hormônio sexual masculino em animais prenhes promove o desenvolvimento de órgãos sexuais masculinos no feto, embora este seja do sexo feminino. Também, a remoção dos testículos de feto masculino precoce induz o desenvolvimento de órgãos sexuais femininos.

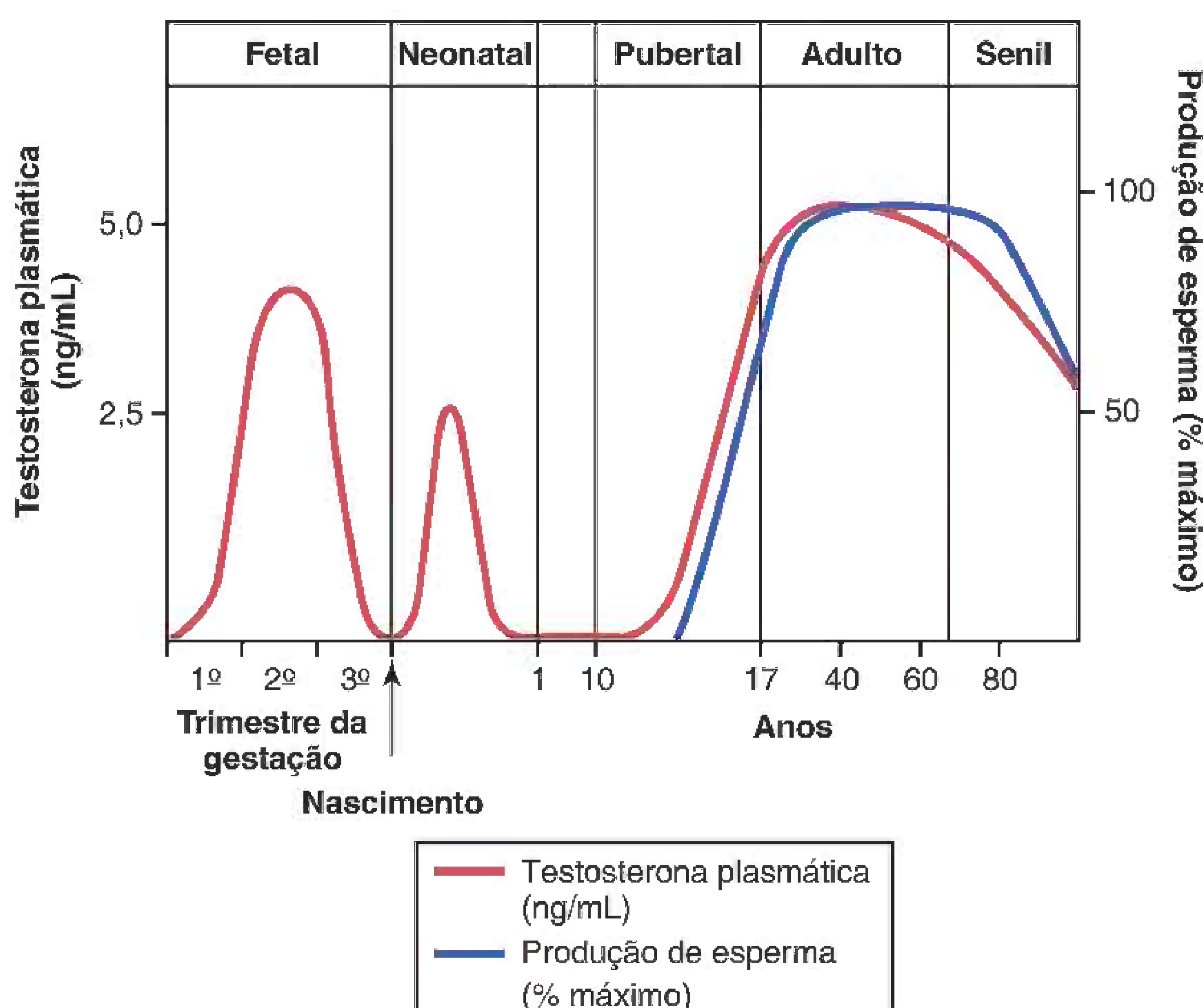



**Figura 80-9** Os diferentes estágios da função sexual masculina, refletidos pelas concentrações médias de testosterona plasmática (*linha vermelha*) e pela produção de espermatozoides (*linha azul*) em diferentes idades. (Modificada de Griffin JF, Wilson JD: The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE (eds): Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.)

Assim, a testosterona secretada inicialmente pelas cristas genitais e, posteriormente, pelos testículos fetais, é responsável pelo desenvolvimento das características do corpo masculino, incluindo a formação do pênis e do saco escrotal, em vez do clitóris e da vagina. Ainda, a testosterona induz a formação da próstata das vesículas seminais e dos ductos genitais masculinos, enquanto, ao mesmo tempo, suprime a formação dos órgãos genitais femininos.

**Efeito da Testosterona na Descida dos Testículos.** Os testículos geralmente descem para o saco escrotal durante os últimos 2 a 3 meses de gestação, quando começam a secretar quantidades razoáveis de testosterona. Se um menino nasce com os testículos normais, mas que não desceram para o saco escrotal, a administração de testosterona frequentemente faz com que eles desçam do modo habitual, caso os canais inguinais sejam suficientemente largos para permitir a passagem dos testículos.

A administração de hormônios gonadotrópicos que estimulam as células de Leydig dos testículos do menino recém-nascido a produzir testosterona pode também induzir a descida dos testículos. Assim, o estímulo para a descida dos testículos é a testosterona, indicando, mais uma vez, que a testosterona é hormônio importante para o desenvolvimento sexual masculino, durante a vida fetal.

## Efeito da Testosterona sobre o Desenvolvimento das Características Sexuais Adultas Primárias e Secundárias

Após a puberdade, quantidades crescentes de secreção de testosterona fazem com que o pênis, o saco escrotal e os testículos aumentem de tamanho, por aproximadamente oito vezes antes dos 20 anos de idade. Além disso, a testosterona induz o desenvolvimento das características sexuais secundárias masculinas, começando na puberdade e terminando na maturidade. Essas características sexuais secundárias, além dos próprios órgãos sexuais, distinguem o macho da fêmea, como descrito a seguir.

**Efeito sobre a Distribuição dos Pelos Corporais.** A testosterona induz o crescimento de pelos (1) no púbis, (2) para cima ao longo da linha alba do abdome, algumas vezes até o umbigo ou acima, (3) na face, (4) geralmente no tórax e (5) menos frequentemente em outras regiões do corpo, tais como as costas. A testosterona também faz com que os pelos de outras partes do corpo sejam mais abundantes.

**Calvície.** A testosterona reduz o crescimento de cabelos no topo da cabeça; homem que não tem os testículos funcionais não fica calvo. Entretanto, muitos homens viris nunca ficam calvos porque a calvície é resultado de dois fatores: primeiro, a *herança genética* para o desenvolvimento de calvície e, segundo, sobreposta a essa herança genética, *grande quantidade de hormônios androgênicos*. Uma mulher que tem a herança genética apropriada e que desenvolve tumor androgênico de longa duração fica calva do mesmo modo que o homem.

**Efeito sobre a Voz.** A testosterona secretada pelos testículos ou injetada no corpo produz hipertrofia da mucosa laríngea e alargamento da laringe. Esses efeitos produzem inicialmente voz relativamente dissonante, "rachada", mas esta, gradualmente, se transforma na voz masculina típica do adulto.

**A Testosterona Aumenta a Espessura da Pele e Pode Contribuir para o Desenvolvimento de Acne.** A testosterona aumenta a espessura da pele de todo o corpo e aumenta a rigidez dos tecidos subcutâneos. A testosterona aumenta também a secreção de algumas, ou talvez de todas, glândulas sebáceas do corpo. A secreção excessiva pelas glândulas sebáceas do rosto é de especial importância porque pode ter como resultado a *acne*. Assim, a acne é uma das características mais comuns da adolescência masculina, quando o corpo está sendo exposto pela primeira vez a quantidades elevadas de testosterona. Após muitos anos de exposição à testosterona, a pele em geral se adapta à presença desse hormônio, de modo a superar a acne.

**A Testosterona Aumenta a Formação de Proteínas e o Desenvolvimento Muscular.** Uma das características masculinas mais importantes é o desenvolvimento da musculatura após a puberdade, com aumento de cerca de 50% da massa muscular em relação às meninas. Isso está associado ao aumento da quantidade de proteína também em regiões não musculares do corpo. Muitas das alterações da pele se devem à deposição de proteínas, e as alterações na voz também resultam, parcialmente, dessa função anabólica proteica da testosterona.

Devido ao grande efeito da testosterona e de outros androgênios sobre a musculatura corpórea, androgênios sintéticos têm sido muito utilizados por atletas para aumentar seu desempenho muscular. Essa prática tem sido severamente desaprovada devido aos efeitos prejudiciais prolongados do excesso de androgênios, como discutido no Capítulo 84, em relação à fisiologia do esporte. A testosterona ou os androgênios sintéticos são usados, ocasionalmente, também em idosos como "hormônio da juventude" para aumentar a força muscular e o vigor, mas com resultados questionáveis.

**A Testosterona Aumenta a Matriz Óssea e Induz a Retenção de Cálcio.** Após o grande aumento da testosterona circulante que ocorre na puberdade (ou após a injeção prolongada de testosterona), os ossos crescem consideravelmente mais espessos e depositam grandes quantidades adicionais de sais de cálcio. Assim, a testosterona aumenta a quantidade total de matriz óssea e promove a retenção do cálcio. Acredita-se que o aumento na matriz óssea seja resultado da função geral da testosterona, no anabolismo proteico e da deposição aumentada de sais de cálcio, em resposta ao aumento das proteínas.

A testosterona tem efeito específico na pelve de (1) estreitar a passagem pélvica, (2) alongá-la, (3) dar-lhe forma afunilada, em vez da forma larga e ovoide da pelve feminina e (4) aumentar muito a força de toda a pelve para que possa suportar pesos. Na ausência da testoste-

rona, a pelve masculina se desenvolve de forma semelhante à feminina.

Devido ao fato de a testosterona aumentar o tamanho e a força dos ossos, ela é às vezes usada em homens idosos para o tratamento da osteoporose.

Quando grande quantidade de testosterona (ou de qualquer outro androgênio) é anormalmente secretada na criança em desenvolvimento, o crescimento ósseo aumenta acentuadamente, provocando aumento abrupto na altura total do corpo. Entretanto, a testosterona também faz com que as epífises dos ossos longos se unam à parte longa dos ossos em idade precoce. Portanto, apesar da rapidez do crescimento, essa união precoce das epífises impede a pessoa de crescer até a altura que ela teria caso a testosterona não tivesse sido secretada. Mesmo no homem normal, a altura adulta final é ligeiramente menor do que a que ocorre em homens castrados antes da puberdade.

**A Testosterona Aumenta o Metabolismo Basal.** A injeção de grande quantidade de testosterona pode aumentar o metabolismo basal por até 15%. Mesmo a quantidade normal de testosterona, secretada pelos testículos durante a adolescência e no início da vida adulta, aumenta o metabolismo em 5% a 10% acima do valor esperado, caso os testículos não fossem ativos. O metabolismo aumentado possivelmente é resultado do efeito da testosterona sobre o anabolismo proteico, aumentando a quantidade de proteínas — especialmente enzimas — e, assim, aumentando a atividade de todas as células.

**Testosterona Aumenta as Hemácias.** Quando quantidades normais de testosterona são injetadas em adulto castrado, o número de hemácias por milímetro cúbico de sangue aumenta de 15% a 20%. O homem médio também tem aproximadamente 700.000 hemácias por milímetro cúbico a mais do que a mulher média. Apesar da forte associação da testosterona e o hematócrito aumentado, a testosterona não parece elevar diretamente os níveis de eritropoietina ou ter efeito direto na produção das hemácias. O efeito da testosterona no aumento da produção de hemácias pode ser devido, pelo menos em parte, indiretamente ao metabolismo aumentado que ocorre após a administração de testosterona.

**Efeito sobre o Balanço Hídrico e Eletrolítico.** Muitos hormônios esteroides podem aumentar a reabsorção de sódio nos túbulos distais renais, como foi ressaltado no Capítulo 77. A testosterona também tem esse efeito, mas em menor grau, quando comparada com os mineralocorticoides adrenais. No entanto, no homem após a puberdade, os volumes sanguíneo e do líquido extracelular aumentam de 5% a 10% em relação ao peso corporal.

## Mecanismo Intracelular Básico de Ação da Testosterona

A maioria dos efeitos da testosterona resulta basicamente do aumento da formação de proteínas nas células-alvo. Isso tem sido estudado extensamente na próstata, um dos órgãos mais afetados pela testosterona. Nessa glândula, a testosterona entra nas células prostáticas em poucos minutos após secreção. Então, ela é principalmente convertida sob influência da enzima intracelular 5α-redutase, em *di-hidrotestosterona*, e esta, por sua vez, liga-se à "proteína receptora" citoplasmática. Esse complexo migra para o núcleo da célula, onde se liga a uma proteína nuclear e induz a transcrição do DNA em RNA. Em 30 minutos, a RNA polimerase fica ativa e a concentração de RNA começa a aumentar nas células prostáticas; segue-se então aumento progressivo das proteínas celulares. Após muitos dias, a quantidade de DNA na próstata, também aumentou e ocorre aumento simultâneo do número de células prostáticas.

A testosterona estimula a produção de proteínas, praticamente em todo o corpo, embora de modo mais específico afete as proteínas nos tecidos ou órgãos "alvos", responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais masculinas primárias e secundárias.

Estudos recentes sugerem que a testosterona, assim como outros hormônios esteroides, também pode exercer alguns *efeitos* rápidos, *não genômicos*, que não requerem síntese de novas proteínas. No entanto, o papel fisiológico dessas ações não genômicas da testosterona ainda precisa ser determinado.

## Controle das Funções Sexuais Masculinas pelos Hormônios Hipotalâmicos e da Hipófise Anterior

A maior parte do controle das funções sexuais, tanto dos homens quanto das mulheres, começa com a secreção do *hormônio liberador de gonadotropina* (GnRH) pelo hipotálamo (Fig. 80-10). Esse hormônio, por sua vez, estimula a hipófise anterior a secretar dois outros hormônios chamados de *hormônios gonadotrópicos*: (1) *hormônio luteinizante* (LH) e (2) *hormônio folículo-estimulante* (FSH). Por sua vez, o LH é o estímulo primário para a secreção de testosterona pelos testículos, e o FSH estimula principalmente a espermatogênese.

### O GnRH e seus Efeitos em Aumentar a Secreção de LH e FSH

O GnRH é peptídeo com 10 aminoácidos secretado pelos neurônios, cujos corpos celulares estão localizados no *núcleo arqueado do hipotálamo*. As terminações desses neurônios encontram-se, principalmente, na eminência mediana do hipotálamo, onde liberam GnRH no sistema vascular porta hipotalâmico-hipofisário. Então, o GnRH é transportado para a hipófise anterior na circulação porta hipofisária, e estimula a liberação de duas gonadotropinas, o LH e o FSH.

O GnRH é secretado durante poucos minutos, intermitentemente, a cada 1 a 3 horas. A intensidade desse estímulo hormonal é determinada de duas maneiras: (1) pela frequência desses ciclos de secreção e (2) pela quantidade de GnRH liberado em cada ciclo.

A secreção de LH pela hipófise anterior é também cíclica, seguindo quase fielmente o padrão de liberação pulsátil do GnRH. Ao contrário, a secreção de FSH aumenta e diminui apenas ligeiramente a cada flutuação

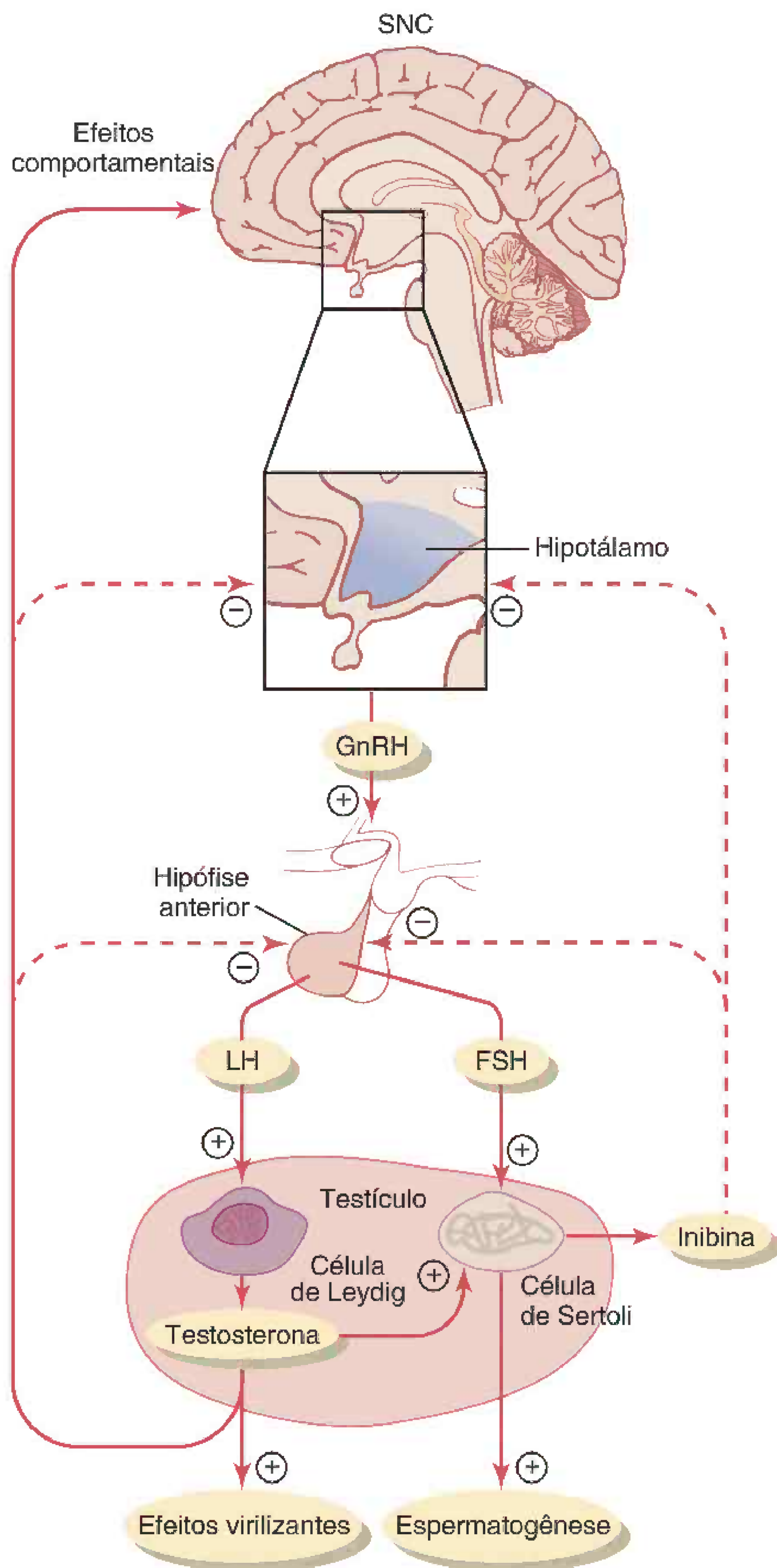



**Figura 80-10** Regulação por *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-testículo nos homens. Efeitos estimulatórios são representados por (+) e efeitos inibitórios por *feedback* negativo são representados por (–) .FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotropina; LH, hormônio luteinizante.

da secreção do GnRh; ela muda mais lentamente em período de muitas horas, em resposta a alterações a longo prazo no GnRH. Por causa dessa relação mais estreita entre a secreção de GnRH e a secreção de LH, o GnRH é também conhecido como *hormônio liberador de LH*.

## Hormônios Gonadotrópicos: LH e FSH

Os dois hormônios gonadotrópicos, LH e FSH, são secretados pelas mesmas células da hipófise anterior, chamadas de *gonadotropos*. Na ausência de secreção de GnRH pelo hipotálamo, os gonadotropos da hipófise quase não secretam LH ou FSH.

O LH e o FSH são *glicoproteínas*. Eles exercem seus efeitos sobre os tecidos-alvos nos testículos, principalmente por *ativar o sistema de segundo mensageiro do monofosfato cíclico de adenosina* que, por sua vez, ativa sistemas enzimáticos específicos nas respectivas células-alvo.

**Regulação da Produção de Testosterona pelo LH.** A *testosterona* é secretada pelas *células intersticiais de Leydig* nos testículos, mas apenas quando essas são estimuladas pelo LH proveniente da hipófise anterior. Além disso, a quantidade de testosterona secretada aumenta, aproximadamente, em proporção direta à quantidade de LH disponível.

As células de Leydig maduras são encontradas normalmente nos testículos de criança, durante poucas semanas após o nascimento, mas então desaparecem até, aproximadamente, a idade de 10 anos. No entanto, a injeção de LH purificado em criança de qualquer idade ou a secreção de LH na puberdade fazem com que as células intersticiais testiculares que se assemelham a fibroblastos evoluam para células de Leydig funcionais.

**Inibição da Secreção de LH e FSH da Hipófise Anterior pela Testosterona — Controle por *Feedback* Negativo da Secreção de Testosterona.** A testosterona secretada pelos testículos em resposta ao LH tem o efeito recíproco de inibir a secreção de LH pela hipófise anterior (Fig. 80-10). A maior parte dessa inibição, provavelmente resulta de efeito direto da testosterona sobre o hipotálamo, reduzindo a secreção de GnRH. Este, por sua vez, produz redução correspondente na secreção de LH e de FSH pela hipófise anterior, e a redução no LH diminui a secreção de testosterona pelos testículos. Assim, sempre que a secreção de testosterona fica muito elevada, esse efeito automático de *feedback* negativo, operando por meio do hipotálamo e da hipófise anterior, reduz a secreção de testosterona para os níveis de funcionamento desejados. Ao contrário, pequenas quantidades de testosterona induzem o hipotálamo a secretar grande quantidade de GnRH, com o correspondente aumento da secreção de LH e FSH pela hipófise anterior e o consequente aumento da secreção testicular de testosterona.

## Regulação da Espermatogênese pelo FSH e pela Testosterona

O FSH liga-se a receptores específicos associados às células de Sertoli nos túbulos seminíferos. Isso faz com que essas células cresçam e secretem várias substâncias espermatogênicas. Simultaneamente, a testosterona (e a di-hidrotestosterona) que se difunde das células de Leydig nos espaços intersticiais para os túbulos seminíferos também tem efeito trófico intenso sobre a espermatogênese. Assim, para iniciar a espermatogênese, é necessário tanto o FSH quanto a testosterona.

**Papel da Inibina no Controle da Atividade dos Túbulos Seminíferos por *Feedback* Negativo.** Quando os túbulos seminíferos deixam de produzir espermatozoi-

des, a secreção de FSH pela hipófise anterior aumenta acentuadamente. Inversamente, quando a espermatogênese ocorre muito rapidamente, a secreção de FSH pela hipófise diminui. Acredita-se que a causa desse efeito de *feedback* negativo sobre a hipófise anterior seja a secreção de outro hormônio pelas células de Sertoli, chamado de *inibina* (Fig. 80-10). Esse hormônio tem efeito direto intenso sobre a hipófise anterior, inibindo a secreção de FSH e, possivelmente, efeito discreto sobre o hipotálamo, inibindo a secreção de GnRH.

A inibina é glicoproteína, como o LH e o FSH, com peso molecular entre 10.000 e 30.000. Foi isolada das células de Sertoli em cultura. Seu potente efeito de *feedback* inibitório sobre a hipófise anterior fornece importante mecanismo de *feedback* negativo para o controle da espermatogênese, operando simultaneamente, e em paralelo, ao mecanismo de *feedback* negativo, para o controle da secreção de testosterona.

## A Gonadotropina Coriônica Humana Secretada pela Placenta durante a Gravidez Estimula a Secreção de Testosterona pelos Testículos Fetais

Durante a gravidez, o hormônio *gonadotropina coriônica humana* (hCG) é secretado pela placenta e circula na mãe e no feto. Esse hormônio tem quase os mesmos efeitos que o LH sobre os órgãos sexuais.

Durante a gravidez, se o feto for do sexo masculino, a hCG da placenta faz com que os testículos do feto secretem testosterona. Essa testosterona é crítica para promover a formação dos órgãos sexuais masculinos, como mostrado anteriormente. Discutimos a hCG e suas funções durante a gravidez, em mais detalhe no Capítulo 82.

## Puberdade e Regulação de seu Início

O início da puberdade tem sido um mistério. Mas atualmente se sabe que, *durante a infância, o hipotálamo simplesmente não secreta quantidades significativas de GnRH*. Uma das razões para isso é que, durante a infância, pequena secreção de qualquer hormônio esteroide exerce efeito inibitório intenso sobre a secreção hipotalâmica de GnRH. Também, por motivos ainda não compreendidos na época da puberdade, a secreção de GnRH hipotalâmico supera a inibição infantil, iniciando a vida sexual adulta.

**Vida Sexual Masculina Adulta e Climatério Masculino.** Após a puberdade, os hormônios gonadotrópicos são produzidos pela hipófise masculina pelo restante da vida e, pelo menos, alguma espermatogênese geralmente continua até a morte. No entanto, a maioria dos homens começa a exibir lentamente, redução das funções sexuais em torno dos 50 a 60 anos, e um estudo mostrou que a idade média para terminar as relações sexuais é de 68 anos, embora as variações sejam grandes. Esse declínio na função sexual está relacionado com a redução da secreção de testosterona, como mostrado na Figura 80-9. A redução na função sexual masculina é chamada de *climatério masculino*. Ocasionalmente, o climatério masculino está associado a sintomas de ondas de calor, sufocação e distúrbios psíquicos, semelhantes aos que ocorrem na menopausa feminina. Esses sintomas podem ser abolidos pela administração de testosterona, androgênios sintéticos, ou mesmo de estrogênios que são usados para o tratamento dos sintomas da menopausa na mulher.

## Anormalidades da Função Sexual Masculina

### A Próstata e suas Anormalidades

A próstata permanece relativamente pequena na infância e começa a crescer na puberdade, sob estímulo da testosterona. Essa glândula atinge tamanho quase estacionário em torno dos 20 anos de idade e permanece com esse tamanho até, aproximadamente, 50 anos. Nessa época, em alguns homens ela começa a regredir, paralelamente à redução da produção de testosterona pelos testículos.

Fibroadenoma prostático benigno frequentemente se desenvolve na próstata de muitos homens idosos e pode causar obstrução urinária. Essa hipertrofia não é causada pela testosterona, mas sim pelo crescimento anormal do próprio tecido prostático.

O câncer da próstata é problema diferente e responde por, aproximadamente, 2% a 3% de todas as mortes masculinas. Se ocorre câncer da próstata, as células cancerosas são estimuladas geralmente a crescer mais rapidamente pela testosterona e são inibidas pela remoção de ambos os testículos, de modo que a testosterona não pode ser formada. O câncer prostático geralmente pode ser inibido pela administração de estrogênios. Mesmo alguns pacientes com câncer prostático com metástase em quase todos os ossos do corpo podem ser tratados com sucesso durante poucos meses a anos pela remoção dos testículos, pela terapia com estrogênios ou por ambas; após essa terapia, as metástases frequentemente diminuem de tamanho e os ossos curam-se parcialmente. Esse tratamento não detém o câncer, mas o torna mais lento e algumas vezes diminui muito a dor óssea grave.

### Hipogonadismo no Homem

Quando os testículos de feto do sexo masculino não são funcionais durante a vida fetal, nenhuma das características sexuais masculinas se desenvolve no feto. Em vez disso, órgãos femininos são formados. Isso ocorre porque a característica genética básica do feto, ou masculino ou feminino, é a formação de órgãos sexuais femininos, no caso de não haver hormônios sexuais. No entanto, em presença de testosterona, a formação de órgãos sexuais femininos é suprimida e, em vez desses, são formados órgãos sexuais masculinos.

Quando o menino perde seus testículos antes da puberdade, o resultado é o estado de eunuquismo em que ele continua a ter órgãos sexuais infantis e outras características sexuais infantis, por toda a vida. A altura de um eunuco adulto é ligeiramente maior do que a de um homem normal, porque as epífises ósseas demoram a se unir, embora os ossos sejam mais finos e os músculos sejam consideravelmente mais fracos do que os de um homem normal. A voz é infantil, não ocorre perda de cabelos na cabeça, e não ocorre a distribuição normal de pelos no rosto e por todo o corpo.

Quando o homem é castrado após a puberdade, algumas de suas características sexuais secundárias masculinas

revertem para as de uma criança, e outras permanecem com características masculinas adultas. Os órgãos sexuais regridem ligeiramente em tamanho, mas não para o estado infantil, e a voz regride ligeiramente de sua qualidade grave. No entanto, ocorre perda da produção masculina de cabelos, perda dos ossos espessos masculinos e perda da musculatura masculina viril.

Também a castração do homem adulto faz com que os desejos sexuais fiquem diminuídos, mas não perdidos, uma vez que as atividades sexuais já tinham sido praticadas previamente. A ereção ainda pode ocorrer como antes, embora com menos facilidade, mas a ejaculação raramente ocorre, principalmente porque os órgãos que formam o sêmen se degeneram e ocorre perda do desejo psíquico induzido pela testosterona.

Alguns casos de hipogonadismo são provocados por incapacidade genética do hipotálamo de secretar quantidades normais de GnRH. Isso geralmente está associado à anormalidade simultânea do centro da fome no hipotálamo, fazendo com que a pessoa coma excessivamente. Consequentemente, a obesidade ocorre junto com o eunuquismo. Paciente com essa condição é mostrado na Figura 80-11; a condição é chamada de ***síndrome adiposagenital, síndrome de Fröhlich*** ou ***eunuquismo hipotalâmico.***

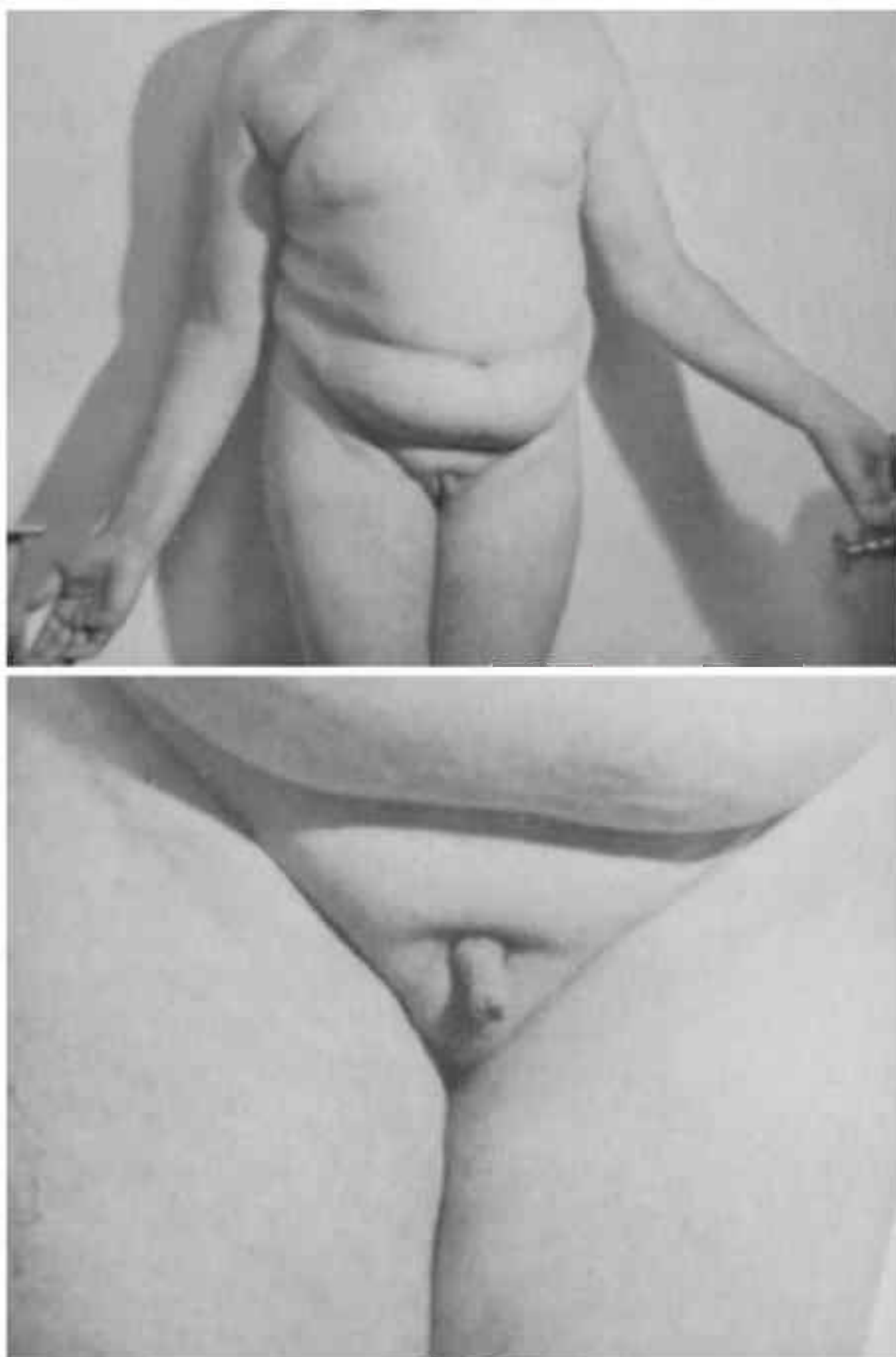


**Figura 80-11** Síndrome adiposagenital em um adolescente do sexo masculino. Note a obesidade e os órgãos sexuais infantis. (Cortesia do Dr. Leonard Posey.)

### Tumores Testiculares e Hipergonadismo no Homem

Os *tumores das células intersticiais de Leydig* raramente se desenvolvem nos testículos, mas, quando ocorre, eles algumas vezes produzem até 100 vezes a quantidade normal de testosterona. Quando tais tumores se desenvolvem nas crianças jovens, eles causam o crescimento rápido dos músculos e dos ossos, mas também causam a união precoce das epífises, de modo que o tamanho do adulto é realmente muito menor do que poderia ter sido atingido em condições normais. Tais tumores das células intersticiais também provocam o desenvolvimento excessivo dos órgãos sexuais masculinos, dos músculos esqueléticos e de outras características sexuais masculinas. No homem adulto, os tumores pequenos das células intersticiais são difíceis de diagnosticar porque os aspectos masculinos já estão presentes.

Muito mais comuns dos que os tumores das células intersticiais de Leydig são os tumores do epitélio germinativo. Uma vez que as células germinativas são capazes de se diferenciar em quase todos os tipos de células, muitos desses tumores contêm tecidos múltiplos, tais como tecido placentário, cabelo, dente, osso, pele e outros, todos encontrados juntos na mesma massa tumoral, chamada de *teratoma.* Esses tumores geralmente secretam poucos hormônios, mas se quantidade significativa de tecido placentário se desenvolve no tumor, ele pode secretar grande quantidade de hCG com funções semelhantes às do LH. Hormônios estrogênicos também são secretados algumas vezes por esses tumores e causam a condição chamada de *ginecomastia* (crescimento excessivo das mamas).

## Disfunção Erétil no Homem

A disfunção erétil, também chamada de "impotência", é caracterizada pela incapacidade do homem em desenvolver ou manter uma *ereção* de rigidez suficiente para relação sexual satisfatória. Problemas neurológicos, tais como trauma nos nervos parassimpáticos devido à cirurgia de próstata, níveis deficientes de testosterona e alguns *fármacos* (*nicotina, álcool, antidepressivos*), podem também contribuir para a disfunção erétil.

Em homens com idade acima dos 40, a disfunção erétil é mais frequentemente causada por distúrbio vascular adjacente. Como discutido antes, o fluxo sanguíneo adequado e a formação de óxido nítrico são essenciais para a ereção peniana. Distúrbios vasculares que podem ocorrer como resultado de *hipertensão*, *diabetes* e *aterosclerose* não controlados reduzem a capacidade de dilatação dos vasos sanguíneos do corpo, incluindo os no pênis. Parte dessa vasodilatação comprometida é devido ao decréscimo da liberação de óxido nítrico.

A disfunção erétil causada por distúrbios vasculares pode frequentemente ser tratada com sucesso com *inibidores de fosfodiesterase-5* (*PDE-5*), tais como sildenafil (Viagra®), vardenafil (Levitra®) ou tadalafil (Cialis®). Esses fármacos aumentam os níveis de GMP cíclico no tecido erétil pela inibição da enzima *fosfodiesterase-5*, que rapidamente degrada o GMP cíclico. Assim, pela inibição da degradação de GMP cíclico, os inibidores de PDE-5 melhoram e prolongam o efeito do GMP cíclico de causar a ereção.

## Glândula Pineal — Sua Função no Controle da Fertilidade Sazonal em Alguns Animais

Desde o conhecimento da existência da glândula pineal, várias funções foram atribuídas a ela, como (1) aumentar a sexualidade, (2) prevenir infecções, (3) promover o sono, (4) aumentar a disposição e (5) aumentar a longevidade (até 10% a 25%). Sabe-se da anatomia comparada, que a glândula pineal é órgão vestigial remanescente do que foi um terceiro olho em alguns animais inferiores, localizado no alto da parte posterior da cabeça. Muitos fisiologistas estão satisfeitos com a ideia de que essa glândula é remanescente não funcional, mas outros têm afirmado que ela tem papéis importantes no controle da atividade sexual e da reprodução.

Atualmente, após anos de pesquisa, parece que a glândula pineal, de fato, tem papel regulador na função sexual e reprodutiva. Em animais inferiores que se reproduzem em certas estações do ano e nos quais a glândula pineal foi removida ou os circuitos neurais que inervam a glândula foram seccionados, os períodos normais de fertilidade sazonal são perdidos. Para esses animais, essa fertilidade sazonal é importante, por possibilitar que o nascimento da prole ocorra em determinada época do ano, geralmente na primavera ou no começo do verão, quando a sobrevivência é mais provável. O mecanismo desse efeito não é totalmente compreendido, mas parece ser o seguinte.

Primeiro, a glândula pineal é controlada pela quantidade de luz ou "padrão temporal" da luz percebida pelos olhos a cada dia. Por exemplo, no hamster, mais de 13 horas de *escuridão* por dia ativam a glândula pineal, enquanto duração menor do que 13 horas de escuridão deixa de ativá-la, com equilíbrio crítico entre ativação e não ativação. A via neural envolve a passagem dos sinais luminosos dos olhos para o núcleo supraquiasmático do hipotálamo e deste para a glândula pineal, ativando a secreção pineal.

Segundo, a glândula pineal secreta a *melatonina* e muitas outras substâncias semelhantes. Tanto a melatonina quanto essas outras substâncias passam por meio da circulação sanguínea ou do líquido do terceiro ventrículo para a hipófise anterior, *reduzindo* a secreção do hormônio gonadotrópico.

Assim, na presença de secreção da glândula pineal, a secreção do hormônio gonadotrópico é suprimida em algumas espécies de animais, e as gônadas ficam inibidas e mesmo parcialmente involuídas. Isso é o que provavelmente ocorre nos primeiros meses de inverno quando a duração do escuro está aumentando. No entanto, após 4 meses de disfunção, a secreção do hormônio gonadotrópico supera o efeito inibitório da glândula pineal e as gônadas voltam a ficar funcionais novamente, prontas para a plena atividade da época da primavera.

Mas a glândula pineal tem função semelhante no controle da reprodução em humanos? A resposta a essa questão é desconhecida. Entretanto, frequentemente ocorrem tumores na região da glândula pineal. Alguns deles secretam quantidades excessivas de hormônios da pineal, enquanto outros são tumores dos tecidos adjacentes e pressionam a glândula pineal, destruindo-a. Ambos os tipos de tumores estão associados frequentemente ao hipogonadismo, ou ao hipergonadismo. Assim, talvez a glândula pineal tenha algum papel no controle do impulso sexual e na reprodução em humanos.

## Referências


Brennan J, Capel B: One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet* 5:509, 2004.

Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.

Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ: Non-genomic actions of androgens, *Front Neuroendocrinol* 29:169, 2008.

Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, et al: Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism, *Endocr Rev* 29:560, 2008.

Kocer A, Reichmann J, Best D, et al: Germ cell sex determination in mammals, *Mol Hum Reprod* 15:205, 2009.

Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K: The human Y chromosome, in the light of evolution. *Nat Rev Genet* 2:207, 2001.

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364:273, 2004.

Matzuk M, Lamb D: The biology of infertility: research advances and clinical challenges, *Nat Med* 14:1197, 2008.

McVary KT: Clinical practice. Erectile dysfunction, *N Engl J Med* 357:2472, 2007.

Michels G, Hoppe UC: Rapid actions of androgens, *Front Neuroendocrinol* 29:182, 2008.

Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer. *N Engl J Med* 349:366, 2003.

Park SY, Jameson JL: Transcriptional regulation of gonadal development and differentiation, *Endocrinology* 146:1035, 2005.

Plant TM, Marshall GR: The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev* 22:764, 2001.

Reckelhoff JF, Yanes LL, Iliescu R, et al: Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease, *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F941, 2005.

Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 350:482, 2004.

Simonneaux V, Ribelayga C: Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev* 55:325, 2003.

Walker WH: Molecular mechanisms of testosterone action in spermatogenesis, *Steroids* 74:602, 2009.

Wang RS, Yeh S, Tzeng CR, et al: Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice, *Endocr Rev* 30:119, 2009.

Wilhelm D, Palmer S, Koopman P: Sex determination and gonadal development in mammals, *Physiol Rev* 87:1, 2007.

Yan W: Male infertility caused by spermiogenic defects: lessons from gene knockouts, *Mol Cell Endocrinol* 306:24, 2009.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 81

# Fisiologia Feminina Antes da Gravidez e Hormônios Femininos



As funções reprodutivas femininas podem ser divididas em duas fases principais: (1) a preparação do corpo da mulher para a concepção e a gravidez e (2) o período da gravidez em si. Este capítulo trata da preparação do corpo feminino para a gravidez, e o Capítulo 82 apresentará a fisiologia da gravidez e do parto.

## Anatomia Fisiológica dos Órgãos Sexuais Femininos

As Figuras 81-1 e 81-2 mostram os principais órgãos do aparelho reprodutor feminino humano, incluindo os *ovários*, as *trompas de Falópio* (também denominadas *tubas uterinas*), o *útero* e a *vagina*. A reprodução começa com o desenvolvimento dos óvulos nos ovários. No meio de cada ciclo sexual mensal, um só óvulo é expelido do folículo ovariano para a cavidade abdominal próxima das aberturas fimbriadas das duas trompas de Falópio. Esse óvulo, então, cursa por uma das trompas de Falópio até o útero; se tiver sido fertilizado por espermatozoide, o óvulo se implanta no útero, onde se desenvolve no feto, na placenta e nas membranas fetais e, por fim, em um bebê.

Durante a vida fetal, a superfície externa do ovário é coberta pelo *epitélio germinativo*, que embriologicamente é derivado do epitélio das cristas germinativas. À medida que o feto feminino se desenvolve, *óvulos primordiais* se diferenciam do seu epitélio germinativo e migram para a substância do córtex ovariano. Cada óvulo então reúne em torno de si uma camada de células fusiformes do *estroma* ovariano (o tecido de suporte do ovário), fazendo com que adquiram características epitelioides; são então as chamadas *células da granulosa*. O óvulo circundado por camada única de células da granulosa é denominado *folículo primordial*. Nesse estágio, o óvulo é ainda imaturo e é preciso que ocorram mais duas divisões celulares, antes que ele possa ser fertilizado por um espermatozoide. Nesse ponto, o óvulo é denominado *oócito primário*.

Durante todos os anos reprodutivos da vida adulta, entre cerca de 13 e 46 anos de idade, 400 a 500 folículos primordiais se desenvolvem o bastante para expelir seus óvulos — um por mês; o restante degenera (tornam-se *atrésicos*). Ao fim da capacidade reprodutora (na *menopausa*), apenas uns poucos folículos primordiais permanecem nos ovários e, mesmo esses, se degeneram em pouco tempo.

## Sistema Hormonal Feminino

O sistema hormonal feminino, assim como o masculino, consiste em três hierarquias de hormônios, a saber:

1. O hormônio de liberação hipotalâmica, o *hormônio liberador de gonadotropinas* (GnRH).
2. Os hormônios sexuais hipofisários anteriores, o *hormônio folículo-estimulante* (FSH) e o *hormônio luteinizante* (LH), ambos secretados em resposta à liberação de GnRH do hipotálamo.
3. Os hormônios ovarianos, *estrogênio* e *progesterona* que são secretados pelos ovários, em resposta aos dois hormônios sexuais femininos da hipófise anterior.

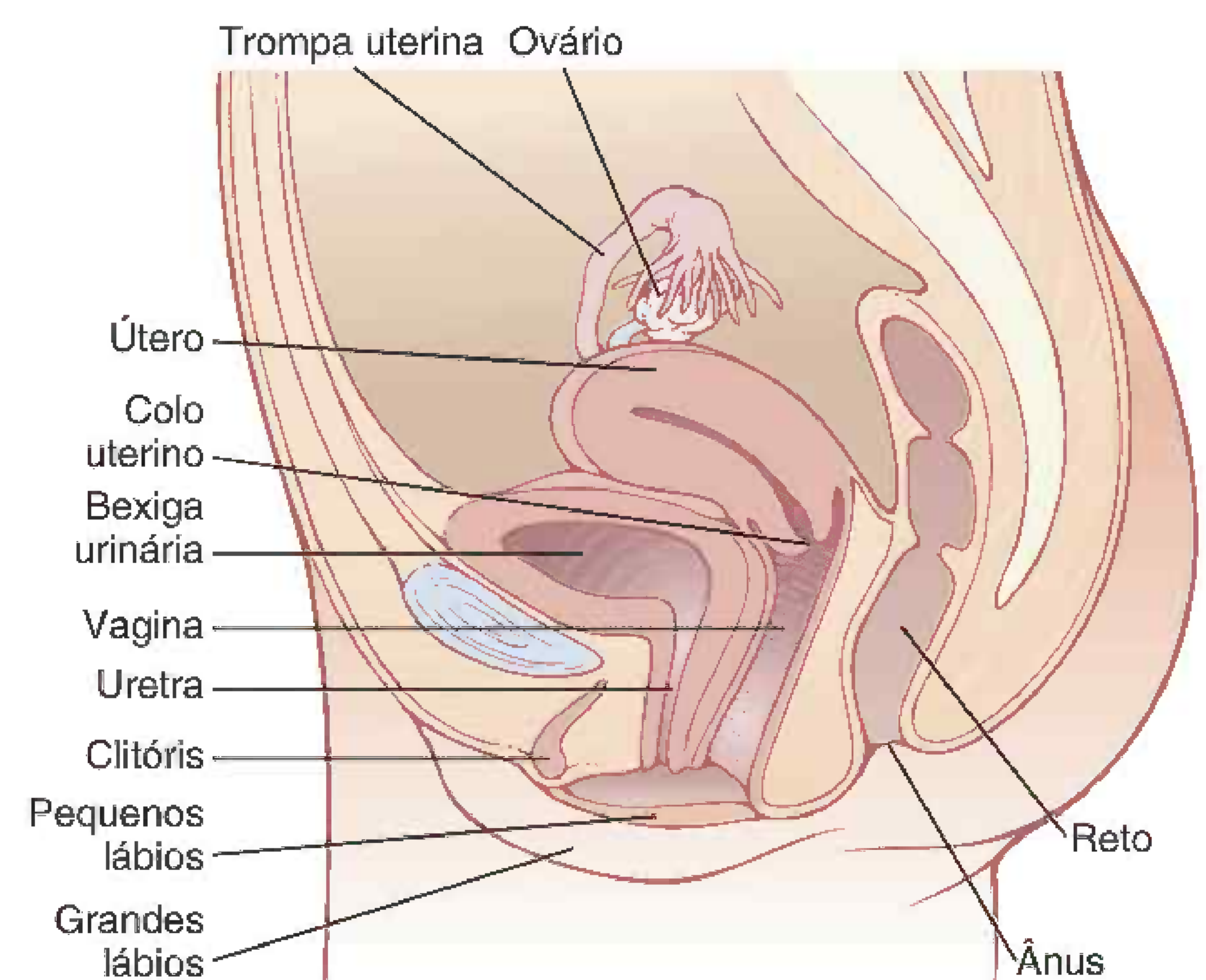



**Figura 81-1** Órgãos reprodutores femininos.

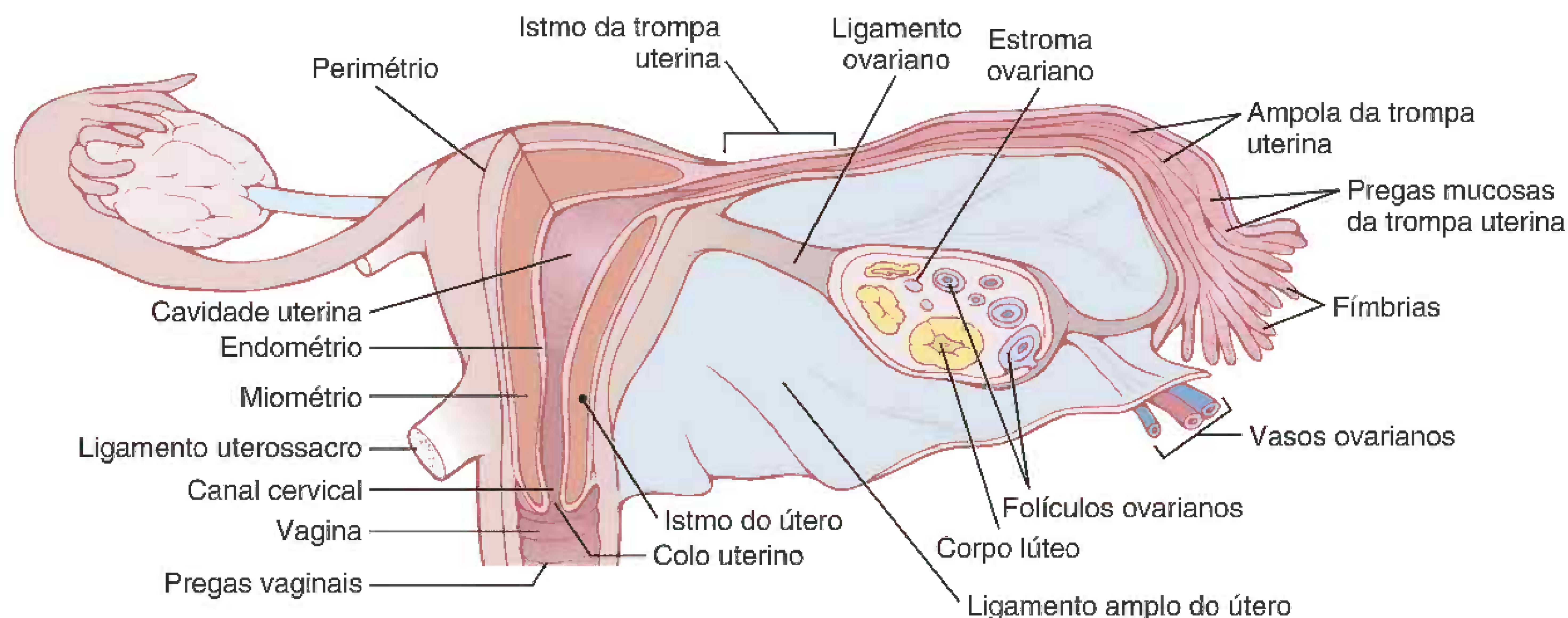



**Figura 81-2** Estruturas internas do útero, ovário e de uma trompa uterina. (Redesenhada de Guyton AC: Physiology of the Human Body, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)

Esses diversos hormônios são secretados com intensidades drasticamente diferentes, durante as diferentes partes do ciclo sexual feminino mensal. A Figura 81-3 mostra as concentrações aproximadas nas variações dos hormônios gonadotrópicos hipofisários anteriores FSH e LH (as duas curvas inferiores) e dos hormônios ovarianos estradiol (estrogênio) e progesterona (as duas curvas superiores).

A quantidade de GnRH liberada pelo hipotálamo aumenta e diminui de modo bem menos drástico durante o ciclo sexual mensal. Esse hormônio é secretado em pulsos curtos, em média uma vez a cada 90 minutos, como ocorre nos homens.

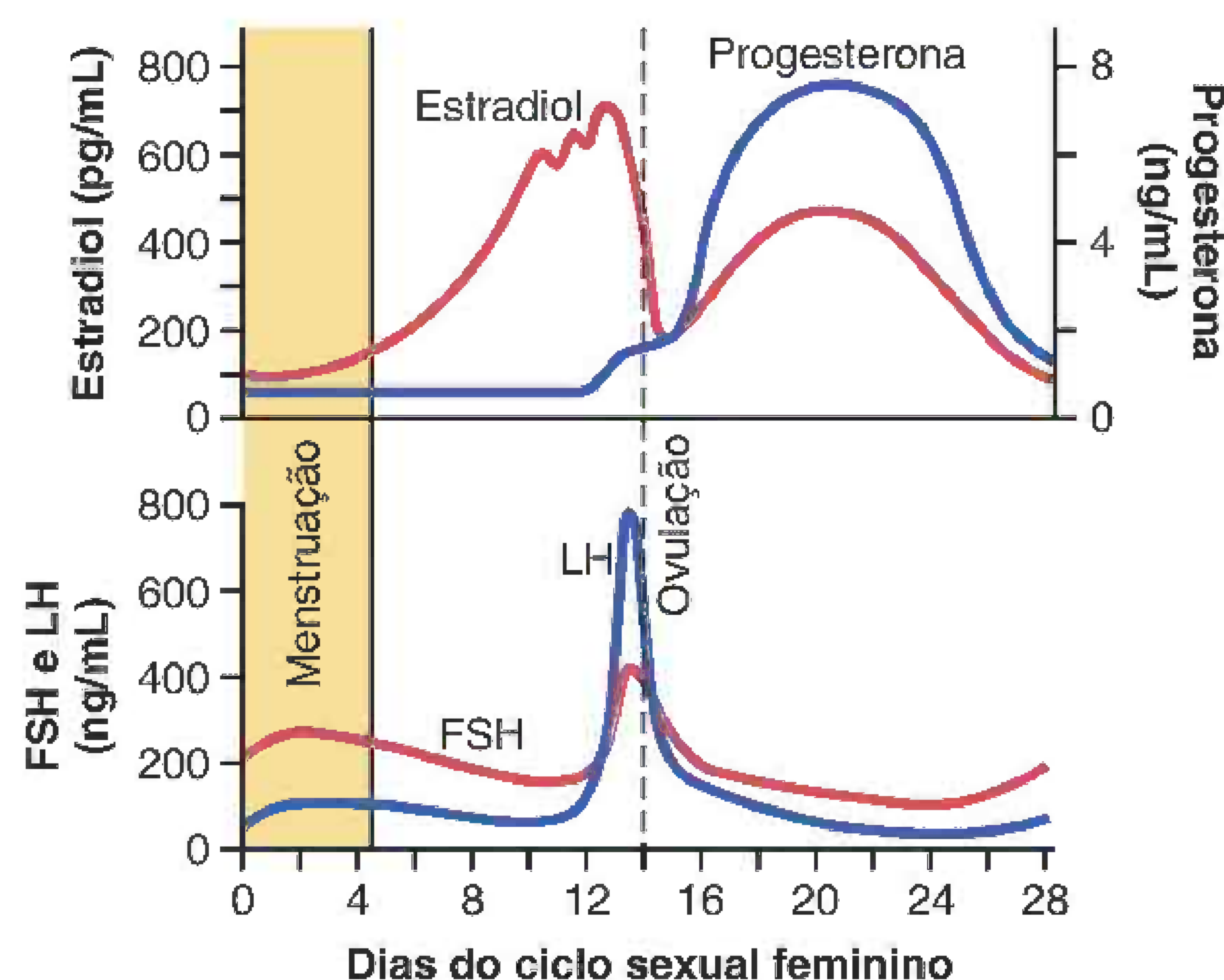



**Figura 81-3** Concentrações plasmáticas aproximadas de gonadotropinas e hormônios ovarianos durante o ciclo sexual feminino normal. FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante.

## Ciclo Ovariano Mensal; Função dos Hormônios Gonadotrópicos

Os anos reprodutivos normais da mulher se caracterizam por variações rítmicas mensais da secreção dos hormônios femininos, e correspondem a alterações nos ovários e nos outros órgãos sexuais. Esse padrão rítmico é denominado *ciclo sexual mensal feminino* (ou, menos precisamente, *ciclo menstrual*). O ciclo dura, em média, 28 dias. Pode ser curto como 20 dias ou longo como 45 dias em algumas mulheres, embora o ciclo de duração anormal esteja, com frequência, associado à menor fertilidade.

Existem dois resultados significativos do ciclo sexual feminino. Primeiro, apenas um *só* óvulo, nas condições normais, é liberado dos ovários a cada mês, de maneira que normalmente apenas um só feto, por vez, começará a crescer. Em segundo lugar, o endométrio uterino é preparado com antecedência para a implantação do óvulo fertilizado em momento determinado do mês.

### Hormônios Gonadotrópicos e seus Efeitos nos Ovários

As mudanças ovarianas que ocorrem durante o ciclo sexual dependem inteiramente dos hormônios gonadotrópicos *FSH* e *LH*, secretados pela hipófise anterior. Na ausência desses hormônios, os ovários permanecem inativos, como ocorre durante toda a infância, quando quase nenhum hormônio gonadotrópico é secretado. Entre os 9 e os 12 anos de idade, a hipófise começa a secretar progressivamente mais FSH e LH, levando ao início de ciclos sexuais mensais normais, que começam entre 11 e 15 anos de idade. Esse período de mudança é denominado *puberdade* e o primeiro ciclo menstrual é denominado *menarca*. O FSH e o LH são pequenas glicoproteínas com pesos moleculares em torno de 30.000.

Durante cada mês do ciclo sexual feminino, ocorre aumento e diminuição cíclicos, tanto de FSH quanto de LH, como mostrado na parte inferior da Figura 81-3. Essas variações cíclicas acarretam alterações ovarianas cíclicas, que explicaremos nas seções a seguir.

Tanto o FSH quanto o LH estimulam suas células-alvo ovarianas ao se combinar com receptores muito específicos de FSH e LH, nas membranas das células-alvo ova-

rianas. Os receptores ativados, por sua vez, aumentam a secreção das células e, em geral, também o crescimento e a proliferação das células. Quase todos esses efeitos estimuladores resultam da *ativação do sistema do segundo mensageiro do monofosfato cíclico de adenosina*, no citoplasma celular, levando à formação da *proteinocinase* e múltiplas *fosforilações de enzimas-chave* que estimulam a síntese dos hormônios sexuais, conforme explicado no Capítulo 74.

## Crescimento do Folículo Ovariano — Fase "Folicular" do Ciclo Ovariano

A Figura 81-4 mostra os estágios progressivos do crescimento folicular nos ovários. Quando uma criança do sexo feminino nasce, cada óvulo é circundado por camada única de células da granulosa; o óvulo, com esse revestimento de células da granulosa, é denominado *folículo primordial*, como mostrado na figura. Durante toda a infância, acredita-se que as células da granulosa ofereçam nutrição para o óvulo e secretem um *fator inibidor da maturação do oócito* que mantém o óvulo parado em seu estado primordial, no estágio de prófase da divisão meiótica. Em seguida, depois da puberdade, quando FSH e LH da hipófise anterior começam a ser secretados em quantidades significativas, os ovários, em conjunto com alguns dos folículos em seu interior, começam a crescer.

O primeiro estágio de crescimento folicular é o aumento moderado do próprio óvulo, cujo diâmetro aumenta por duas a três vezes. Então segue-se o crescimento de outras camadas das células da granulosa em alguns dos folículos, conhecidos como *folículos primários*.

**Desenvolvimento de Folículos Antrais e Vesiculares.** Durante os primeiros dias de cada ciclo sexual mensal feminino, as concentrações de FSH e de LH, secretados pela hipófise anterior, aumentam de leve a moderadamente e o aumento do FSH é ligeiramente maior do que o de LH e o precede em alguns dias. Esses hormônios, especialmente o FSH, causam o crescimento acelerado de seis a 12 folículos primários por mês. O efeito inicial é a rápida proliferação das células da granulosa, levando ao aparecimento de muitas outras camadas dessas células. Além disso, as células fusiformes derivadas do interstício ovariano, agrupam-se em diversas camadas por fora das células da granulosa, levando ao aparecimento de segunda massa de células, denominadas *teca*, que se dividem em duas camadas. Na *teca interna*, as células adquirem características epitelioides semelhantes às das células da granulosa e desenvolvem a capacidade de secretar mais hormônios sexuais esteroides (estrogênio e progesterona). A camada externa, a *teca externa*, se desenvolve formando a cápsula de tecido conjuntivo muito vascular, que passa a ser a cápsula do folículo em desenvolvimento.

Depois da fase proliferativa inicial do crescimento que dura alguns dias, a massa de células da granulosa secreta o *líquido folicular* que contém concentração elevada de estrogênio, um dos hormônios sexuais femininos mais importantes (discutido adiante). O acúmulo desse líquido leva ao aparecimento do *antro* dentro da massa de células da granulosa, como mostrado na Figura 81-4.

O crescimento inicial do folículo primário até o estágio antral só é estimulado, principalmente, pelo FSH. Então, ocorre crescimento muito acelerado, levando a folículos ainda maiores, denominados *folículos vesiculares*. Esse crescimento acelerado é causado pelos seguintes fatores: (1) o estrogênio é secretado no folículo e faz com que as células da granulosa formem quantidades cada vez maiores de receptores de FSH, o que leva a efeito de *feedback*

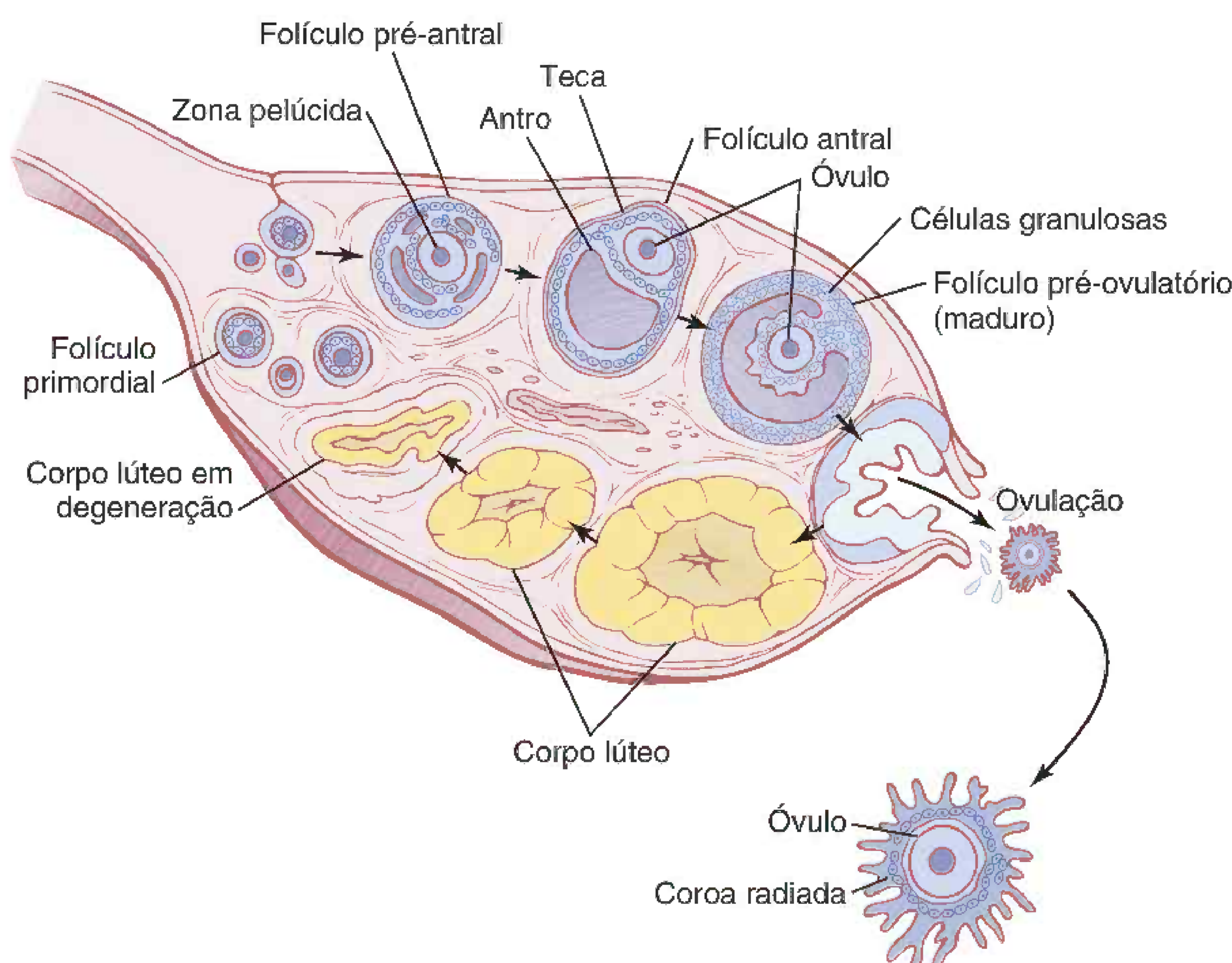



**Figura 81-4** Estágios do crescimento folicular no ovário, mostrando também a formação do corpo lúteo.

positivo, já que torna as células da granulosa ainda mais sensíveis ao FSH. (2) O FSH hipofisário e os estrogênios se combinam para promover receptores de LH nas células originais da granulosa, permitindo, assim, que ocorra a estimulação pelo LH além da estimulação do FSH, e provocando aumento ainda mais rápido na secreção folicular. (3) A maior quantidade de estrogênio na secreção folicular mais a grande quantidade de LH da hipófise anterior agem em conjunto, causando a proliferação das células tecais foliculares e aumentando também a sua secreção.

Quando os folículos antrais começam a crescer, seu crescimento ocorre de modo quase explosivo. O próprio diâmetro do óvulo aumenta também por mais de três a quatro vezes, representando aumento total do diâmetro do óvulo de até 10 vezes, ou aumento de sua massa da ordem de 1.000 vezes. Enquanto o folículo aumenta, o óvulo permanece incrustado na massa de células da granulosa localizada em um polo do folículo.

**Apenas um Folículo Amadurece por Mês e os Restantes Passam por Atresia.** Após 1 semana ou mais de crescimento — mas antes de ocorrer a ovulação — um dos folículos começa a crescer mais do que os outros; os outros cinco a 11 folículos em desenvolvimento involuem (processo denominado *atresia*) e diz-se então que esses folículos ficam *atrésicos*.

Não se sabe qual a causa da atresia, mas já foi sugerida a seguinte hipótese: as grandes quantidades de estrogênio do folículo em crescimento mais rápido agem no hipotálamo, deprimindo a secreção mais intensa de FSH pela hipófise anterior, bloqueando, dessa forma, o crescimento posterior dos folículos menos bem desenvolvidos. Portanto, o folículo maior continua a crescer por causa de seus efeitos de *feedback* positivo intrínsecos, enquanto todos os outros folículos param de crescer e, efetivamente, involuem.

Esse processo de atresia é importante, pois normalmente permite que apenas um dos folículos cresça o suficiente todos os meses para ovular o que, em termos gerais, evita que mais de uma criança se desenvolva em cada gravidez. O folículo único atinge diâmetro de 1 a 1,5 centímetro na época da ovulação, quando é denominado *folículo maduro*.

## Ovulação

A ovulação na mulher que tem ciclo sexual de 28 dias se dá 14 dias depois do início da menstruação. Um pouco antes de ovular, a parede externa protuberante do folículo incha rapidamente e a pequena área no centro da cápsula folicular, denominada *estigma*, projeta-se como um bico. Em 30 minutos ou mais, o líquido começa a vazar do folículo através do estigma, e cerca de 2 minutos depois o estigma se rompe inteiramente, permitindo que líquido mais viscoso, que ocupava a porção central do folículo, seja lançado para fora. O líquido viscoso carrega consigo o óvulo cercado por massa de milhares de pequenas células da granulosa, denominada *coroa radiada*.

**O Pico de LH É Necessário para a Ovulação.** O LH é necessário para o crescimento folicular final e para a ovulação. Sem esse hormônio, até mesmo quando grandes quantidades de FSH estão disponíveis, o folículo não progredirá ao estágio de ovulação.

Cerca de 2 dias antes da ovulação (por motivos que ainda não estão totalmente entendidos, mas que serão discutidos em mais detalhes adiante no capítulo), a secreção de LH pela hipófise anterior aumenta bastante, por seis a 10 vezes e com pico em torno de 16 horas antes da ovulação. O FSH também aumenta por cerca de duas a três vezes ao mesmo tempo, e FSH e LH agem sinergicamente causando a rápida dilatação do folículo, durante os últimos dias antes da ovulação. O LH tem ainda efeito específico nas células da granulosa e tecais, convertendo-as, principalmente, em células secretoras de progesterona. Portanto, a secreção de estrogênio começa a cair cerca de 1 dia antes da ovulação, enquanto quantidades cada vez maiores de progesterona começam a ser secretadas.

É nesse ambiente de (1) crescimento rápido do folículo, (2) menor secreção de estrogênio após fase prolongada de sua secreção excessiva e (3) início da secreção de progesterona que ocorre a ovulação. Sem o pico pré-ovulatório inicial do LH, a ovulação não ocorreria.

**Início da Ovulação.** A Figura 81-5 mostra um esquema do início da ovulação, ilustrando o papel da grande quantidade de LH secretado pela hipófise anterior. Esse LH causa rápida secreção dos hormônios esteroides foliculares, contendo progesterona. Dentro de algumas horas ocorrem dois eventos, ambos necessários para a ovulação: (1) a *teca externa* (a cápsula do folículo) começa a liberar enzimas proteolíticas dos lisossomos, o que causa a dissolução da parede capsular do folículo e o consequente enfraquecimento da parede, resultando em mais dilatação do folículo e degeneração do estigma. (2) Simultaneamente,

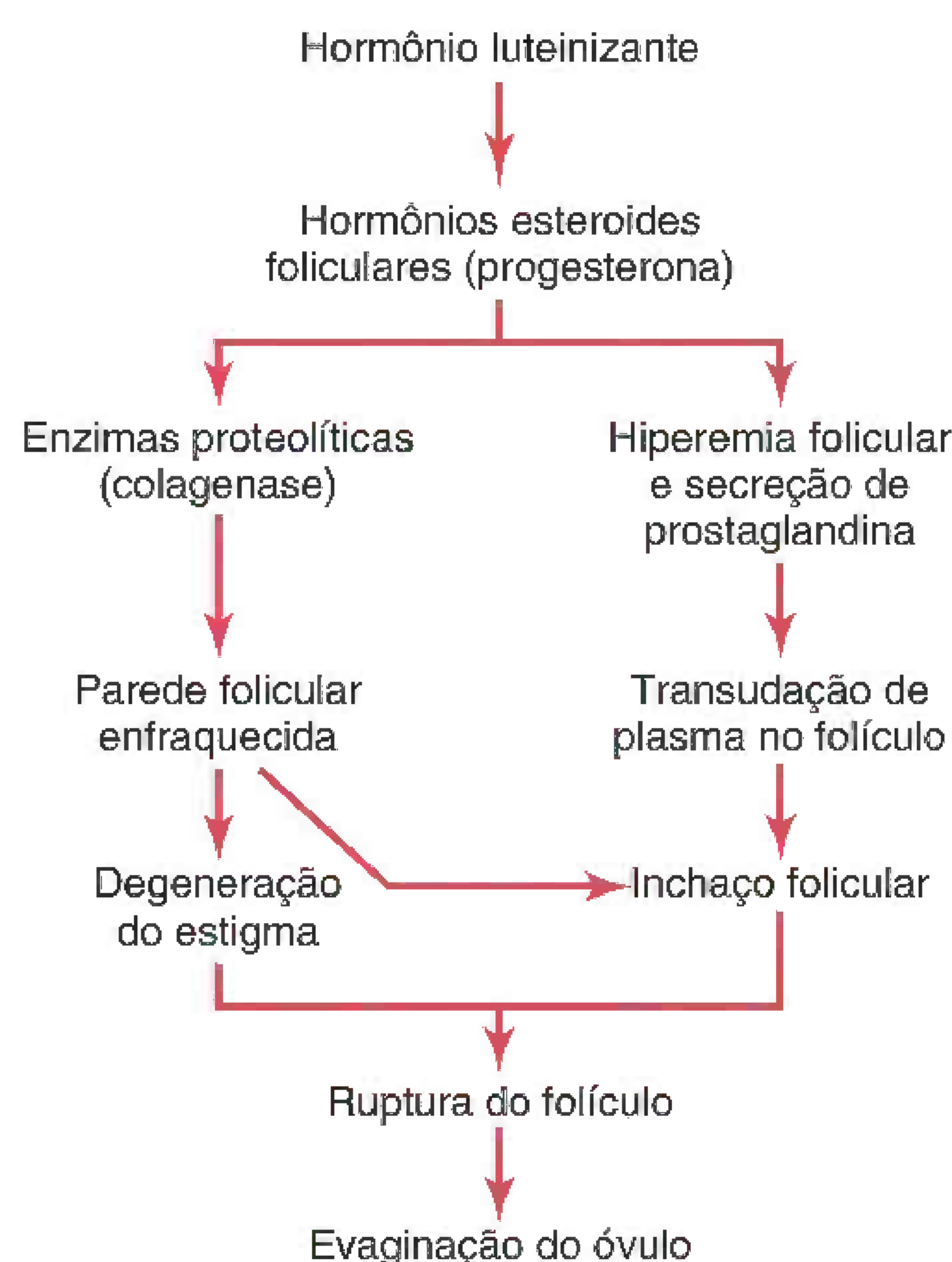



**Figura 81-5** Mecanismo postulado da ovulação.

ocorreu rápido crescimento de novos vasos sanguíneos na parede folicular e, ao mesmo tempo, são secretadas prostaglandinas (hormônios locais que causam vasodilatação) nos tecidos foliculares. Esses dois efeitos promovem transudação de plasma para o folículo, contribuindo para sua dilatação. Por fim, a combinação da dilatação folicular e da degeneração simultânea do estigma faz com que o folículo se rompa, liberando o óvulo.

## Corpo Lúteo — Fase "Lútea" do Ciclo Ovariano

Durante as primeiras horas depois da expulsão do óvulo do folículo, as células da granulosa e tecais internas remanescentes se transformam rapidamente, para *células luteínicas*. Elas aumentam em diâmetro por duas a três vezes e ficam repletas de inclusões lipídicas que lhes dão aparência amarelada. Esse processo é chamado de *luteinização*, e a massa total de células é denominada *corpo lúteo*, que é mostrado na Figura 81-4. Suprimento vascular bem desenvolvido também cresce no corpo lúteo.

As *células da granulosa* no corpo lúteo desenvolvem vastos retículos endoplasmáticos lisos intracelulares, que formam grandes quantidades dos hormônios sexuais femininos *progesterona* e *estrogênio* (mais progesterona do que estrogênio durante a fase lútea). As *células tecais* formam basicamente os androgênios *androstenediona* e *testosterona*, em vez dos hormônios sexuais femininos. Entretanto, a maioria desses hormônios também é convertida pela enzima *aromatase* nas células da granulosa em estrogênios, os hormônios femininos.

O corpo lúteo cresce normalmente até cerca de 1,5 centímetro em diâmetro, atingindo esse estágio de desenvolvimento 7 a 8 dias após a ovulação. Então ele começa a involuir e efetivamente, perde suas funções secretórias, bem como sua característica lipídica amarelada, cerca de 12 dias depois da ovulação, passando a ser o *corpus albicans* que, durante as semanas subsequentes, é substituído por tecido conjuntivo e absorvido ao longo de meses.

**Função Luteinizante do LH.** A alteração das células da granulosa e tecais internas em células luteínicas depende essencialmente do LH secretado pela hipófise anterior. Na verdade, é a função que dá nome ao LH — "luteinizante", significado de "amarelado". A luteinização também depende da extrusão do óvulo do folículo. Um hormônio local, ainda não caracterizado no líquido folicular, denominado *fator inibidor da luteinização*, parece controlar o processo de luteinização até depois da ovulação.

**Secreção pelo Corpo Lúteo: A Função Adicional do LH.** O corpo lúteo é órgão muito secretor, produzindo grande quantidade de *progesterona* e *estrogênio*. Uma vez que o LH (principalmente o secretado durante o pico ovulatório) tenha agido nas células da granulosa e tecais, causando a luteinização, as células luteínicas recém-formadas parecem estar programadas para seguir a sequência pré-ordenada de (1) proliferação, (2) aumento e (3) secreção seguida por (4) degeneração. Tudo isso ocorre em aproximadamente 12 dias. Veremos na discussão sobre a gravidez no Capítulo 82, que outro hormônio com quase as mesmas propriedades do LH, a *gonadotropina coriônica* secretada pela placenta, pode agir no corpo lúteo prolongando sua vida — geralmente durante, pelo menos, os primeiros 2 a 4 meses de gestação.

**Involução do Corpo Lúteo e Início do Próximo Ciclo Ovariano.** O estrogênio, em especial, e a progesterona, em menor extensão, secretados pelo corpo lúteo durante a fase luteínica do ciclo ovariano, têm potentes efeitos de *feedback* na hipófise anterior, mantendo intensidades secretórias reduzidas de FSH e de LH.

Além disso, as células luteínicas secretam pequenas quantidades do hormônio *inibina*, a mesma inibina secretada pelas células de Sertoli nos testículos masculinos. Esse hormônio inibe a secreção pela hipófise anterior, especialmente a secreção de FSH. O resultado são concentrações sanguíneas reduzidas de FSH e de LH, e a perda desses hormônios, por fim, faz com que o corpo lúteo se degenere completamente, processo denominado *involução* do corpo lúteo.

A involução final normalmente se dá ao final de quase 12 dias exatos da vida do corpo lúteo, em torno do 26º dia do ciclo sexual feminino normal, 2 dias antes de começar a menstruação. Nessa época, a parada súbita de secreção de estrogênio, progesterona e inibina pelo corpo lúteo remove a inibição por *feedback* da hipófise anterior, permitindo que ela comece a secretar novamente quantidades cada vez maiores de FSH e LH. O FSH e o LH dão início ao crescimento de novos folículos, começando novo ciclo ovariano. A escassez de progesterona e estrogênio, nesse momento, também leva à menstruação uterina, conforme explicaremos adiante.

### Resumo

A cada 28 dias mais ou menos, hormônios gonadotrópicos da hipófise anterior fazem com que cerca de oito a 12 novos folículos comecem a crescer nos ovários. Um desses folículos finalmente "amadurece" e ovula no 14º dia do ciclo. Durante o crescimento dos folículos é secretado, principalmente, estrogênio.

Depois da ovulação, as células secretoras dos folículos residuais se desenvolvem em corpo lúteo que secreta grande quantidade dos principais hormônios femininos, estrogênio e progesterona. Depois de outras 2 semanas, o corpo lúteo degenera, quando então os hormônios ovarianos estrogênio e progesterona diminuem bastante, surgindo a menstruação. Um novo ciclo ovariano, então, se segue.

## Funções dos Hormônios Ovarianos — Estradiol e Progesterona

Os dois tipos de hormônios sexuais ovarianos são os *estrogênios* e as *progestinas*. Sem dúvida, o mais importante dos estrogênios é o hormônio *estradiol* e a mais importante das progestinas é a *progesterona*. Os estrogê-

nios promovem essencialmente a proliferação e o crescimento de células específicas no corpo, responsáveis pelo desenvolvimento da maioria das características sexuais secundárias da mulher. As progestinas atuam, basicamente, preparando o útero para a gravidez e as mamas para a lactação.

## Química dos Hormônios Sexuais

**Estrogênios.** Na mulher *não grávida* normal, os estrogênios são secretados em quantidades significativas apenas pelos ovários, embora quantidades mínimas também sejam secretadas pelos córtices adrenais. Durante a *gravidez*, quantidade enorme de estrogênios também é secretada pela placenta, como discutido no Capítulo 82.

Apenas três estrogênios estão presentes em quantidades significativas no plasma feminino: β-estradiol, estrona e *estriol*, cujas fórmulas são mostradas na Figura 81-6. O principal estrogênio secretado pelos ovários é o β-estradiol. Pequenas quantidades de estrona também são secretadas, mas grande parte é formada nos tecidos periféricos de androgênios secretados pelos córtices adrenais e pelas células tecais ovarianas. O estriol é um estrogênio fraco; é um produto oxidativo derivado do estradiol e da estrona, e a sua conversão se dá, principalmente, no fígado.

A potência estrogênica do β-estradiol é 12 vezes a da estrona e 80 vezes a do estriol. Considerando essas potências relativas, podemos ver que o efeito estrogênico total do β-estradiol, normalmente, é várias vezes a potência dos outros dois em conjunto. Por essa razão, o β-estradiol é considerado o estrogênio principal, muito embora os efeitos estrogênicos da estrona não sejam desprezíveis.

**Progestinas.** Sem dúvida, a progestina mais importante é a progesterona. Entretanto, pequenas quantidades de outra progestina, a 17-α-hidroxiprogesterona, são secretadas em conjunto com a progesterona e têm, essencialmente, os mesmos efeitos. Contudo, para fins práticos, é razoável normalmente considerarmos a progesterona como a progestina mais importante.

Na mulher não grávida normal, a progesterona é secretada em quantidades significativas apenas durante a segunda metade de cada ciclo ovariano, pelo corpo lúteo.

Como veremos no Capítulo 82, grande quantidade de progesterona também é secretada pela placenta durante a gravidez, especialmente depois do quarto mês de gestação.

**Síntese de Estrogênios e Progestinas.** Observe das fórmulas químicas de estrogênios e progestinas na Figura 81-6, que todos são esteroides sintetizados nos ovários, principalmente do colesterol derivado do sangue, mas, também, de certa forma, pela acetilcoenzima A, cujas

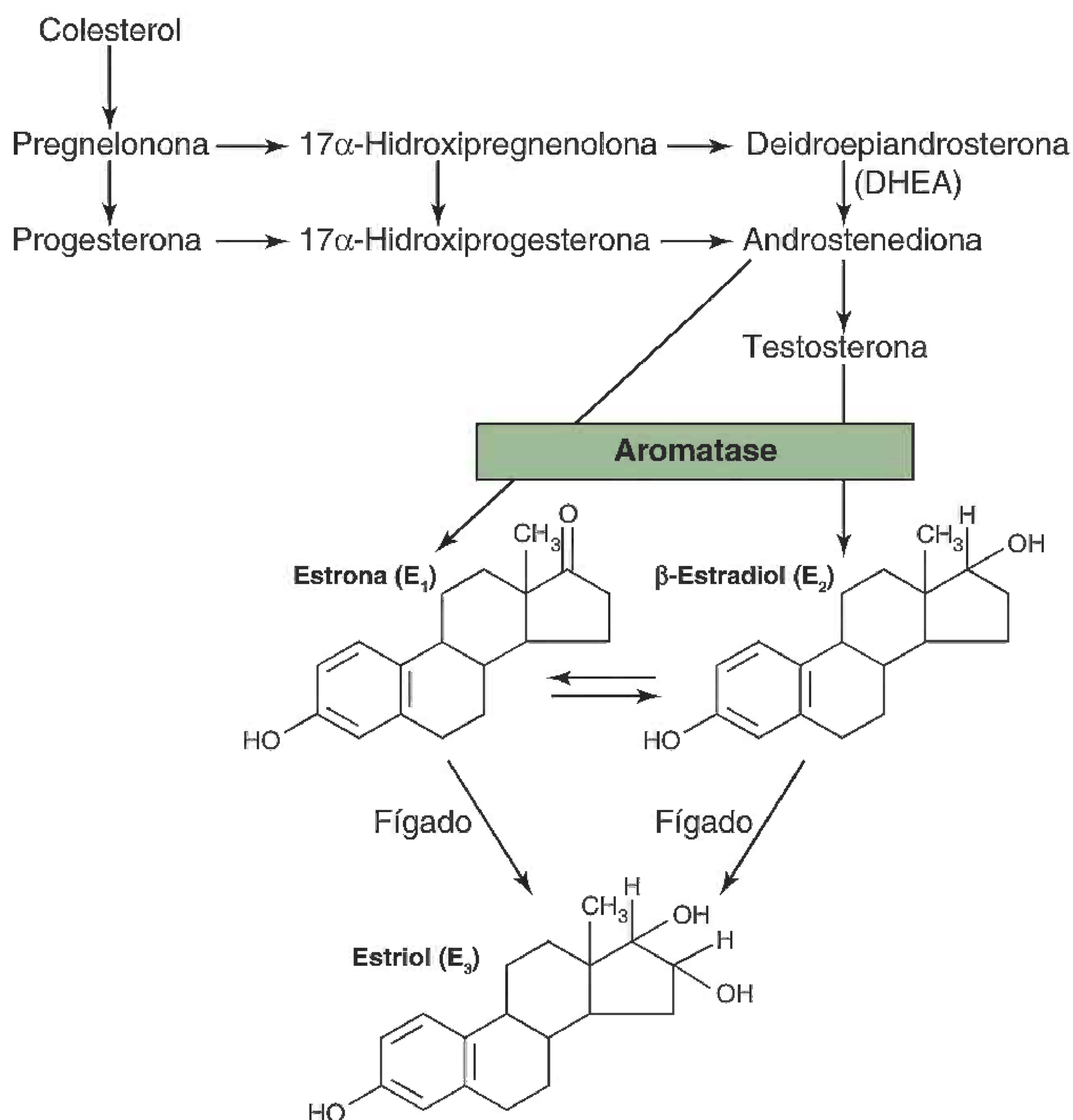



**Figura 81-6** Síntese dos principais hormônios femininos. As estruturas químicas desses hormônios precursores, incluindo a progesterona, são mostradas na Figura 77-2.

múltiplas moléculas podem se combinar, formando o núcleo esteroide apropriado.

Durante a síntese, basicamente progesterona e androgênios (testosterona e androstenediona) são sintetizados primeiro; em seguida, durante a fase folicular do ciclo ovariano, antes que esses dois hormônios iniciais possam deixar os ovários, quase todos os androgênios e grande parte da progesterona são convertidos em estrogênios pela enzima aromatase nas células da granulosa. Como as células da teca não têm aromatase, elas não podem converter androgênios em estrogênios. No entanto, os androgênios se difundem das células da teca para as células da granulosa adjacentes, onde são convertidas em estrogênios pela aromatase, cuja atividade é estimulada pela FSH (Fig. 81-7).

Durante a fase lútea do ciclo, muito mais progesterona é formada do que pode ser totalmente convertida, o que responde pela grande secreção de progesterona no sangue circulante nesse momento. Além disso, cerca de 1/15 a mais de testosterona é secretado no plasma da mulher pelos ovários, do que é secretado no plasma masculino pelos testículos.

**Estrogênios e Progesterona São Transportados no Sangue Ligados a Proteínas Plasmáticas.** Tanto estrogênios quanto progesterona são transportados no sangue, ligados principalmente à albumina plasmática e à globulinas de ligação específica a estrogênio e progesterona. A ligação entre esses dois hormônios e as proteínas plasmáticas é fraca o bastante para que sejam rapidamente liberadas aos tecidos, durante período de aproximadamente 30 minutos.

**Funções do Fígado na Degradação do Estrogênio.** O fígado conjuga os estrogênios formando glicuronídeos e sulfatos, e cerca de um quinto desses produtos conjugados é excretado na bile; grande parte do restante é excretado na urina. Além disso, o fígado converte os potentes estrogênios estradiol e estrona no estrogênio quase totalmente impotente estriol. Portanto, a redução da função hepática, efetivamente, *aumenta* a atividade dos estrogênios no corpo, por vezes causando *hiperestrinismo*.

**O Destino da Progesterona.** Poucos minutos após ter sido secretada, quase toda a progesterona é degradada em outros esteroides que não têm qualquer efeito progestacional. Assim como no caso dos estrogênios, o fígado é especialmente importante para essa degradação metabólica.

O principal produto final da degradação da progesterona é o *pregnanediol*. Cerca de 10% da progesterona original é excretada na urina nessa forma. Portanto, é possível estimar a formação de progesterona no corpo a partir dessa excreção.

## Funções dos Estrogênios — Seus Efeitos sobre as Características Sexuais Femininas Primárias e Secundárias

Uma função primária dos estrogênios é causar proliferação celular e crescimento dos tecidos dos órgãos sexuais, e outros tecidos relacionados à reprodução.

**Efeito dos Estrogênios sobre o Útero e os Órgãos Sexuais Femininos Externos.** Durante a infância, os estrogênios são secretados apenas em quantidades mínimas, mas na puberdade a quantidade secretada na mulher sob a influência dos hormônios gonadotrópicos hipofisários aumenta por 20 vezes ou mais. Nessa época, os órgãos sexuais femininos se alteram dos de criança para os de adulto. Os ovários, as trompas de Falópio, o útero e a vagina aumentam de tamanho várias vezes. Além do mais, a genitália externa aumenta com depósito de gordura no monte pubiano e nos grandes lábios, e aumento dos pequenos lábios.

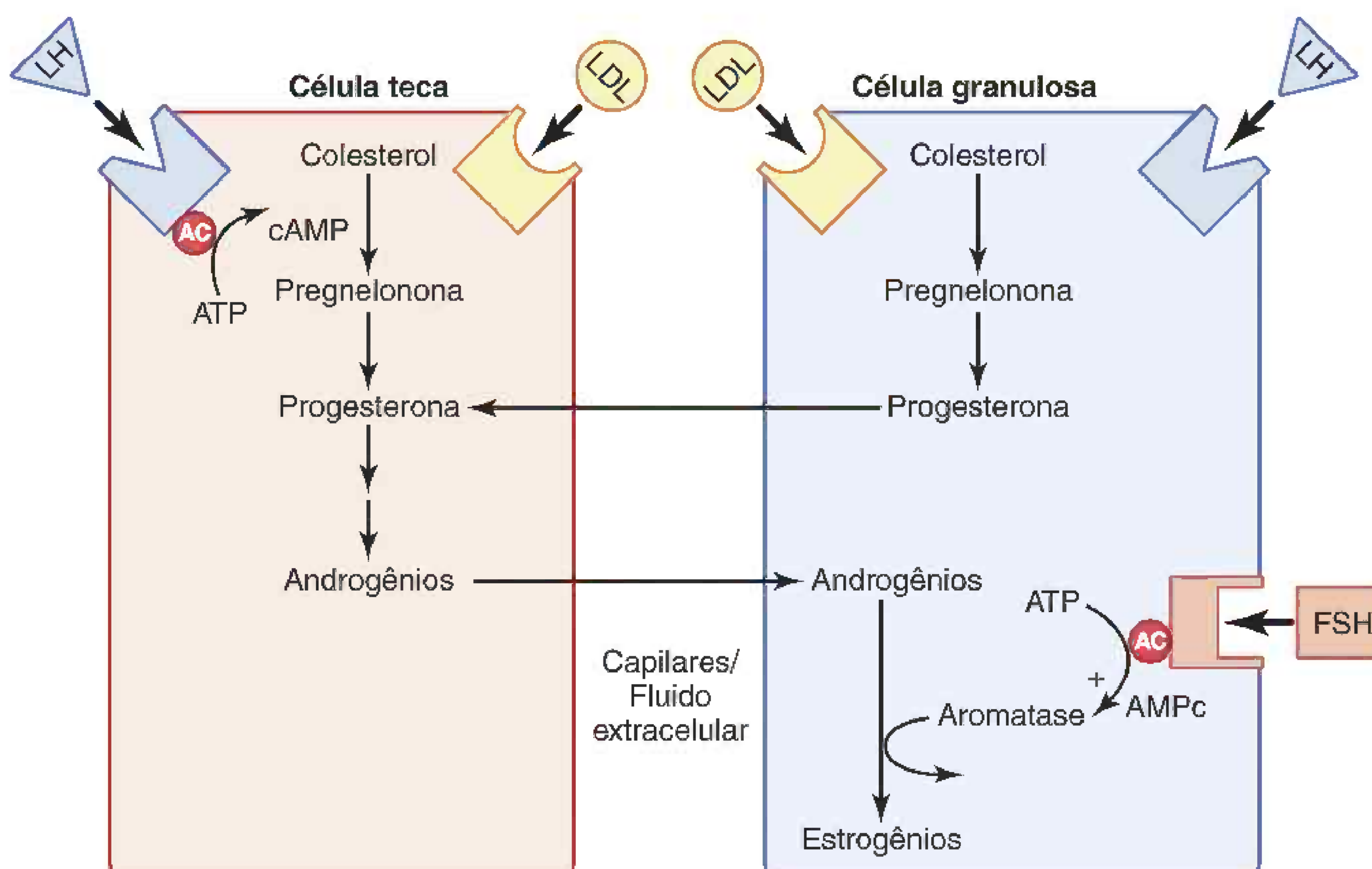



**Figura 81-7** Interação de células da teca folicular e da granulosa para produção de estrogênio. As células da teca, sob controle de hormônio luteinizante (LH), produzem androgênio que difunde para as células da granulosa. Em folículos maduros, o hormônio folículo estimulante (FSH) age nas células da granulosa para estimular a atividade da aromatase, que converte androgênio em estrogênio. AC, adenilato ciclase; ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; LDL, lipoproteínas de baixa densidade.

Além disso, os estrogênios alteram o epitélio vaginal do tipo cuboide para tipo estratificado, considerado mais resistente a traumas e infecções do que o epitélio das células cuboides pré-púberes. Infecções vaginais em crianças quase sempre podem ser curadas pela administração de estrogênios, simplesmente por causa da maior resistência do epitélio vaginal resultante.

Durante os primeiros anos da puberdade, o tamanho do útero aumenta por duas a três vezes, porém mais importante do que o aumento no tamanho do útero são as alterações que ocorrem no endométrio uterino, sob a influência dos estrogênios. Eles causam proliferação acentuada do estroma endometrial e grande desenvolvimento das glândulas endometriais, que posteriormente ajudarão a prover nutrição ao óvulo implantado. Esses efeitos serão discutidos adiante, no capítulo em conexão com o ciclo endometrial.

**Efeitos dos Estrogênios sobre as Trompas de Falópio.** O efeito dos estrogênios sobre o revestimento mucoso das trompas de Falópio é semelhante ao efeito sobre o endométrio uterino. Os estrogênios fazem com que os tecidos glandulares desse revestimento proliferem; e, o mais importante, aumentam o número de células epiteliais ciliadas que revestem as trompas de Falópio. Além disso, a atividade dos cílios é consideravelmente intensificada. Esses cílios sempre batem na direção do útero, ajudando a propelir o óvulo fertilizado nessa direção.

**Efeito dos Estrogênios sobre as Mamas.** As mamas primordiais de homens e mulheres são exatamente iguais. De fato, sob a influência de hormônios apropriados, a mama masculina durante as primeiras 2 décadas de vida pode se desenvolver o suficiente para produzir leite da mesma maneira que as mamas femininas.

Os estrogênios causam (1) desenvolvimento dos tecidos estromais das mamas, (2) crescimento de vasto sistema de ductos e (3) depósito de gordura nas mamas. Os lóbulos e alvéolos das mamas se desenvolvem até certo ponto sob a influência apenas dos estrogênios, mas é a progesterona e a prolactina que determinam o crescimento e a função final dessas estruturas.

Em suma, os estrogênios dão início ao crescimento das mamas e do aparato produtor de leite. Eles são ainda responsáveis pelo crescimento e pela aparência externa característicos da mama feminina adulta. Entretanto, não finalizam a tarefa de converter a mama em órgãos produtores de leite.

**Efeito dos Estrogênios sobre o Esqueleto.** Os estrogênios inibem a atividade osteoclástica nos ossos e, portanto, estimulam o crescimento ósseo. Como discutido no Capítulo 79, pelo menos parte desse efeito é devido à estimulação de *osteoprotegerina,* também chamada de *fator inibitório osteoclastogênese,* citocina que inibe a reabsorção óssea.

Na puberdade, quando a mulher entra em seus anos reprodutivos, seu crescimento em altura torna-se rápido durante muitos anos. Entretanto, os estrogênios têm outro efeito potente sobre o crescimento esquelético: causam a união das epífises com a haste dos ossos longos. Esse efeito do estrogênio na mulher é bem mais forte do que o efeito semelhante da testosterona no homem. Consequentemente, o crescimento da mulher geralmente cessa muitos anos antes do crescimento do homem. A mulher eunuca, desprovida da produção de estrogênio, geralmente cresce muitos centímetros a mais do que a mulher normal madura, porque suas epífises não se uniram no tempo normal.

**Osteoporose dos Ossos Causada por Deficiência de Estrogênio na Velhice.** Depois da menopausa, quase nenhum estrogênio é secretado pelos ovários. Essa deficiência leva a (1) maior atividade osteoclástica nos ossos, (2) diminuição da matriz óssea e (3) menos depósito de cálcio e fosfato ósseos. Em algumas mulheres, esse efeito é extremamente grave e a condição resultante é a *osteoporose,* descrita no Capítulo 79. Na medida em que a osteoporose pode enfraquecer muito os ossos e levar a fraturas ósseas, especialmente fratura das vértebras, muitas mulheres na pós-menopausa são tratadas profilaticamente com reposição de estrogênio para prevenir os efeitos osteoporóticos.

**Os Estrogênios Aumentam Ligeiramente o Depósito de Proteínas.** Os estrogênios causam leve aumento da proteína corporal total, evidenciado por ligeiro balanço nitrogenado positivo, quando estrogênios são administrados. Tal fato resulta, essencialmente, do efeito promotor do crescimento do estrogênio sobre os órgãos sexuais, ossos e alguns poucos tecidos do corpo. O maior depósito de proteínas causado pela testosterona é bem mais geral e muitas vezes mais potente do que o causado pelos estrogênios.

**Os Estrogênios Aumentam o Metabolismo Corporal e o Depósito de Gordura.** Os estrogênios aumentam ligeiramente o metabolismo de todo o corpo, mas apenas cerca de um terço a mais que o aumento causado pelo hormônio sexual masculino testosterona. Causam também depósito de quantidades maiores de gordura nos tecidos subcutâneos. Consequentemente, a porcentagem de gordura corporal no corpo da mulher é consideravelmente maior do que no corpo do homem, que contém mais proteína. Além do depósito de gordura, nas mamas e nos tecidos subcutâneos, os estrogênios causam depósito de gordura nos glúteos e nas coxas, o que é característico da aparência feminina.

**Os Estrogênios Têm Pouco Efeito sobre a Distribuição Pilosa.** Os estrogênios não afetam muito a distribuição de pelos. Entretanto, os pelos efetivamente se desenvolvem na região pubiana e nas axilas, após a puberdade. Os androgênios formados em quantidades crescentes pelas glândulas adrenais femininas, após a puberdade, são os principais responsáveis por isso.

**Efeito dos Estrogênios sobre a Pele.** Os estrogênios fazem com que a pele desenvolva textura macia e normalmente lisa, mas mesmo assim a pele da mulher é mais espessa que a da criança ou da mulher castrada. Além disso, os estrogênios fazem com que a pele se torne mais vascularizada, o que muitas vezes está associado à pele mais quente, promovendo também maior sangramento nos cortes superficiais do que se observa nos homens.

**Efeito dos Estrogênios sobre o Balanço Eletrolítico.** A semelhança química entre hormônios estrogênicos e hormônios adrenocorticais já foi apontada. Os estrogênios, assim como a aldosterona e alguns outros hormônios adrenocorticais, causam retenção de sódio e água nos túbulos renais. Esse efeito dos estrogênios é, nas condições normais, brando, e só raramente tem significância, mas durante a gravidez a enorme formação de estrogênios pela placenta pode contribuir para a retenção de líquidos no corpo, como discutido no Capítulo 82.

## Funções da Progesterona

**A Progesterona Promove Alterações Secretórias no Útero.** Sem dúvida, a função mais importante da progesterona é a de *promover alterações secretórias no endométrio uterino*, durante a última metade do ciclo sexual feminino mensal, preparando o útero para a implantação do óvulo fertilizado. Essa função será discutida adiante, em conexão com o ciclo endometrial do útero.

Além desse efeito no endométrio, a progesterona diminui a frequência e a intensidade das contrações uterinas, ajudando, assim, a evitar a expulsão do óvulo implantado.

**Efeito da Progesterona sobre as Trompas de Falópio.** A progesterona promove também maior secreção pelo revestimento mucoso das trompas de Falópio. Essas secreções são necessárias para nutrir o óvulo fertilizado e, em divisão, enquanto ele passa pela trompa de Falópio, antes de se implantar no útero.

**Progesterona Promove o Desenvolvimento das Mamas.** A progesterona promove o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos das mamas, fazendo com que as células alveolares proliferem, aumentem e adquiram natureza secretora. Entretanto, a progesterona não faz com que os alvéolos secretem leite; como discutido no Capítulo 82, o leite só é secretado depois que a mama preparada é adicionalmente estimulada pela *prolactina* da hipófise anterior.

A progesterona também faz com que as mamas inchem. Parte desse inchaço deve-se ao desenvolvimento secretório nos lóbulos e alvéolos, mas em parte resulta também do aumento de líquido no tecido.

## Ciclo Endometrial Mensal e Menstruação

Associado à produção cíclica mensal de estrogênios e progesterona pelos ovários, temos um ciclo endometrial no revestimento do útero, que opera através dos seguintes estágios: (1) proliferação do endométrio uterino; (2) desenvolvimento de alterações secretórias no endométrio; e (3) descamação do endométrio que conhecemos como *menstruação*. As diversas fases desse ciclo endometrial são mostradas na Figura 81-8.

**Fase Proliferativa (Fase Estrogênica) do Ciclo Endometrial, Ocorrendo Antes da Ovulação.** No início de cada ciclo mensal, grande parte do endométrio descamou pela menstruação. Após a menstruação, resta apenas pequena camada de estroma endometrial, e as únicas células epiteliais restantes são as localizadas nas porções remanescentes profundas das glândulas e criptas do endométrio. *Sob a influência dos estrogênios* secretados em grande quantidade pelo ovário, durante a primeira parte do ciclo ovariano mensal, as células do estroma e as células epiteliais proliferam rapidamente. A superfície endometrial é reepitelizada 4 a 7 dias após o início da menstruação.

Em seguida, durante a próxima semana e meia antes de ocorrer a ovulação, a espessura do endométrio aumenta bastante, devido ao crescente número de células estromais e ao crescimento progressivo das glândulas endometriais e novos vasos sanguíneos no endométrio. Na época da ovulação, o endométrio tem 3 a 5 milímetros de espessura.

As glândulas endometriais, especialmente as da região cervical, secretam um muco fino e pegajoso. Os filamentos de muco efetivamente se alinham ao longo da extensão do canal cervical, formando canais que ajudam a guiar o espermatozoide na direção correta da vagina até o útero.

**Fase Secretora (Fase Progestacional) do Ciclo Endometrial Ocorrendo Após a Ovulação.** Durante grande parte da última metade do ciclo mensal, depois de ter ocorrido a ovulação, progesterona e estrogênio são secretados em grande quantidade pelo corpo lúteo. Os estrogênios causam leve proliferação celular adicional do endométrio durante essa fase do ciclo, enquanto a progesterona causa inchaço e desenvolvimento secretório acentuados do endométrio. As glândulas aumentam em tortuosidade; excesso de substâncias secretórias se acumula nas células epiteliais glandulares. Além disso, o citoplasma das células estromais aumenta; depósitos

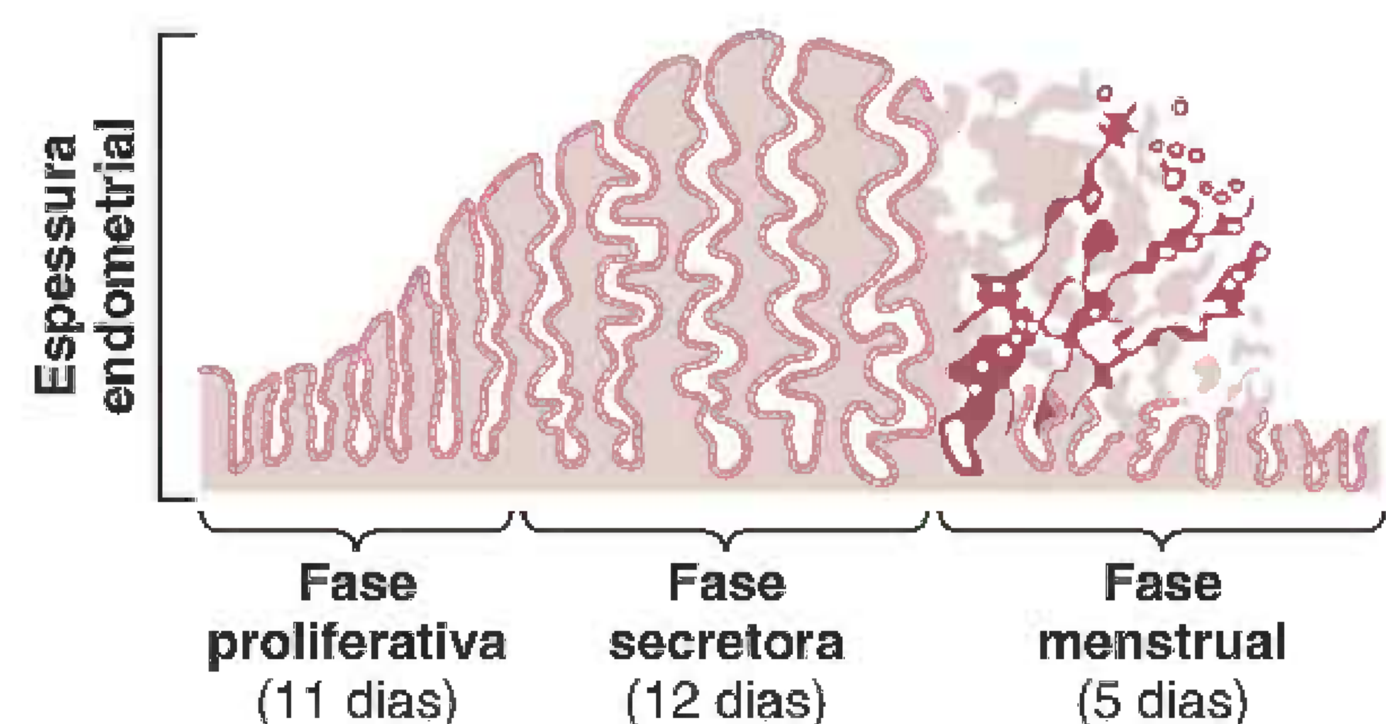



**Figura 81-8** Fases do crescimento endometrial e da menstruação durante cada ciclo sexual mensal feminino.

de lipídios e glicogênio aumentam bastante nas células estromais; e o aporte sanguíneo ao endométrio aumenta ainda mais, em proporção ao desenvolvimento da atividade secretora e os vasos sanguíneos ficam muito tortuosos. No pico da fase secretória, cerca de 1 semana depois da ovulação, o endométrio tem espessura de 5 a 6 milímetros.

A finalidade geral dessas mudanças endometriais é a de produzir endométrio muito secretor, que contenha grande quantidade de nutrientes armazenados, para prover condições apropriadas para a implantação do óvulo *fertilizado* durante a última metade do ciclo mensal. A partir do momento em que o óvulo fertilizado chega à cavidade uterina, vindo da trompa de Falópio (o que ocorre 3 a 4 dias depois da ovulação), até o momento em que o óvulo se implanta (7 a 9 dias depois da ovulação), as secreções uterinas, chamadas de "leite uterino", proporcionam nutrição para o óvulo em suas divisões iniciais. Em seguida, quando o óvulo se implanta no endométrio, as células trofoblásticas na superfície do ovo implantado (no estágio de blastocisto), começam a digerir o endométrio e a absorver as substâncias endometriais armazenadas, disponibilizando, assim, grande quantidade de nutrientes para o embrião recém-implantado.

**Menstruação.** Se o óvulo não for fertilizado, cerca de 2 dias antes do final do ciclo mensal, o corpo lúteo no ovário subitamente involui e a secreção dos hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) diminui, como mostrado na Figura 81-3. Segue-se a menstruação.

A menstruação é causada pela redução de estrogênio e progesterona, especialmente da progesterona, no final do ciclo ovariano mensal. O primeiro efeito é a menor estimulação das células endometriais por esses dois hormônios, seguida rapidamente pela involução do próprio endométrio, para cerca de 65% da sua espessura prévia. Em seguida, durante as 24 horas que precedem o surgimento da menstruação, os vasos sanguíneos tortuosos que levam às camadas mucosas do endométrio ficam vasoespásticos, supostamente devido a algum efeito da involução, como a liberação de material vasoconstritor — possivelmente um dos tipos vasoconstritores das prostaglandinas, presentes em abundância nessa época.

O vasoespasmo, a diminuição dos nutrientes ao endométrio e a perda de estimulação hormonal desencadeiam necrose no endométrio, especialmente dos vasos sanguíneos. Consequentemente, o sangue primeiro penetra a camada vascular do endométrio, e as áreas hemorrágicas crescem rapidamente durante período de 24 a 36 horas. Gradativamente, as camadas externas necróticas do endométrio se separam do útero em locais de hemorragia, até que cerca de 48 horas depois de surgir a menstruação todas as camadas superficiais do endométrio tenham descamado. A massa de tecido descamado e de sangue na cavidade uterina mais os efeitos contráteis das prostaglandinas ou de outras substâncias no descamado em degeneração agem em conjunto, dando início a contrações que expelem os conteúdos uterinos.

Durante a menstruação normal, aproximadamente 40 mililitros de sangue e mais 35 mililitros de líquido seroso são eliminados. O líquido menstrual normalmente não se coagula porque uma *fibrinolisina* é liberada em conjunto com o material endometrial necrótico. Se houver sangramento excessivo da superfície uterina, a quantidade de fibrinolisina pode não ser suficiente para evitar a coagulação. A presença de coágulos durante a menstruação, muitas vezes representa evidência clínica de patologia uterina.

Quatro a 7 dias após o início da menstruação, a perda de sangue para, porque nesse momento, o endométrio já se reepitalizou.

**Leucorreia Durante a Menstruação.** Durante a menstruação, enorme quantidade de leucócitos é liberada em conjunto com o material necrótico e o sangue. É provável que alguma substância liberada pela necrose endometrial cause tal eliminação de leucócitos. Como resultado desses leucócitos e possivelmente, de outros fatores, o útero é muito resistente a infecções durante a menstruação, muito embora as superfícies endometriais estejam desprotegidas. Trata-se de evento extremamente protetor.

## Regulação do Ritmo Mensal Feminino — Interação Entre os Hormônios Ovarianos e Hipotalâmicos-hipofisários

Agora que já apresentamos as principais mudanças que ocorrem durante o ciclo sexual feminino mensal, podemos tentar explicar o mecanismo rítmico básico que causa as variações cíclicas.

### O Hipotálamo Secreta GnRH, Fazendo com Que a Hipófise Anterior Secrete LH e FSH

Conforme apontado no Capítulo 74, a secreção da maioria dos hormônios hipofisários anteriores é controlada por "hormônios de liberação" formados no hipotálamo e, em seguida, transportados para a hipófise anterior por meio do sistema porta hipotálamo-hipofisário. No caso das gonadotropinas, um hormônio de liberação, o *GnRH*, é importante. Esse hormônio foi purificado e descobriu-se ser decapeptídeo com a seguinte fórmula:




**A Secreção Pulsátil Intermitente de GnRH pelo Hipotálamo Estimula a Liberação Pulsátil de LH pela Hipófise Anterior.** O hipotálamo não secreta GnRH continuamente, mas sim em pulsos de 5 a 25 minutos de duração que ocorrem a cada 1 a 2 horas. A curva inferior na Figura 81-9 mostra os sinais pulsáteis elétricos no hipotálamo, que causam a produção pulsátil hipotalâmica de GnRH.

É intrigante o fato de que quando o GnRH é infundido continuamente, de modo a estar disponível o tempo todo, em vez de em pulsos, sua capacidade de causar liberação

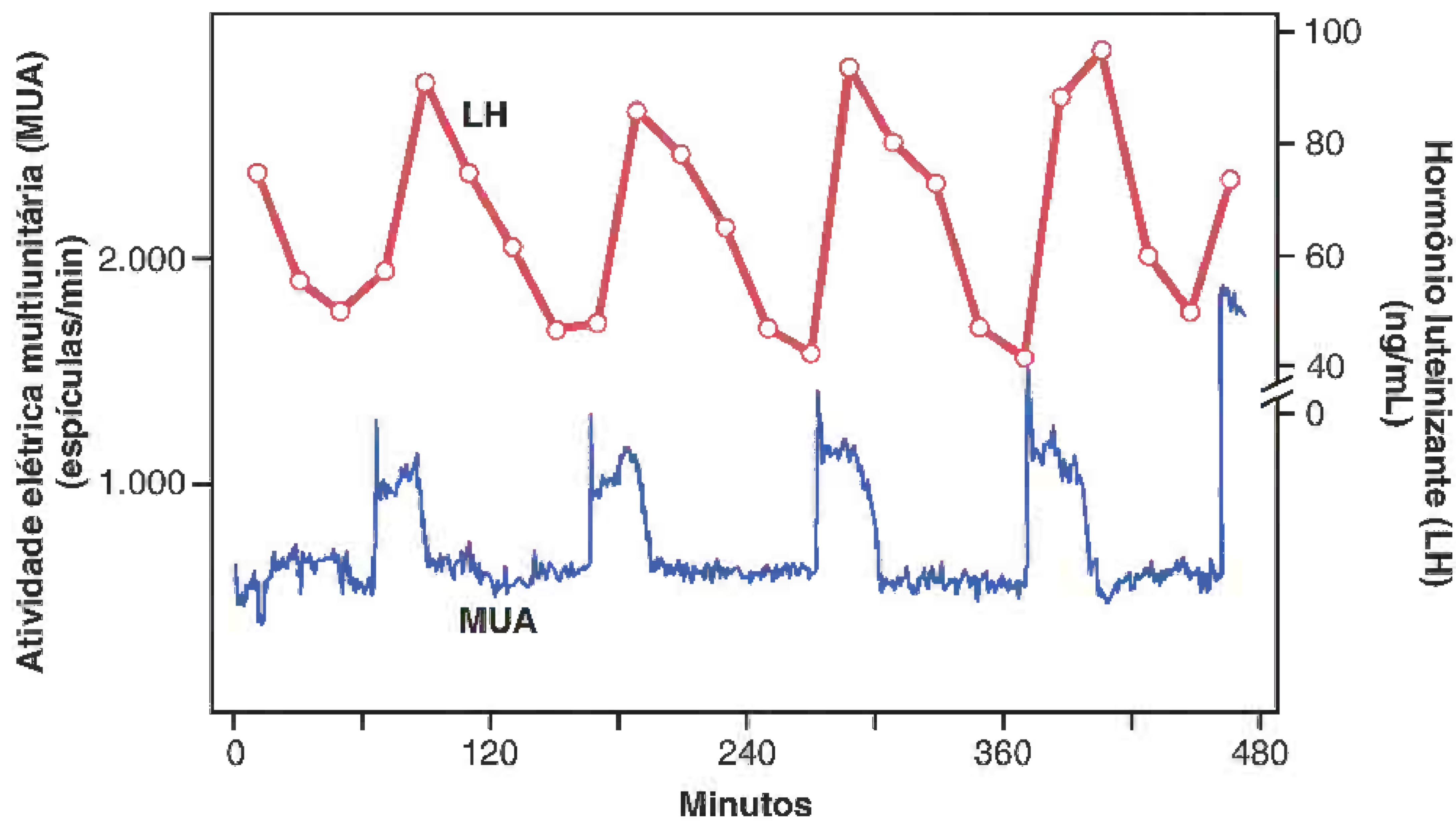



**Figura 81-9** *Curva superior:* Variação pulsátil do hormônio luteinizante (LH) na circulação periférica do macaco *rhesus* ovariectomizado, anestesiado com pentobarbital. *Curva inferior:* Registro minuto a minuto da atividade elétrica multiunitária (MUA) no hipotálamo mediobasal. (Dados de Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et al: Central electrophysiology correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. Neuroendocrinology 39:256, 1984.)

de LH e FSH pela hipófise anterior se perde. Portanto, por motivos desconhecidos, a natureza pulsátil da liberação de GnRH é essencial à sua função.

A liberação pulsátil de GnRH também causa produção intermitente de LH a cada 90 minutos em média, o que é demonstrado na curva superior da Figura 81-9.

**Centros Hipotalâmicos de Liberação de GnRH.** A atividade neuronal que causa a liberação pulsátil de GnRH ocorre primariamente no hipotálamo mediobasal, especialmente nos núcleos arqueados dessa área. Portanto, acredita-se que esses núcleos arqueados controlam grande parte da atividade sexual feminina, embora neurônios localizados na área pré-óptica do hipotálamo anterior também secretem GnRH em quantidades moderadas. Múltiplos centros neuronais no sistema "límbico" (o sistema de controle psíquico) transmitem sinais para os núcleos arqueados para modificar tanto a intensidade de liberação de GnRH, quanto a frequência dos pulsos, oferecendo, assim, uma explicação parcial para o fato de fatores psíquicos muitas vezes modificarem a função sexual feminina.

## Efeitos de *Feedback* Negativo do Estrogênio e da Progesterona na Diminuição da Secreção de LH e FSH

Em pequenas quantidades, o estrogênio tem forte efeito de inibir a produção de LH e de FSH. Além disso, quando existe progesterona disponível, o efeito inibidor do estrogênio é multiplicado, muito embora a progesterona, por si só, tenha pouco efeito (Fig. 81-10).

Esses efeitos de *feedback* parecem operar basicamente na hipófise anterior de modo direto, mas também operam em menor extensão no hipotálamo, diminuindo a secreção de GnRH em especial, alterando a frequência dos pulsos de GnRH.

**Inibina do Corpo Lúteo Inibe a Secreção de FSH e LH.** Além dos efeitos de *feedback* do estrogênio e da progesterona, outros hormônios parecem estar envolvidos, especialmente a *inibina*, que é secretada em conjunto com os hormônios esteroides sexuais pelas células da granulosa do corpo lúteo ovariano, da mesma maneira que as células de Sertoli secretam inibina nos testículos masculinos (Fig. 81-10). Esse hormônio tem o mesmo efeito em mulheres e homens — inibe a secreção de FSH e, em menor extensão, de LH pela hipófise anterior. Portanto, acredita-se que a inibina seria especialmente importante ao diminuir a secreção de FSH e LH, no final do ciclo sexual mensal feminino.

## Efeito de *Feedback* Positivo do Estrogênio Antes da Ovulação — O Pico Pré-ovulatório de LH

Por motivos ainda não inteiramente compreendidos, a hipófise anterior secreta grande quantidade de LH por 1 ou 2 dias, começando 24 a 48 horas da ovulação. Esse efeito é demonstrado na Figura 81-3. A figura também mostra um pico pré-ovulatório bem menor do FSH.

Experimentos mostraram que a infusão de estrogênio em mulher acima do valor crítico por 2 a 3 dias, durante a última parte da primeira metade do ciclo ovariano, causará rapidamente o crescimento acelerado dos folículos ovarianos, bem como com grande rapidez também secreção acelerada de estrogênios ovarianos. Durante esse período, as secreções de FSH e de LH pela hipófise são primeiro ligeiramente suprimidas. Em seguida, a secreção de LH aumenta abruptamente por seis a oito vezes, e a secreção de FSH aumenta por cerca de duas vezes. A maior secreção de LH faz com que ocorra a ovulação.

Não se sabe qual a causa desse pico abrupto na secreção de LH. Entretanto, diversas possíveis explicações são: (1) já se sugeriu que o estrogênio, nesse ponto do ciclo, tem *efeito de* feedback *positivo* peculiar de estimular a secreção hipofisária de LH e, em menor extensão, de FSH (Fig. 81-10); trata-se de algo em forte contraste com seu efeito de *feedback* negativo normal, que ocorre durante o restante do ciclo feminino mensal. (2) As células da granulosa dos folículos começam a secretar quantidade pequena, mas cada vez maiores, de progesterona mais ou menos 1 dia antes do pico pré-ovulatório de LH,

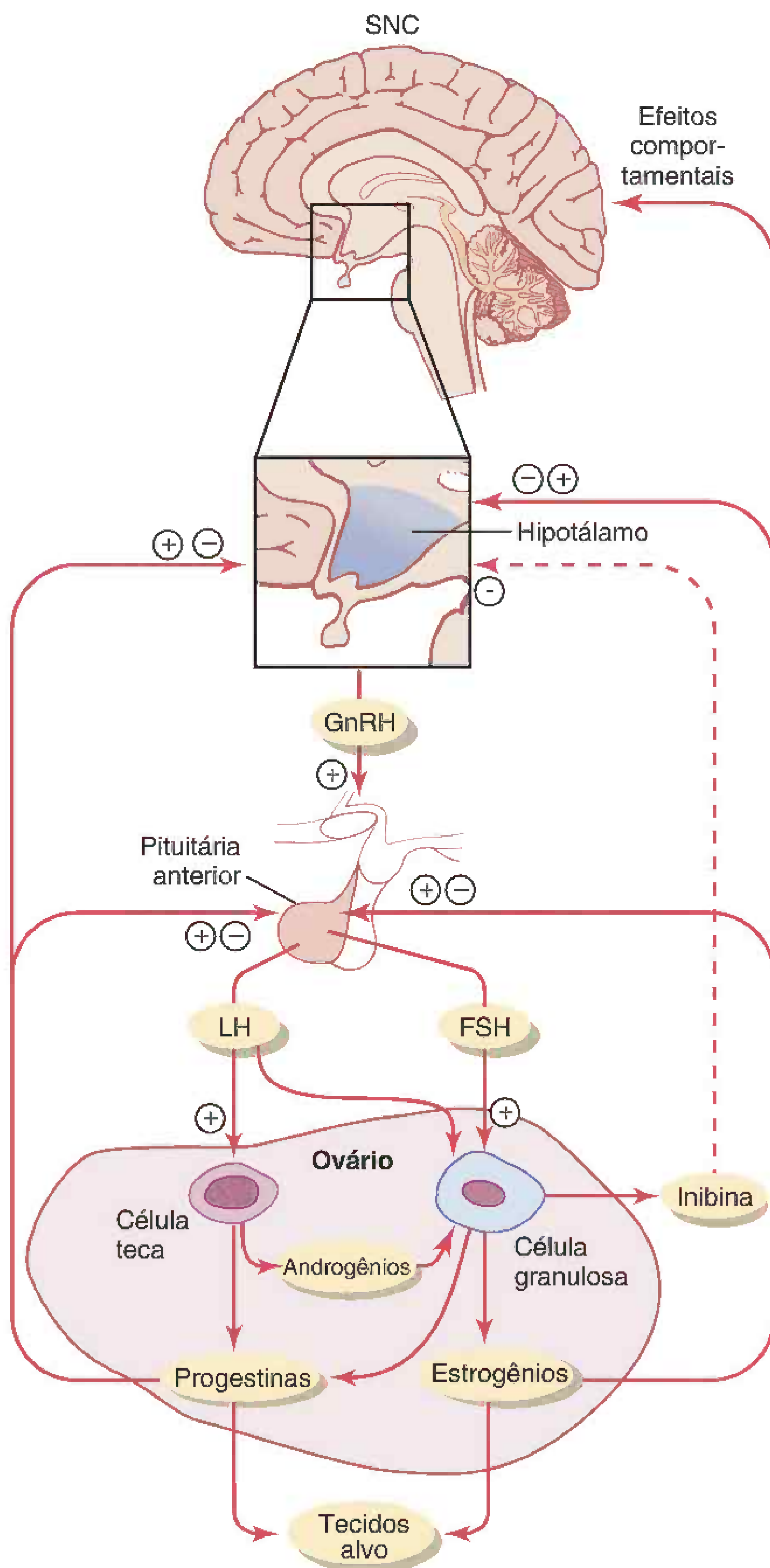



**Figura 81-10** Regulação por *feedback* do eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano em mulheres. Os efeitos estimulatórios são indicados por (+) e os efeitos de *feedback* negativo estão mostrados por (–). Os estrogênios e as progestinas exercem tanto os efeitos do *feedback* positivo quanto do negativo, na hipófise anterior e no hipotálamo, dependendo do estágio do ciclo ovariano. A inibina tem efeito de *feedback* negativo na pituitária anterior. FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotropina; LH, hormônio luteinizante.

e sugeriu-se que tal fato poderia ser o fator que estimula a secreção excessiva de LH.

Sem esse pico pré-ovulatório normal de LH, a ovulação não ocorrerá.

## Oscilação do *Feedback* do Sistema Hipotalâmico-hipofisário-ovariano

Agora, depois de discutirmos grande parte das informações conhecidas a respeito das inter-relações dos diferentes componentes do sistema hormonal feminino, podemos explicar a oscilação do *feedback* que controla o ritmo do ciclo sexual feminino, que parece operar, de certa forma, na seguinte sequência de eventos.

1. **Secreção Pós-ovulatória dos Hormônios Ovarianos e Depressão das Gonadotropinas Hipofisárias.** A parte mais fácil de explicar do ciclo são os eventos que ocorrem durante a fase pós-ovulatória — entre a ovulação e o início da menstruação. Durante esse tempo, o corpo lúteo secreta grande quantidade de progesterona e de estrogênio, bem como do hormônio inibina. Todos esses hormônios, em conjunto, têm efeito de *feedback* negativo combinado na hipófise anterior e no hipotálamo, causando a supressão da secreção de FSH e de LH e reduzindo-os a seus níveis mais baixos, cerca de 3 a 4 dias antes do início da menstruação. Esses efeitos são mostrados na Figura 81-3.
2. **Fase de Crescimento Folicular.** Dois a 3 dias antes da menstruação, o corpo lúteo regrediu quase à involução total, e a secreção de estrogênio, progesterona e inibina do corpo lúteo diminuiu e é baixa. Isso libera o hipotálamo e a hipófise anterior do efeito de *feedback* negativo desses hormônios. Portanto, mais ou menos 1 dia depois, em torno do momento em que surge a menstruação, a secreção hipofisária de FSH começa novamente a aumentar por até o dobro; em seguida, vários dias após o início da menstruação, a secreção de LH também aumenta ligeiramente. Esses hormônios iniciam o crescimento de novos folículos ovarianos, atingindo um pico de secreção de estrogênio em torno de 12,5 a 13 dias depois do início do novo ciclo sexual feminino mensal.

   Durante os primeiros 11 a 12 dias desse crescimento folicular, a secreção hipofisária das gonadotropinas FSH e LH caem ligeiramente devido ao efeito do *feedback* negativo, especialmente do estrogênio, sobre a hipófise anterior. Em seguida, ocorre aumento súbito e acentuado da secreção de LH e, em menor extensão, de FSH. Trata-se do pico pré-ovulatório de LH e FSH, que é seguido pela ovulação.
3. **O Pico Pré-ovulatório de LH e FSH Causa a Ovulação.** Cerca de 11,5 a 12 dias depois do início do ciclo mensal, o declínio na secreção de FSH e LH chega a seu fim abrupto. Acredita-se que o alto nível de estrogênio nesse momento (ou o começo da secreção de progesterona pelos folículos) cause efeito estimulador do *feedback* positivo na hipófise anterior, como explicado antes, levando ao enorme pico na secreção de LH e, em menor extensão, de FSH. Qualquer que seja a causa desse pico pré-ovulatório de LH e FSH, o grande excesso de LH leva à ovulação e ao desenvolvimento subsequente tanto do corpo lúteo quanto da sua secreção. Assim, o sistema hormonal inicia seu novo ciclo de secreções, até a próxima ovulação.

## Ciclos Anovulatórios — Ciclos Sexuais da Puberdade

Se o pico pré-ovulatório de LH não tiver grandeza suficiente, a ovulação não ocorrerá, e diz-se que o ciclo é "anovulatório". As fases do ciclo sexual continuam, mas são alteradas das seguintes maneiras: primeiro, a ausência de ovulação leva ao não desenvolvimento do corpo lúteo, de maneira que não há quase nenhuma secreção de progesterona, durante a última porção do ciclo. Em segundo lugar, o ciclo é encurtado vários dias, mas o ritmo continua. Portanto, é provável que a progesterona não seja necessária à manutenção do ciclo em si, muito embora possa alterar seu ritmo.

Os primeiros ciclos depois do início da puberdade geralmente são anovulatórios, assim como os ciclos que ocorrem alguns meses a anos antes da menopausa, talvez porque o pico de LH não seja potente o bastante nessas épocas, para causar ovulação.

## Puberdade e Menarca

*Puberdade* significa o início da fase adulta, e *menarca* significa o primeiro ciclo de menstruação. O período da puberdade é causado por aumento gradual na secreção dos hormônios gonadotrópicos pela hipófise, começando em torno dos 8 anos de idade, como mostrado na Figura 81-11 e normalmente culminando no início da puberdade e da menstruação entre 11 e 16 anos de idade nas meninas (em média, aos 13 anos).

Na mulher, assim como nos homens, a hipófise infantil e os ovários são capazes de funcionar completamente se estimulados apropriadamente. Entretanto, assim como também é verdadeiro para os homens, e por motivos ainda não entendidos, o hipotálamo não secreta quantidades significativas de GnRH durante a infância. Experimentos mostraram que o hipotálamo é capaz de secretar esse hormônio, mas o sinal apropriado de alguma outra área do cérebro para desencadear a secreção está ausente. Portanto, acredita-se hoje que o início da puberdade se dê por algum processo de amadurecimento que ocorra em alguma outra parte do cérebro, talvez em algum ponto do sistema límbico.

A Figura 81-12 mostra (1) os níveis crescentes da secreção de estrogênio na puberdade, (2) a variação cíclica durante o ciclo sexual mensal, (3) o aumento adicional na secreção de estrogênio durante os primeiros anos da vida reprodutiva, (4) a queda progressiva na secreção de estrogênio ao se aproximar o fim da vida reprodutiva e, finalmente, (5) quase nenhuma secreção de estrogênio ou progesterona depois da menopausa.

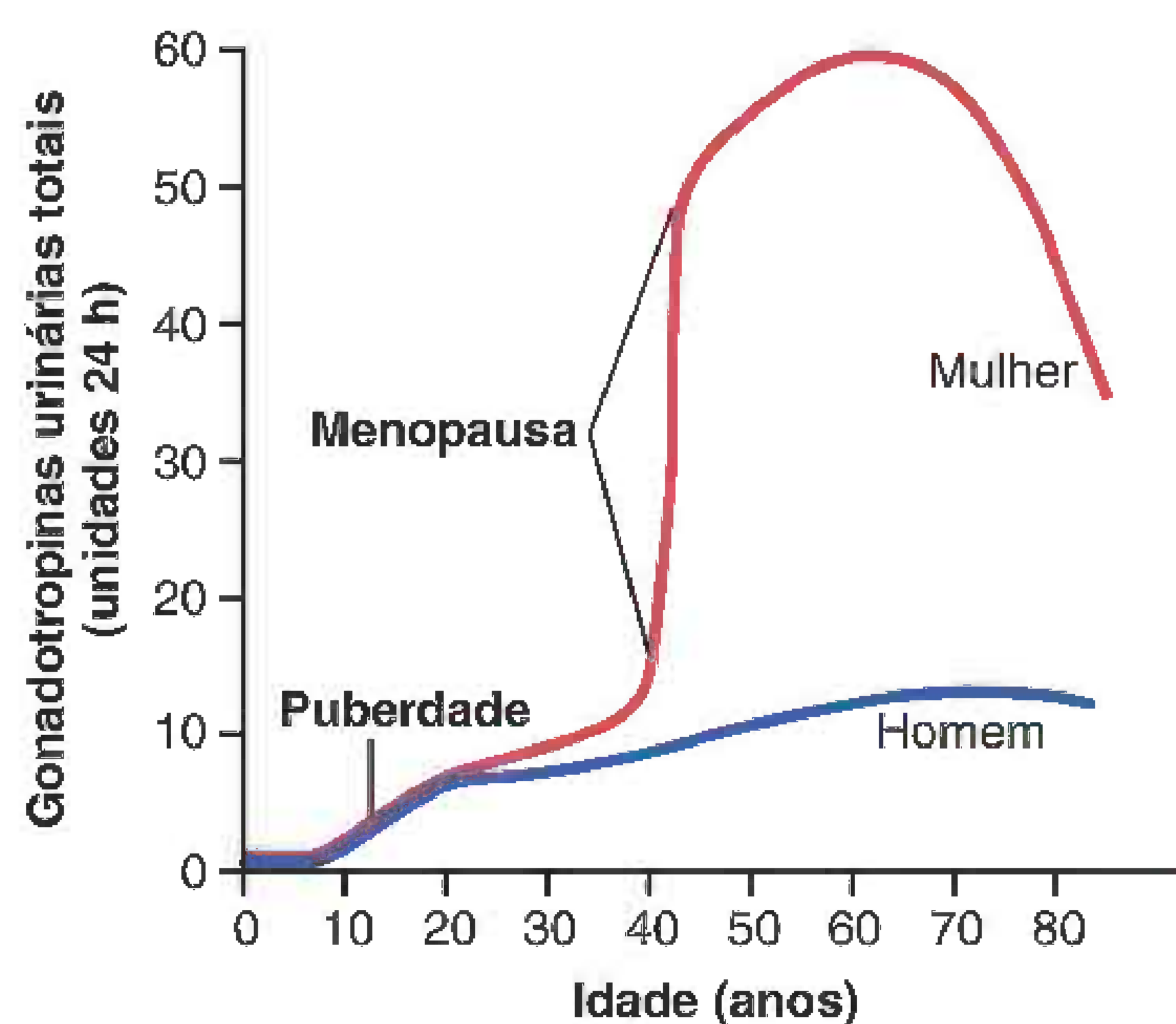



**Figura 81-11** Intensidade da secreção total de hormônios gonadotrópicos durante toda a vida sexual da mulher e do homem, mostrando aumento especialmente abrupto nos hormônios gonadotrópicos na menopausa da mulher.

## Menopausa

Entre 40 e 50 anos de idade, o ciclo sexual geralmente torna-se irregular, e a ovulação muitas vezes não ocorre. Depois de alguns meses a alguns anos, o ciclo cessa totalmente, como mostrado na Figura 81-12. O período durante o qual o ciclo para, e os hormônios femininos caem a quase zero é denominado *menopausa.*

A causa da menopausa é o "esgotamento" dos ovários. Durante toda a vida reprodutiva da mulher, cerca de 400 dos folículos primordiais crescem em folículos maduros e ovulam, e centenas de milhares de óvulos degeneram. Em torno dos 45 anos de idade, apenas uns poucos folículos primordiais continuam a ser estimulados pelo FSH e LH e, como mostrado na Figura 81-12, a produção de estrogênios pelos ovários diminui à medida que o número de folículos primordiais se aproxima de zero. Quando a produção de estrogênio cai abaixo de nível crítico, os estrogênios não conseguem mais inibir a produção das gonodotropinas FSH e LH. Em vez disso, como ilustrado na Figura 81-11, as gonadotropinas FSH e LH (principalmente, FSH) são produzidas depois da menopausa em quantidades elevadas e contínuas, mas à medida que os folículos primordiais remanescentes ficam atrésicos, a produção de estrogênios pelos ovários cai quase a zero.

Na época da menopausa, a mulher precisa reajustar sua vida de uma em que era fisiologicamente estimulada pela produção de estrogênio e progesterona para uma desprovida desses hormônios. A perda dos estrogênios geralmente causa mudanças fisiológicas acentua-

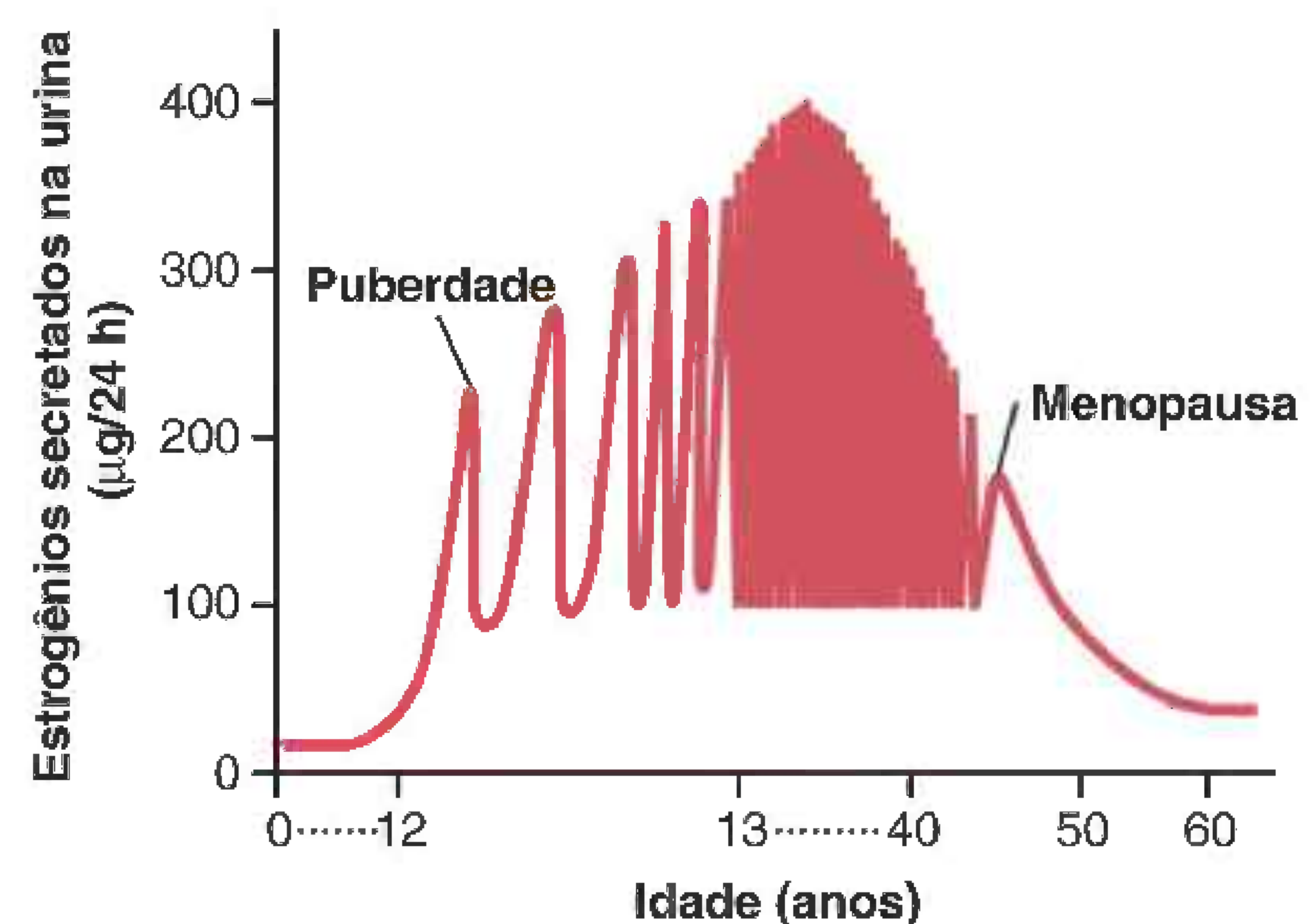



**Figura 81-12** Secreção de estrogênio durante toda a vida sexual da mulher.

das, incluindo (1) "fogachos" caracterizados por rubor extremo da pele, (2) sensações psíquicas de dispneia, (3) irritabilidade, (4) fadiga, (5) ansiedade e (6) diminuição da resistência e da calcificação dos ossos no corpo inteiro. Esses sintomas são de magnitude considerável em apenas 15% das mulheres e necessitam de tratamento. Se a terapia não obtiver sucesso, a administração diária de estrogênio, em pequenas quantidades, normalmente reverte os sintomas, e ao diminuir a dose gradativamente, é provável que as mulheres na pós-menopausa possam evitar sintomas graves.

### Anormalidades da Secreção pelos Ovários

**Hipogonadismo — Secreção Reduzida pelos Ovários.** A secreção abaixo do normal pelos ovários pode resultar de ovários malformados, ausência de ovários ou ovários geneticamente anormais que secretam os hormônios errados, devido à falta de enzimas nas células secretoras. Na ausência congênita dos ovários, ou quando eles se tornam não funcionais antes da puberdade, ocorre o *eunuquismo feminino*. Nessa condição, as características sexuais secundárias usuais não surgem e os órgãos sexuais permanecem infantis. Especialmente característico dessa condição é o crescimento prolongado dos ossos longos porque as epífises não se uniram às hastes, tão cedo quanto ocorre nas mulheres normais. Consequentemente, a mulher eunuca é basicamente tão alta quanto, ou talvez até um pouco mais alta, que seu par masculino de base genética semelhante.

Quando os ovários de mulher totalmente desenvolvida são removidos, os órgãos sexuais regridem até certo ponto, de maneira que o útero fica quase infantil em tamanho, a vagina fica menor e o epitélio vaginal fica fino e mais passível de sofrer lesões. As mamas se atrofiam e adquirem aspecto pendular e os pelos pubianos afinam. As mesmas mudanças ocorrem na mulher depois da menopausa.

**Irregularidades da Menstruação e Amenorreia Causada por Hipogonadismo.** Conforme apontado na discussão anterior sobre menopausa, a quantidade de estrogênios produzida pelos ovários precisa aumentar acima de valor crítico para causar ciclos sexuais rítmicos. Consequentemente, no hipogonadismo ou quando as gônadas estão secretando quantidades pequenas de estrogênios devido a outros fatores como, por exemplo, o *hipotireoidismo*, o ciclo ovariano geralmente não ocorre de maneira normal. Em vez disso, muitos meses podem se passar entre os períodos menstruais, ou a menstruação pode cessar completamente (amenorreia). Ciclos ovarianos prolongados estão frequentemente associados à ausência de ovulação, talvez devido à secreção insuficiente de LH no momento do pico pré-ovulatório de LH, que é necessário à ovulação.

**Hipersecreção pelos Ovários.** A hipersecreção extrema dos hormônios ovarianos pelos ovários é entidade clínica rara, já que a secreção excessiva de estrogênios automaticamente diminui a produção de gonadotropinas pela hipófise, o que limita a produção de hormônios ovarianos. Por conseguinte, a hipersecreção de hormônios feminilizantes em geral é reconhecida clinicamente apenas no desenvolvimento eventual de tumor feminilizante.

Um raro *tumor de células da granulosa* pode se desenvolver no ovário, ocorrendo com mais frequência após a menopausa do que antes. Esses tumores secretam grandes quantidades de estrogênios, que exercem os efeitos estrogênicos usuais, incluindo hipertrofia do endométrio uterino e sangramento irregular desse endométrio. Na verdade, o sangramento, com frequência, é a primeira e única indicação da existência de tal tumor.

## O Ato Sexual Feminino

**Estimulação do Ato Sexual Feminino.** Assim como ocorre no ato sexual masculino, o desempenho bem-sucedido do ato sexual feminino depende tanto de estimulação psíquica, quanto de estimulação sexual local.

Ter pensamentos sexuais pode levar ao desejo sexual feminino, o que ajuda bastante no desempenho do ato sexual. Esse desejo se baseia nos impulsos psicológico e fisiológico, muito embora o desejo sexual de fato aumente, em proporção ao nível de hormônios sexuais secretados. O desejo também muda durante o ciclo sexual mensal, atingindo seu pico em torno da época da ovulação, provavelmente devido aos níveis elevados de estrogênio durante o período pré-ovulatório.

A estimulação sexual local na mulher, ocorre mais ou menos da mesma maneira que no homem porque a massagem e outros tipos de estimulação da vulva, da vagina e de outras regiões perineais podem criar sensações sexuais. A glande do *clitóris* é especialmente sensível ao início das sensações sexuais.

Assim como no homem, os sinais sensoriais sexuais são transmitidos aos segmentos sacros da medula espinal pela do nervo pudendo e do plexo sacro. Quando esse sinais tiverem entrado na medula espinal, são transmitidos ao cérebro. Além disso, reflexos locais integrados na medula espinal sacra e lombar são, pelo menos, parcialmente responsáveis por algumas das reações nos órgãos sexuais femininos.

**Ereção e Lubrificação Femininas.** Localizado em torno do introito e estendendo-se até o clitóris, existe tecido erétil quase idêntico ao tecido erétil do pênis. Esse tecido erétil, assim como o do pênis, é controlado pelos nervos parassimpáticos que passam pelos nervos erigentes, desde o plexo sacro até a genitália externa. Nas fases iniciais da estimulação sexual, sinais parassimpáticos dilatam as artérias do tecido erétil, provavelmente decorrente da liberação de acetilcolina, óxido nítrico e polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) nas terminações nervosas. Isso permite rápido acúmulo de sangue no tecido erétil, de maneira que o introito se contrai ao redor do pênis, o que ajuda muito o homem a obter estimulação sexual suficiente para ocorrer a ejaculação.

Sinais parassimpáticos também passam para as glândulas bilaterais de Bartholin, localizadas sob os grandes lábios, fazendo com que prontamente secretem muco no introito. Esse muco é responsável por grande parte da lubrificação durante o ato sexual, muito embora ela também seja provida pelo muco secretado pelo epité-

lio vaginal e pequena quantidade pelas glândulas uretrais masculinas. Essa lubrificação é necessária durante o intercurso, para estabelecer sensação massageadora satisfatória, em vez de a sensação irritativa, que pode ser provocada pela vagina ressecada. Sensação massageadora constitui o estímulo ideal para evocar os reflexos apropriados que culminam no clímax masculino e feminino.

**O Orgasmo Feminino.** Quando a estimulação sexual local atinge sua intensidade máxima e, especialmente, quando as sensações locais são favorecidas por sinais de condicionamento psíquico apropriados do cérebro são desencadeados reflexos que levam ao orgasmo feminino, também denominado *clímax feminino*. O orgasmo feminino é análogo à emissão e à ejaculação no homem, o que pode ajudar a promover a fertilização do óvulo. De fato, sabe-se que a mulher é de certa forma mais fértil quando inseminada pelo intercurso sexual normal do que por métodos artificiais, indicando assim função importante do orgasmo feminino. Algumas possíveis razões são discutidas a seguir.

Primeiro, durante o orgasmo, os músculos perineais da mulher se contraem ritmicamente em decorrência de reflexos da medula espinal semelhantes aos que causam a ejaculação no homem. É possível que esses reflexos aumentem a motilidade uterina e falopiana durante o orgasmo, ajudando assim a propelir os espermatozoides para o útero, onde se encontra o óvulo; entretanto, as informações a respeito do assunto são escassas. Além disso, o orgasmo parece causar dilatação do canal cervical por até 30 minutos, facilitando assim o transporte do espermatozoide.

Em segundo lugar, em muitos animais inferiores, a cópula faz com que a hipófise posterior secrete ocitocina; é provável que tal efeito seja mediado pelos núcleos amigdaloides do cérebro e, em seguida, do hipotálamo para a hipófise. A ocitocina causa mais contrações rítmicas do útero, que já se postulou facilitarem o transporte do espermatozoide. Já foi demonstrado que alguns espermatozoides atravessam toda a extensão da trompa de Falópio na vaca, em cerca de 5 minutos, velocidade pelo menos 10 vezes maior do que os movimentos natatórios que os próprios espermatozoides conseguiriam atingir. Não se sabe se isso ocorre na mulher.

Além dos possíveis efeitos do orgasmo na fertilização, as sensações sexuais intensas que se desenvolvem durante o orgasmo também chegam ao cérebro e causam tensão muscular intensa no corpo inteiro. Mas depois do clímax do ato sexual, essas sensações dão lugar, durante alguns minutos, à sensação de satisfação caracterizada por relaxamento tranquilo, efeito denominado *resolução*.

## Fertilidade Feminina

**Período Fértil de Cada Ciclo Sexual.** O óvulo permanece viável e capaz de ser fertilizado depois de ser expelido do ovário, por período provavelmente não superior a 24 horas. Portanto, é preciso haver espermatozoide disponível logo depois da ovulação para haver fertilização. Alguns espermatozoides podem permanecer férteis no aparelho reprodutor feminino por até 5 dias. Portanto, para que ocorra a fertilização, o intercurso deve ocorrer entre 4 e 5 dias antes da ovulação até algumas horas depois da ovulação. Assim, o período de fertilidade feminina durante cada mês é curto, em torno de 4 a 5 dias.

**Método Rítmico de Contracepção.** Um dos métodos de contracepção mais comumente praticados é evitar o intercurso perto da época da ovulação. A dificuldade com esse método de contracepção é predizer o momento exato da ovulação. Contudo, o intervalo da ovulação até o surgimento da próxima menstruação é quase sempre de 13 a 15 dias. Portanto, se o ciclo menstrual for regular, com periodicidade exata de 28 dias, a ovulação geralmente ocorre no 14º dia do ciclo. Se, por sua vez, a periodicidade do ciclo for de 40 dias, a ovulação normalmente ocorrerá no 26º dia do ciclo. Finalmente, se a periodicidade do ciclo for de 21 dias, a ovulação normalmente ocorrerá no 7º dia do ciclo. Portanto, geralmente recomenda-se evitar o intercurso 4 dias antes do dia calculado para a ovulação e 3 dias depois, para evitar a concepção. Contudo, um método contraceptivo como esse só pode ser usado quando a periodicidade do ciclo é regular. A incidência de falha desse método de anticontracepção, resultando em gravidez não intencional, pode ser de até 20% a 25% ao ano.

**Supressão Hormonal da Fertilidade — "A Pílula".** Já se sabe há muito tempo que a administração de estrogênio ou progesterona, desde que nas quantidades apropriadas durante a primeira metade do ciclo mensal, pode inibir a ovulação. A razão disso é que a administração apropriada desses hormônios pode evitar o pico pré-ovulatório da secreção de LH pela hipófise, que é essencial à ovulação.

Não se sabe exatamente por que a administração de estrogênio ou progesterona evita o pico pré-ovulatório da secreção de LH. Entretanto, estudos experimentais sugeriram que, imediatamente antes de ocorrer o pico, é provável que ocorra depressão abrupta da secreção de estrogênio pelos folículos ovarianos, o que poderia ser o sinal necessário que causa o efeito de *feedback* subsequente na hipófise anterior que leva ao pico de LH. A administração de hormônios sexuais (estrogênios ou progesterona) evitaria a depressão hormonal ovariana inicial que representaria o sinal desencadeador da ovulação.

O desafio de estabelecer métodos de supressão hormonal da ovulação tem sido o de desenvolver combinações adequadas de estrogênios e progestinas que suprimam a ovulação, mas não causem outros efeitos indesejáveis. Por exemplo, o excesso de um ou outro hormônio pode causar padrões de sangramento menstrual anormais. Entretanto, o uso de determinadas progestinas sintéticas, no lugar de progesterona, especialmente os 19-noresteroides, em conjunto com pequenas quantidades de estrogênios, geralmente evita a ovulação, permitindo, contudo, um padrão menstrual quase normal. Portanto, quase todas as "pílulas" usadas no controle da fertilidade consistem em alguma combinação de estrogênios sintéticos e progestinas sintéticas. A principal razão de usar estrogênios e progestinas sintéticos é que os hormônios *naturais* são quase inteiramente destruídos pelo fígado pouco tempo depois de serem absorvidos pelo trato

gastrointestinal na circulação porta-hepática. Entretanto, muitos dos hormônios *sintéticos* conseguem resistir a essa propensão destrutiva do fígado, permitindo assim a administração oral.

Dois dos estrogênios sintéticos mais usados são o *etinil estradiol* e o *mestranol*. Dentre as progestinas mais usadas temos a *noretindrona, noretinodrel, etinodiol* e *norgestrel*. O fármaco é iniciado normalmente nos estágios iniciais do ciclo mensal e mantido além da época em que normalmente se daria a ovulação. Em seguida, o fármaco é interrompido, permitindo que ocorra a menstruação e se inicie um novo ciclo.

A incidência de falha, resultando em gravidez não intencional, para a supressão hormonal de fertilidade usando várias formas de "pílulas" é de cerca de 8% a 9% ao ano.

**Condições Anormais que Causam Esterilidade Feminina.** Cerca de 5% a 10% das mulheres são inférteis. Ocasionalmente, pode não se descobrir nenhuma anormalidade nos órgãos genitais femininos, caso em que devemos assumir que a infertilidade se deve à função fisiológica anormal do sistema genital ou ao desenvolvimento genético anormal dos próprios óvulos.

A causa mais comum de esterilidade feminina é a falta de ovulação, que pode resultar da hipossecreção dos hormônios gonadotrópicos, caso em que a intensidade dos estímulos hormonais, simplesmente, é insuficiente para causar ovulação, ou pode resultar de ovários anômalos que não permitem a ovulação. Por exemplo, cápsulas ovarianas espessas ocasionalmente revestem os ovários, dificultando a ovulação.

Devido à incidência elevada de anovulação em mulheres estéreis, métodos especiais muitas vezes são usados para determinar se ocorre ovulação. Esses métodos se baseiam principalmente nos efeitos da progesterona no corpo, pois o aumento normal na secreção de progesterona geralmente não ocorre durante a última metade dos ciclos anovulatórios. Na ausência de efeitos progestacionais, pode-se assumir que o ciclo é anovulatório.

Um desses testes é simplesmente analisar a presença de pico de pregnanediol, o produto final do metabolismo da progesterona na urina, durante a última metade do ciclo sexual; a ausência dessa substância indica anovulação. Outro método de avaliação comum é a mulher medir sua temperatura corporal durante todo o ciclo. A secreção de progesterona durante a última metade do ciclo eleva a temperatura corporal em cerca de 2,7°C (0,5°F), e o aumento da temperatura se dá abruptamente no momento da ovulação. Essa tabela de temperatura, mostrando o ponto de ovulação, encontra-se ilustrada na Figura 81-13.

A ausência de ovulação causada por hipossecreção dos hormônios gonadotrópicos hipofisários pode, às vezes, ser tratada pela administração temporal adequada de *gonadotropina coriônica humana*, um hormônio (discutido no Capítulo 82) secretado pela placenta humana. Esse hormônio, embora secretado pela placenta, tem quase os mesmos efeitos que o LH, e por isso é um poderoso estimulador da ovulação. Entretanto, o uso excessivo desse hormônio pode causar a ovulação de vários folículos simultaneamente, resultando em fetos múltiplos, efeito que já causou o nascimento de até oito bebês (natimortos, em muitos casos) de mães inférteis tratadas com o hormônio.

Uma das causas mais comuns de esterilidade feminina é a *endometriose*, condição comum na qual tecido endometrial quase idêntico ao endométrio uterino normal, cresce e menstrua na cavidade pélvica ao redor do útero, das trompas de Falópio e dos ovários. A endometriose causa fibrose por toda a pelve e essa fibrose, às vezes, envolve de tal maneira os ovários que impossibilita a liberação de óvulo na cavidade abdominal. Com frequência, a endometriose obstrui as trompas de Falópio, seja nas terminações fimbriadas ou em outra parte de sua estrutura.

Outra causa comum de infertilidade feminina é a *salpingite*, ou seja, *inflamação das trompas de Falópio*, causando fibrose nas trompas e obstruindo-as. Antigamente, essa inflamação ocorria particularmente em decorrência de infecções gonocócicas, mas com as terapias modernas, trata-se hoje de causa menos prevalente de infertilidade feminina.

Outra causa ainda de infertilidade é a secreção anormal de muco pelo colo uterino. Geralmente, no momento da ovulação, o meio hormonal do estrogênio causa secreção de muco com características especiais que permitem a rápida mobilidade dos espermatozoides para o útero, efetivamente guiando os espermatozoides pelos "filamentos" mucosos. Anormalidades do próprio colo uterino, tais como infecções ou inflamações de baixo grau, ou estimulação hormonal anômala do colo uterino, podem criar tampão de muco viscoso que impede a fertilização.

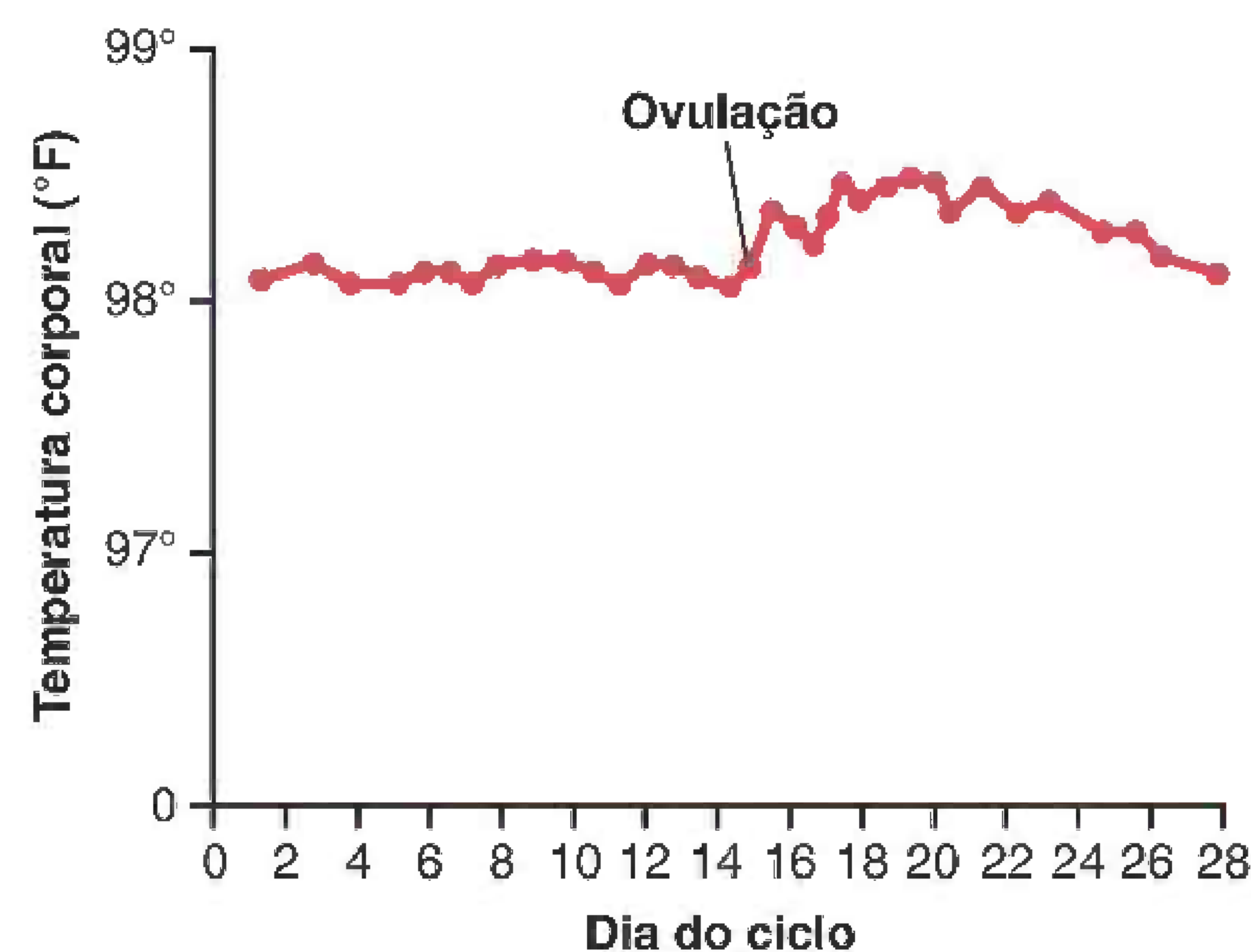



**Figura 81-13** Elevação na temperatura corporal pouco depois da ovulação.

## Referências

Barton M, Meyer MR: Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy, *Hypertension* 54:11, 2009.
Beral V, Banks E, Reeves G: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 360:942, 2002.
Blaustein JD: Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones, *Endocrinology* 149:2737, 2008.
Bulun SE: Endometriosis, *N Engl J Med* 360:268, 2009.
Compston JE: Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 81:419, 2001.
de la Iglesia HO, Schwartz WJ: Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis, *Endocrinology* 147:1148, 2006.
Federman DD: The biology of human sex differences, *N Engl J Med* 354:1507, 2006.
Grady D: Clinical practice. Management of menopausal symptoms, *N Engl J Med* 355:2338, 2006.
Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC: Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 346:340, 2002.
Hamilton-Fairley D, Taylor A: Anovulation. *BMJ* 327:546, 2003.
Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets, *Physiol Rev* 87:905, 2007.

Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, et al: Endocrine regulation of menstruation, *Endocr Rev* 27:17, 2006.

Moriarty K, Kim KH, Bender JR: Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling, *Endocrinology* 147:5557, 2006.

Nadal A, Diaz M, Valverde MA: The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. *News Physiol Sci* 16:251, 2001.

Nelson HD: Menopause, *Lancet* 371:760, 2008.

Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 81:1535, 2001.

Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev* 80:1, 2000.

Petitti DB: Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 349:1443, 2003.

Riggs BL: The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 106:1203, 2000.

Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, et al: History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target, *Endocr Rev* 30:343, 2009.

Smith S, Pfeifer SM, Collins JA: Diagnosis and management of female infertility. *JAMA* 290:1767, 2003.

Stocco C, Telleria C, Gibori G: The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression, *Endocr Rev* 28:117, 2007.

Toran-Allerand CD: A plethora of estrogen receptors in the brain: where will it end? *Endocrinology* 145:1069, 2004.

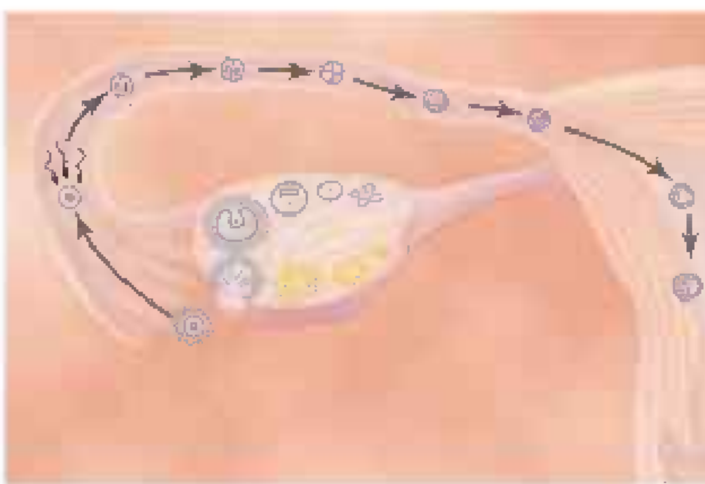
Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 82:923, 2002.

Xing D, Nozell S, Chen YF, et al: Estrogen and mechanisms of vascular protection, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:289, 2009.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 82

# Gestação e Lactação



Nos Capítulos 80 e 81, descrevemos as funções sexuais masculinas e femininas até o ponto da fertilização do óvulo. Se o óvulo for fertilizado, ocorrerá nova sequência de eventos, denominada *gestação* ou *gravidez*, e o óvulo fertilizado acabará se desenvolvendo em um feto a termo. A finalidade deste capítulo é discutir os estágios iniciais do desenvolvimento do óvulo após a fertilização e em seguida a fisiologia da gravidez. No Capítulo 83, alguns aspectos especiais da fisiologia fetal e do bebê serão discutidos.

## Maturação e Fertilização do Óvulo

Enquanto ainda no ovário, o óvulo se encontra no estágio de *oócito primário*. Pouco antes de ser liberado do folículo ovariano, seu núcleo se divide por meiose e o *primeiro corpo polar* é expelido do núcleo do oócito. O primeiro oócito em seguida torna-se o *segundo oócito*. Neste processo, cada um dos 23 pares de cromossomos perde um de seus componentes, que se incorpora no *corpo polar* que é expelido, deixando 23 cromossomos *sem par* no oócito secundário. É nesse momento que o óvulo, ainda no estágio de oócito secundário, é expelido para a cavidade abdominal. Em seguida, ele penetra quase imediatamente na terminação fimbriada de uma das trompas de Falópio.

**Entrada do Óvulo na Trompa de Falópio (Tuba Uterina).** Quando ocorre a ovulação, o óvulo, em conjunto com centena ou mais de células anexas da granulosa que constituem a *coroa radiada*, é expelido diretamente para a cavidade peritoneal e deve então entrar em uma das trompas de Falópio (também denominadas tubas uterinas) para chegar à cavidade uterina. As terminações fimbriadas de cada trompa de Falópio repousam naturalmente ao redor dos ovários. As superfícies internas dos tentáculos fimbriados são revestidas por epitélio ciliado e os cílios são ativados pelo estrogênio ovariano, que faz com que eles batam na direção da abertura, ou *óstio*, da trompa de Falópio envolvida. Na verdade, é possível ver corrente de líquido fluindo lentamente na direção do óstio. Assim, o óvulo entra em uma das trompas de Falópio.

Embora possa ser suspeitado que muitos óvulos não consigam entrar nas trompas de Falópio, estudos da concepção sugerem que até 98% tenham sucesso nessa tarefa. Na verdade, em alguns casos registrados, mulheres que tiveram um ovário e a trompa de Falópio oposta removidos deram à luz vários filhos com relativa facilidade na concepção, demonstrando assim que os óvulos conseguem entrar até mesmo na trompa de Falópio oposta.

**Fertilização do Óvulo.** Depois que o homem ejacula sêmen na vagina da mulher durante a relação sexual, alguns espermatozoides são transportados em 5 a 10 minutos na direção ascendente da vagina e através do útero e das trompas de Falópio até as *ampolas* das trompas de Falópio próximas às terminações ovarianas das trompas. Esse transporte dos espermatozoides é auxiliado por contrações do útero e das trompas de Falópio, estimuladas por prostaglandinas no líquido seminal masculino e também por ocitocina liberada pela hipófise posterior da mulher durante o seu orgasmo. De cerca da metade dos bilhões de espermatozoides depositados na vagina, alguns milhares conseguirão chegar a cada ampola.

A fertilização do óvulo ocorre normalmente na ampola de uma das trompas de Falópio, pouco depois do espermatozoide e o óvulo entrarem na ampola. Entretanto, antes que o espermatozoide consiga entrar no óvulo, ele precisa primeiro penetrar nas múltiplas camadas de células da granulosa anexadas ao exterior do óvulo (a *coroa radiada*) e em seguida se fixar e penetrar na *zona pelúcida* que circunda o óvulo. Os mecanismos usados pelo espermatozoide para estes fins são apresentados no Capítulo 80.

Uma vez que o espermatozoide tenha entrado no óvulo (que ainda se encontra no estágio de desenvolvimento de oócito secundário), o oócito se divide mais uma vez formando o *óvulo maduro*, mais um *segundo corpo polar*, que é expelido. O óvulo maduro ainda carrega em seu núcleo (agora denominado *pronúcleo feminino*) 23 cromossomos. Um desses cromossomos é o cromossomo feminino, conhecido como *cromossomo X*.

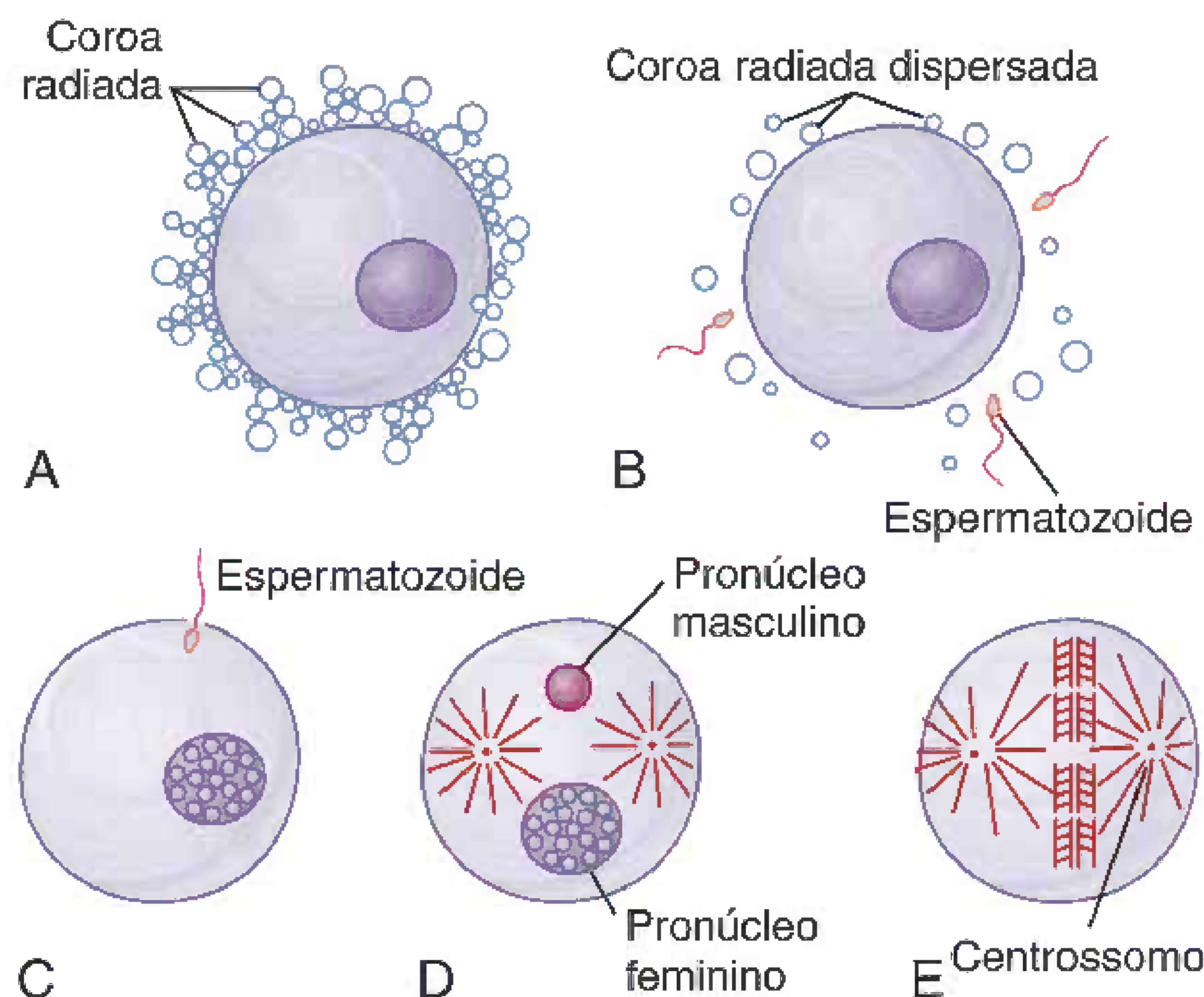



**Figura 82-1** Fertilização do óvulo. *A*, O óvulo maduro cercado pela coroa radiada. *B*, Dispersão da coroa radiada. *C*, Entrada do espermatozoide. *D*, Formação dos pronúcleos masculino e feminino. *E*, Reorganização do complemento total de cromossomos e início da divisão do óvulo. (Modificada de Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)

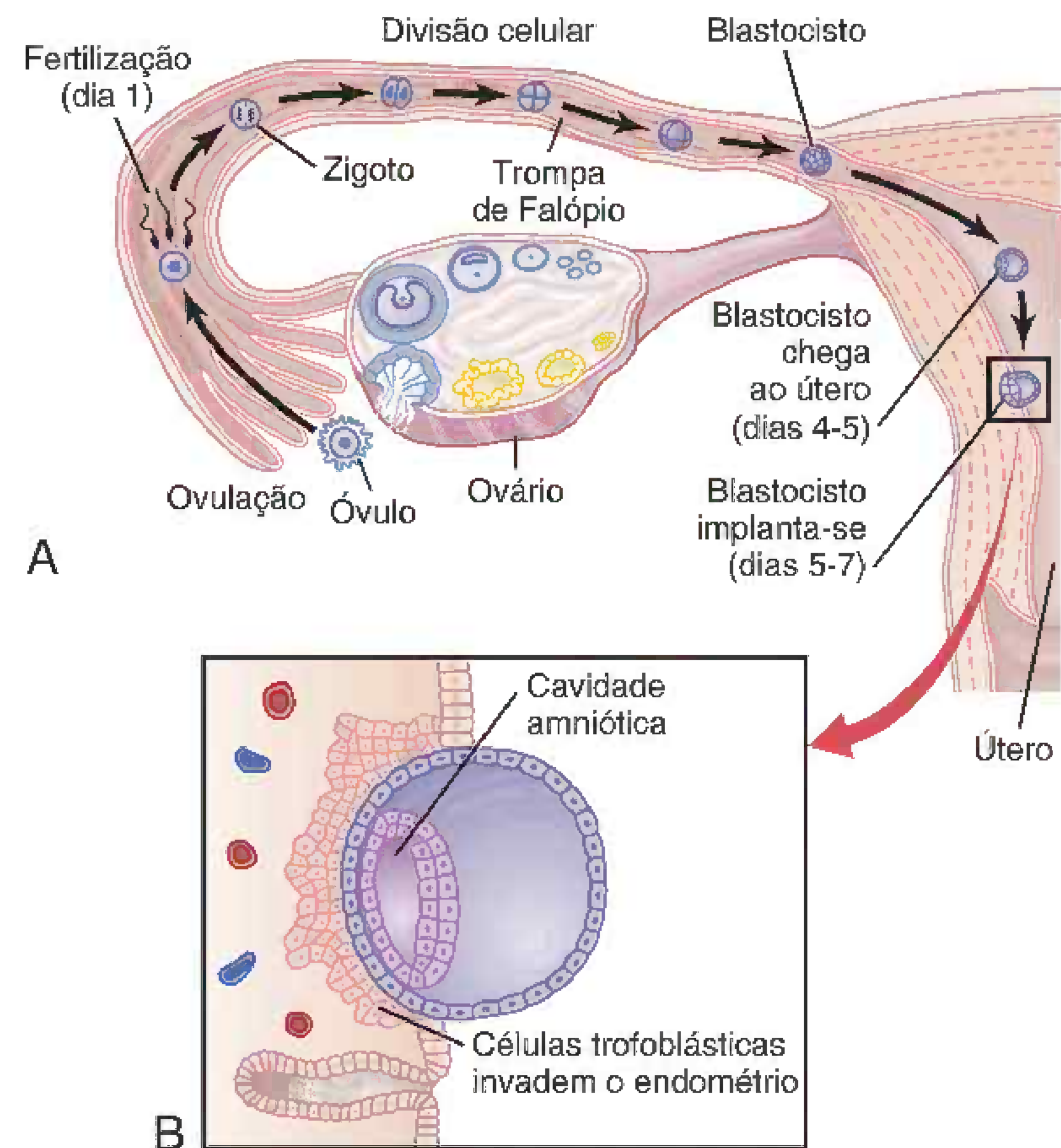



**Figura 82-2** *A*, Ovulação, fertilização do óvulo na trompa de Falópio e implantação do blastocisto no útero. *B*, Ação das células trofoblásticas na implantação do blastocisto no endométrio uterino.

Nesse ínterim, o espermatozoide fertilizador também passou por alterações. Ao entrar no óvulo, sua cabeça incha formando o *pronúcleo masculino*, ilustrado na Figura 82-1*D*. Posteriormente, os 23 cromossomos sem pares do pronúcleo masculino e os 23 cromossomos sem pares do pronúcleo feminino alinham-se para formar o complemento final de 46 cromossomos (23 pares) no *ovo fertilizado* (Fig. 82-1*E*).

## O Que Determina o Sexo do Feto Que É Criado?

Depois da formação do espermatozoide maduro, metade deles carrega em seu genoma o cromossomo X (o cromossomo feminino) e metade carrega o cromossomo Y (o cromossomo masculino). Portanto, se um cromossomo X de um espermatozoide combinar-se com o cromossomo X do óvulo, gerando a combinação XX, nascerá criança do sexo feminino, conforme explicado no Capítulo 80. Mas se o cromossomo Y do espermatozoide se combinar com o cromossomo X do óvulo, gerando a combinação XY, nascerá criança do sexo masculino.

## O Transporte do Ovo Fertilizado na Trompa de Falópio

Depois de ocorrida a fertilização, normalmente são necessários outros 3 a 5 dias para o transporte do ovo fertilizado pelo restante da trompa de Falópio até a cavidade uterina (Fig. 82-2). Esse transporte é feito, basicamente, pela fraca corrente de líquido na trompa, decorrente da secreção epitelial mais a ação do epitélio ciliado que reveste a trompa; os cílios sempre batem na direção do útero. Contrações fracas da trompa de Falópio também podem ajudar a passagem do ovo.

As trompas de Falópio são revestidas por superfície criptoide rugosa que impede a passagem do óvulo a despeito da corrente de líquido. Além disso, o *istmo* da trompa de Falópio (os últimos 2 centímetros antes da entrada da trompa no útero) permanece espasticamente contraído por cerca dos primeiros 3 dias após a ovulação. Depois desse tempo, a progesterona secretada cada vez mais rapidamente pelo corpo lúteo ovariano primeiro promove mais receptores de progesterona nas células do músculo liso da trompa de Falópio; em seguida, a progesterona ativa os receptores, exercendo efeito de relaxamento tubular que permite a entrada do ovo no útero.

Esse transporte lento do ovo fertilizado pela trompa de Falópio permite a ocorrência de diversos estágios de divisão celular antes que ele — agora denominado *blastocisto* com cerca de 100 células — entre no útero. Durante esse tempo, as células secretoras da trompa de Falópio produzem grande quantidade de secreções usadas para nutrir o blastocisto em desenvolvimento.

## Implantação do Blastocisto no Útero

Depois de atingir o útero, o blastocisto em desenvolvimento geralmente permanece na cavidade uterina por mais 1 a 3 dias antes de se implantar no endométrio; assim, a implantação grosso modo ocorre em torno do quinto ao sétimo dia depois da ovulação. Antes da implantação, o blastocisto obtém sua nutrição das secreções endometriais uterinas, denominadas "leite uterino".

A implantação resulta da ação das *células trofoblásticas* que se desenvolvem na superfície do blastocisto. Essas células secretam enzimas proteolíticas que digerem e liquefazem as células adjacentes do endométrio uterino. Parte do líquido e dos nutrientes liberados é transportada ativamente pelas mesmas células trofoblásticas no blasto-

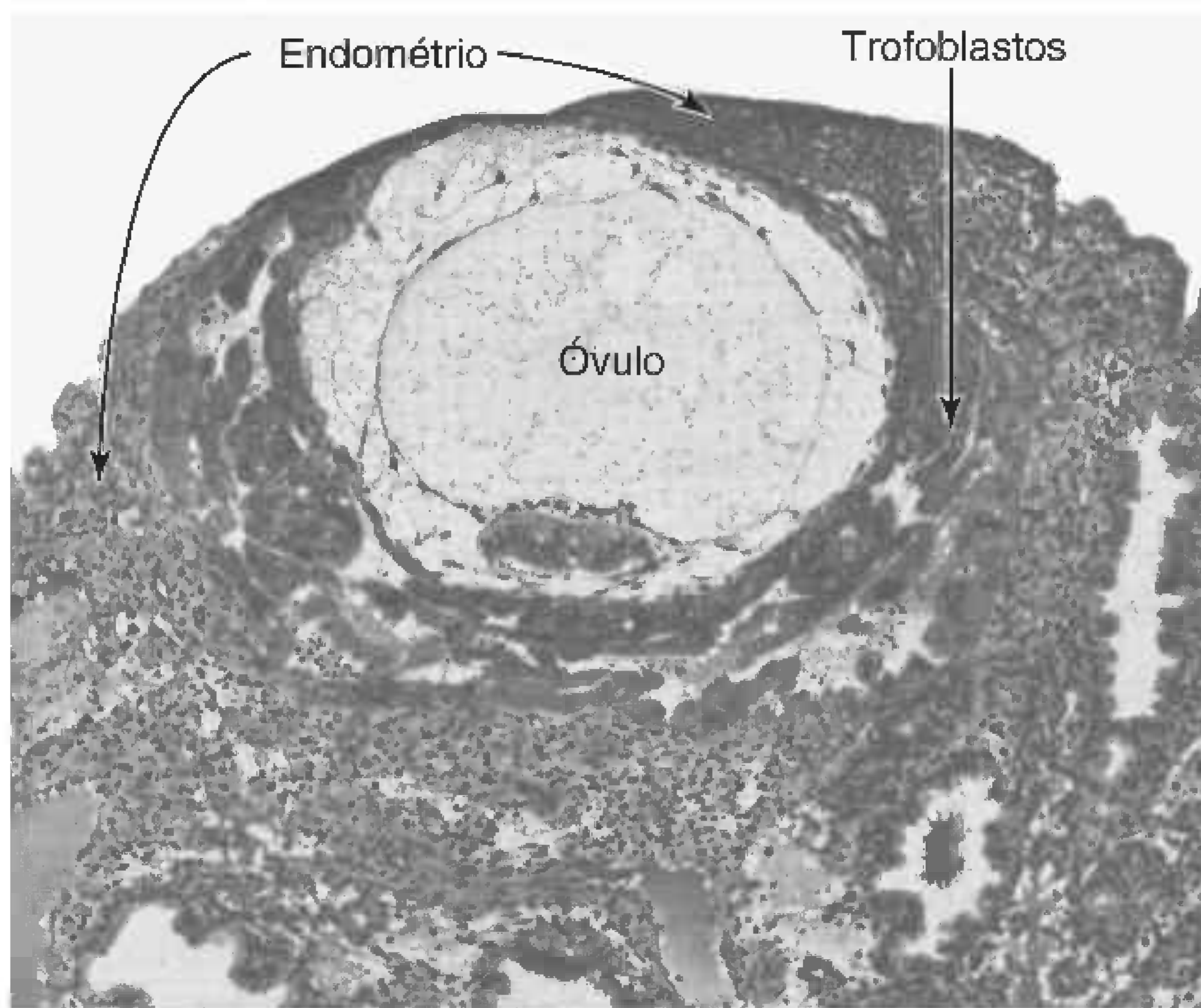



Figura 82-3 Implantação do embrião humano inicial, mostrando a digestão trofoblástica e a invasão do endométrio. (Cortesia do Dr. Arthur Hertig.)

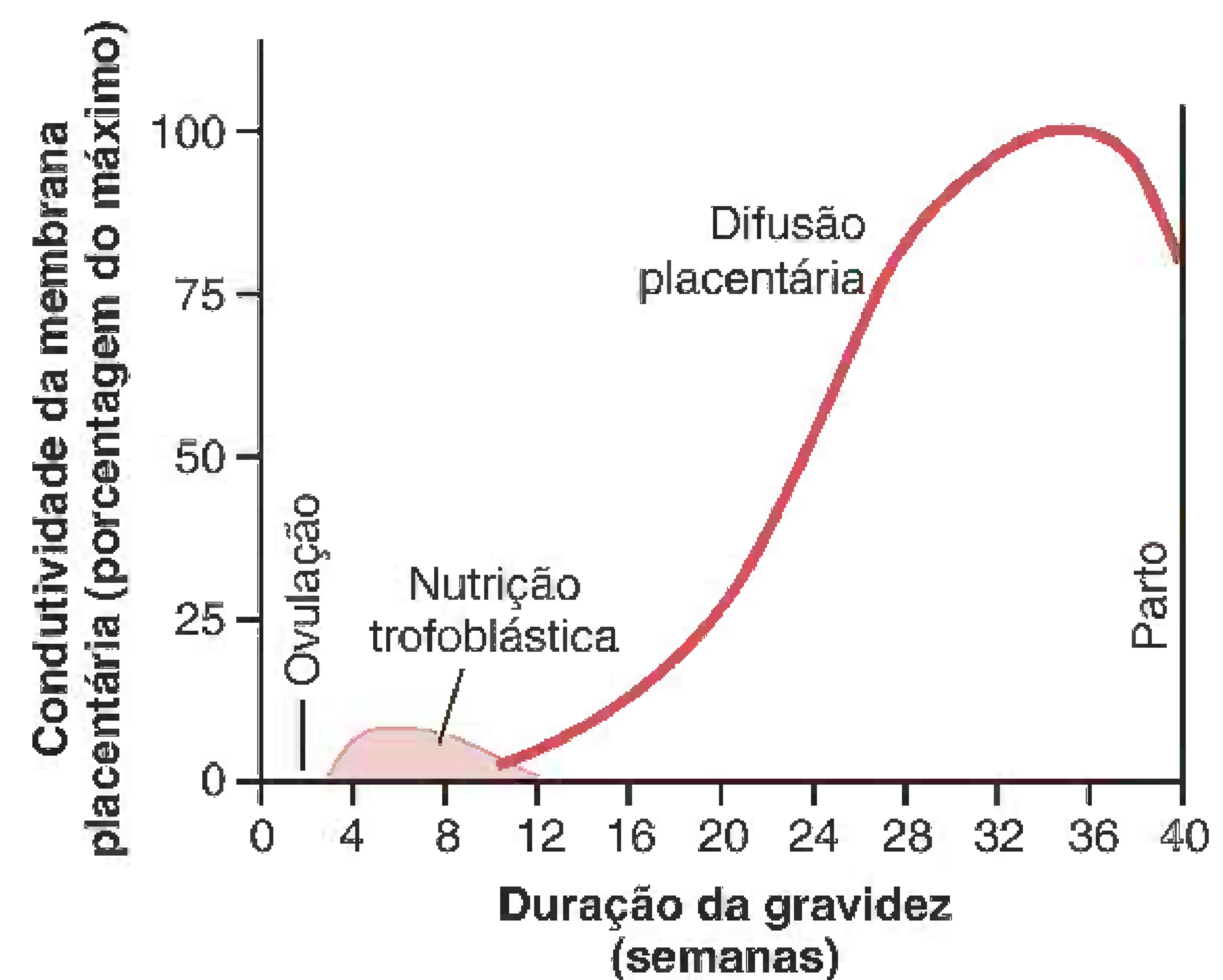



Figura 82-4 Nutrição do feto. Grande parte da nutrição inicial se deve à digestão trofoblástica e aos nutrientes da decídua endometrial, e essencialmente toda a nutrição posterior resulta da difusão através da membrana placentária.

cisto, dando mais sustento ao crescimento. A Figura 82-3 mostra um blastocisto humano recém-implantado com pequeno embrião. Uma vez tendo ocorrido a implantação, as células trofoblásticas e outras células adjacentes (do blastocisto e do endométrio uterino) proliferam rapidamente, formando a placenta e as diversas membranas da gravidez.

## Nutrição Inicial do Embrião

No Capítulo 81, apontamos que a progesterona secretada pelo corpo lúteo ovariano durante a última metade de cada ciclo sexual mensal tem efeito sobre o endométrio uterino, convertendo as células do estroma endometrial em grandes células inchadas contendo quantidades extras de glicogênio, proteínas, lipídios e mesmo de alguns minerais necessários ao desenvolvimento do concepto (o embrião e suas partes adjacentes ou membranas associadas). Então, quando o concepto se implanta no endométrio, a secreção contínua de progesterona faz com que as células endometriais inchem ainda mais e armazenem mais nutrientes. Essas células são agora chamadas *células deciduas*, e a massa total de células é denominada *decídua*.

À medida que as células trofoblásticas invadem a decídua, digerindo-a e embebendo-a, os nutrientes armazenados na decídua são usados pelo embrião para crescimento e desenvolvimento. Durante a primeira semana após a implantação, esse é o único meio pelo qual o embrião consegue obter nutrientes; ele continua a obter pelo menos parte da sua nutrição dessa forma por até 8 semanas, embora a placenta também comece a prover nutrição, depois do 16º dia após a fertilização (pouco mais de 1 semana depois da implantação). A Figura 82-4 mostra esse período trofoblástico da nutrição, que gradualmente vai dando lugar à nutrição placentária.

## Função da Placenta

### Desenvolvimento e Anatomia Fisiológica da Placenta

Enquanto os cordões trofoblásticos dos blastocistos estão se ligando ao útero, capilares sanguíneos crescem nos cordões do sistema vascular do novo embrião em formação. Em torno de 21 dias após a fertilização, o sangue também começa a ser bombeado pelo coração do embrião humano. Simultaneamente, *sinusoides sanguíneos* supridos de sangue materno se desenvolvem em torno das partes externas dos cordões trofoblásticos. As células trofoblásticas enviam cada vez mais projeções, que se tornam *vilosidades placentárias* nas quais capilares fetais crescem. Assim, as vilosidades carregando sangue fetal são rodeadas por sinusoides que contêm sangue materno.

A estrutura final da placenta é ilustrada na Figura 82-5. Observe que o sangue fetal flui pelas duas *artérias umbilicais*, depois para os capilares das vilosidades e finalmente volta pela única *veia umbilical* para o feto. Ao mesmo tempo, o sangue materno flui de suas *artérias uterinas* para os grandes *sinusoides maternos* que circundam as vilosidades e, em seguida, volta para as *veias uterinas* da mãe. A parte inferior da Figura 82-5 mostra a relação entre o sangue fetal de cada vilosidade placentária fetal, e o sangue materno que circunda as partes exteriores da vilosidade, na placenta totalmente desenvolvida.

A área superficial total de todas as vilosidades da placenta madura é de apenas poucos metros quadrados — muitas vezes menor do que a área da membrana pulmonar nos pulmões. Contudo, nutrientes e outras substâncias atravessam essa membrana placentária basicamente por difusão, mais ou menos do mesmo modo como a difusão que ocorre através das membranas alveolares dos pulmões, e das membranas capilares de outras partes do corpo.

### Permeabilidade Placentária e Condutância por Difusão na Membrana

A principal função da placenta é proporcionar difusão de nutrientes e oxigênio do sangue materno para o sangue do feto, e difusão de produtos de excreção do feto de volta para a mãe.

Nos primeiros meses da gravidez, a membrana placentária ainda é espessa porque não se desenvolveu completamente. Por conseguinte, sua permeabilidade é baixa. Além disso, a área superficial é pequena porque a placenta ainda não cresceu significativamente. Portanto, a condutância total por difusão é mínima no primeiro momento. Por sua vez, mais tarde na gravidez, a permeabilidade aumenta devido ao afinamento das camadas de difusão da membrana e porque a área superficial se expande por muitas vezes, representando grande aumento na difusão placentária, conforme demonstrado na Figura 82-4.

Raramente ocorrem "rupturas" na membrana placentária, o que permite que as células fetais passem para a mãe, ou até menos comumente que células maternas passem para o feto. Felizmente, é raro o feto sangrar gravemente na circulação materna devido a uma ruptura da membrana placentária.

**Difusão de Oxigênio Através da Membrana Placentária.** Quase os mesmos princípios da difusão de oxigênio através da membrana pulmonar (discutida em detalhes no Cap. 39) são aplicados à difusão de oxigênio através da membrana placentária. O oxigênio, dissolvido no sangue dos grandes sinusoides maternos, passa para o sangue fetal por *difusão simples*, conduzido pelo gradiente de pressão do oxigênio do sangue materno para o sangue fetal. Perto do fim da gravidez, a média de $Po_2$ do sangue materno nos sinusoides placentários fica em torno de 50 mmHg, e a média de $Po_2$ do sangue fetal, depois de oxigenado na placenta, é cerca de 30 mmHg. Portanto, o gradiente médio de pressão de difusão de oxigênio através da membrana placentária é de aproximadamente 20 mmHg.

Imagina-se como é possível que o feto obtenha oxigênio suficiente quando o sangue fetal que deixa a placenta tem $Po_2$ de apenas 30 mmHg. Existem três razões por que essa $Po_2$, mesmo baixa, seja ainda capaz de permitir que o sangue fetal transporte quase tanto oxigênio para os tecidos fetais quanto é transportado pelo sangue materno para seus tecidos.

Em primeiro lugar, a hemoglobina do feto é basicamente *hemoglobina fetal*, tipo de hemoglobina sintetizada no feto antes do nascimento. A Figura 82-6 mostra as curvas de dissociação de oxigênio comparadas da hemoglobina materna e da hemoglobina fetal, demonstrando que a curva da hemoglobina fetal se desvia para a esquerda em relação à curva da hemoglobina materna. Isso significa que, com os níveis de $Po_2$ mais baixos no sangue fetal, a hemoglobina fetal consegue carregar 20% a 50% mais oxigênio do que consegue a hemoglobina materna.

Em segundo lugar, a *concentração de hemoglobina do sangue fetal é aproximadamente 50% maior que a da mãe*; trata-se do fator ainda mais importante para intensificar a quantidade de oxigênio transportada aos tecidos fetais.

Em terceiro lugar, o *efeito Bohr*, explicado em relação à troca de dióxido de carbono e oxigênio no pulmão no Capítulo 40, proporciona outro mecanismo de intensificação do transporte de oxigênio pelo sangue fetal. Ou

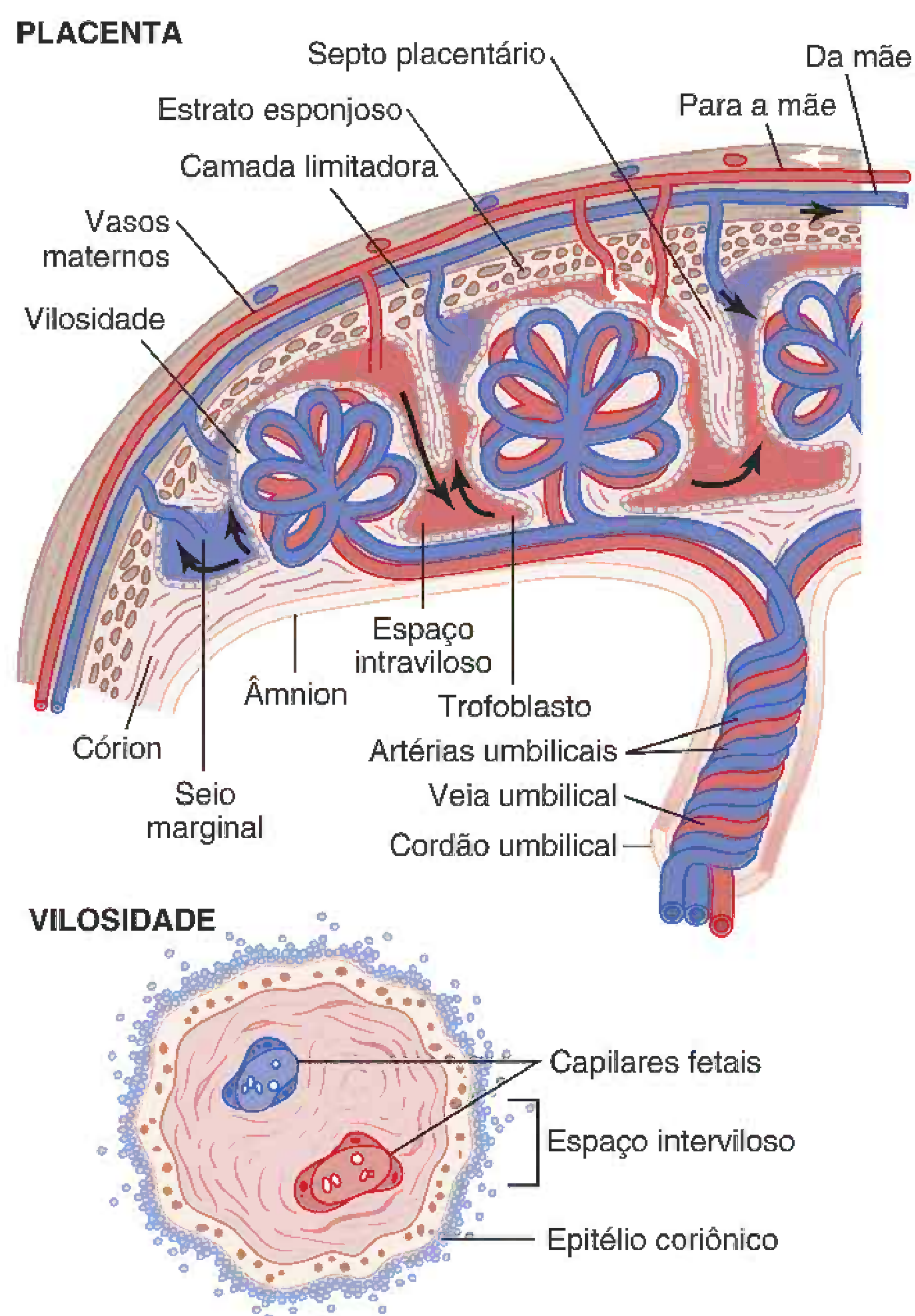



**Figura 82-5** *Acima*, Organização da placenta materna. *Abaixo*, Relação do sangue fetal nos capilares das vilosidades com o sangue materno nos espaços intervilosos. (Modificada de Gray H, Goss CM: Anatomy of the Human Body, 25th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948; e de Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)

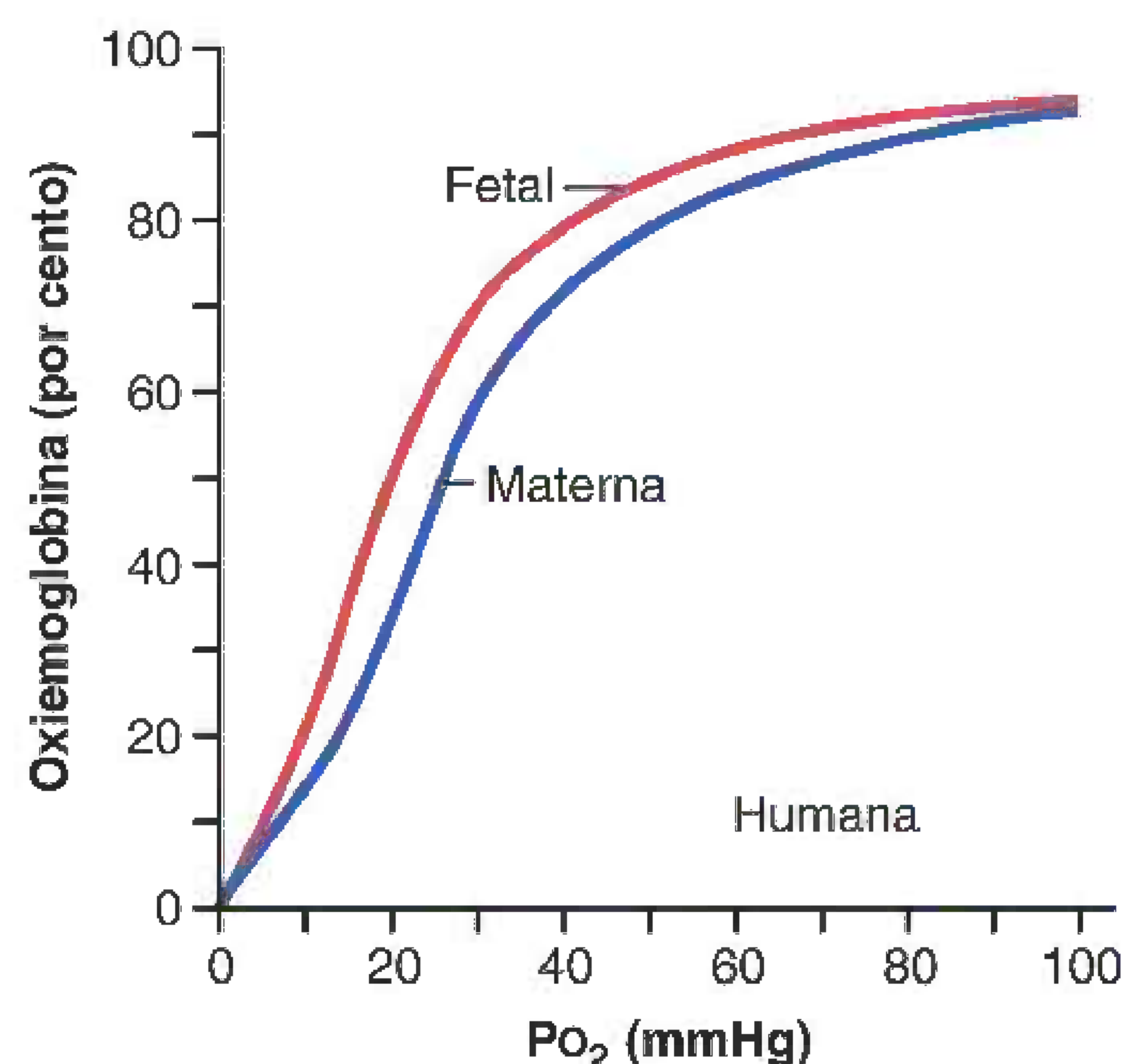



**Figura 82-6** Curvas de dissociação oxigênio-hemoglobina do sangue materno e fetal, mostrando que o sangue fetal pode carregar quantidade maior de oxigênio do que consegue o sangue materno em determinada $Po_2$ sanguínea. (Dados de Metcalfe J, Moll W, Bartels H: Gas exchange across the placenta. Fed Proc 23:775, 1964.)

seja, a hemoglobina consegue carregar mais oxigênio em nível de $Pco_2$ baixo do que consegue em nível de $Pco_2$ alto. O sangue fetal que entra na placenta carrega grande quantidade de dióxido de carbono, mas grande parte desse dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno. A perda de dióxido de carbono torna o sangue fetal mais alcalino, enquanto a maior quantidade de dióxido de carbono no sangue materno o torna mais ácido.

Essas mudanças fazem a capacidade do sangue fetal que se combina com oxigênio aumentar, e a do sangue materno, diminuir. Isto força ainda mais a saída do oxigênio do sangue materno, ao mesmo tempo em que intensifica a captação de oxigênio pelo sangue fetal. Assim, o desvio Bohr opera em uma direção no sangue materno, e em outra direção no sangue fetal. Esses dois efeitos fazem com que o desvio Bohr seja duas vezes mais importante aqui do que a troca de oxigênio nos pulmões; portanto, chama-se *duplo efeito Bohr*.

Por meio desses três mecanismos, o feto é capaz de receber mais do que a quantidade de oxigênio adequada através da membrana placentária, a despeito do fato de o sangue fetal que deixa a placenta ter $Po_2$ de apenas 30 mmHg.

A *capacidade de difusão* total de oxigênio de toda a placenta a termo é de aproximadamente 1,2 mililitro de oxigênio por minuto por milímetro de mercúrio de diferença de pressão de oxigênio pela membrana. Ainda é maior do que a difusão pulmonar dos pulmões do recém-nascido.

**Difusão de Dióxido de Carbono através da Membrana Placentária.** O dióxido de carbono é formado continuamente nos tecidos do feto da mesma maneira que é formado nos tecidos maternos, e o único meio de excretar esse dióxido de carbono fetal é através da placenta para o sangue materno. A $Pco_2$ do sangue fetal é 2 a 3 mmHg maior que a do sangue materno. Esse pequeno gradiente pressórico do dióxido de carbono pela membrana é mais do que suficiente para permitir a difusão adequada do dióxido de carbono, porque a solubilidade extrema do dióxido de carbono na membrana placentária permite que ele se difunda cerca de 20 vezes mais rápido que o oxigênio.

**Difusão de Nutrientes através da Membrana Placentária.** Outros substratos metabólicos necessários ao feto se difundem no sangue fetal da mesma maneira que o oxigênio. Por exemplo, nos últimos estágios da gravidez, o feto usa mais glicose que todo o corpo da mãe. Para fornecer esse alto nível de glicose, as células trofoblásticas que revestem as vilosidades placentárias proporcionam *difusão facilitada* de glicose através da membrana placentária, ou seja, a glicose é transportada por moléculas transportadoras nas células trofoblásticas da membrana. Ainda assim, o nível de glicose no sangue fetal é 20% a 30% menor que no sangue materno.

Devido à alta solubilidade dos ácidos graxos nas membranas celulares, eles também se difundem do sangue materno para o sangue fetal, porém mais lentamente do que a glicose, de modo que a glicose é usada mais facilmente pelo feto para sua nutrição. Além disso, substâncias como corpos cetônicos e íons potássio, sódio e cloreto se difundem com relativa facilidade do sangue materno para o sangue fetal.

**Excreção de Resíduos através da Membrana Placentária.** Da mesma maneira que o dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno, outros produtos excretórios formados no feto também se difundem através da membrana placentária para o sangue materno, e então são excretados em conjunto com os produtos excretórios da mãe. Eles incluem especialmente os produtos *nitrogenados não proteicos* como *ureia, ácido úrico* e *creatinina*. O nível de ureia no sangue fetal é apenas ligeiramente maior que o do sangue materno porque a ureia se difunde através da membrana placentária, com grande facilidade. Entretanto, a creatinina, que não se difunde tão facilmente, tem concentração no sangue fetal consideravelmente maior que no sangue materno. Portanto, a excreção do feto depende, principalmente, senão de forma total, dos gradientes de difusão pela membrana placentária e sua permeabilidade. Como há concentrações mais elevadas de produtos excretórios no sangue fetal do que no sangue materno, ocorre difusão contínua dessas substâncias do sangue fetal para o materno.

## Fatores Hormonais na Gravidez

Na gravidez, a placenta forma quantidade especialmente grande de *gonadotropina coriônica humana, estrogênios, progesterona* e *somatomamotropina coriônica humana*, e as três primeiras, e provavelmente também a quarta, são essenciais à gravidez normal.

### Gonadotropina Coriônica Humana Causa Persistência do Corpo Lúteo e Evita a Menstruação

A menstruação normalmente ocorre em mulher não grávida cerca de 14 dias depois da ovulação, época em que grande parte do endométrio uterino se descamou da parede uterina e foi expelido para fora do útero. Se isso ocorresse após a implantação do ovo, a gravidez seria terminada. Entretanto, isso é evitado pela secreção de gonadotropina coriônica humana pelos tecidos embrionários em desenvolvimento do modo seguinte.

Simultaneamente ao desenvolvimento das células trofoblásticas do ovo recém-fertilizado, o hormônio *gonadotropina coriônica humana* é secretado pelas células trofoblásticas sinciciais para os líquidos maternos, como mostrado na Figura 82-7. A secreção desse hormônio pode ser medida no sangue pela primeira vez, 8 a 9 dias após a ovulação, pouco depois do blastocisto se implantar no endométrio. Em seguida, a secreção aumenta rapidamente, atingindo nível máximo em torno de 10 a 12 semanas de gestação e diminuindo novamente a valor baixo, em torno de 16 a 20 semanas de gestação, continuando nesse nível elevado pelo restante da gravidez.

seja, a hemoglobina consegue carregar mais oxigênio em nível de $Pco_2$ baixo do que consegue em nível de $Pco_2$ alto. O sangue fetal que entra na placenta carrega grande quantidade de dióxido de carbono, mas grande parte desse dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno. A perda de dióxido de carbono torna o sangue fetal mais alcalino, enquanto a maior quantidade de dióxido de carbono no sangue materno o torna mais ácido.

Essas mudanças fazem a capacidade do sangue fetal que se combina com oxigênio aumentar, e a do sangue materno, diminuir. Isto força ainda mais a saída do oxigênio do sangue materno, ao mesmo tempo em que intensifica a captação de oxigênio pelo sangue fetal. Assim, o desvio Bohr opera em uma direção no sangue materno, e em outra direção no sangue fetal. Esses dois efeitos fazem com que o desvio Bohr seja duas vezes mais importante aqui do que a troca de oxigênio nos pulmões; portanto, chama-se *duplo efeito Bohr*.

Por meio desses três mecanismos, o feto é capaz de receber mais do que a quantidade de oxigênio adequada através da membrana placentária, a despeito do fato de o sangue fetal que deixa a placenta ter $Po_2$ de apenas 30 mmHg.

A *capacidade de difusão* total de oxigênio de toda a placenta a termo é de aproximadamente 1,2 mililitro de oxigênio por minuto por milímetro de mercúrio de diferença de pressão de oxigênio pela membrana. Ainda é maior do que a difusão pulmonar dos pulmões do recém-nascido.

**Difusão de Dióxido de Carbono através da Membrana Placentária.** O dióxido de carbono é formado continuamente nos tecidos do feto da mesma maneira que é formado nos tecidos maternos, e o único meio de excretar esse dióxido de carbono fetal é através da placenta para o sangue materno. A $Pco_2$ do sangue fetal é 2 a 3 mmHg maior que a do sangue materno. Esse pequeno gradiente pressórico do dióxido de carbono pela membrana é mais do que suficiente para permitir a difusão adequada do dióxido de carbono, porque a solubilidade extrema do dióxido de carbono na membrana placentária permite que ele se difunda cerca de 20 vezes mais rápido que o oxigênio.

**Difusão de Nutrientes através da Membrana Placentária.** Outros substratos metabólicos necessários ao feto se difundem no sangue fetal da mesma maneira que o oxigênio. Por exemplo, nos últimos estágios da gravidez, o feto usa mais glicose que todo o corpo da mãe. Para fornecer esse alto nível de glicose, as células trofoblásticas que revestem as vilosidades placentárias proporcionam *difusão facilitada* de glicose através da membrana placentária, ou seja, a glicose é transportada por moléculas transportadoras nas células trofoblásticas da membrana. Ainda assim, o nível de glicose no sangue fetal é 20% a 30% menor que no sangue materno.

Devido à alta solubilidade dos ácidos graxos nas membranas celulares, eles também se difundem do sangue materno para o sangue fetal, porém mais lentamente do que a glicose, de modo que a glicose é usada mais facilmente pelo feto para sua nutrição. Além disso, substâncias como corpos cetônicos e íons potássio, sódio e cloreto se difundem com relativa facilidade do sangue materno para o sangue fetal.

**Excreção de Resíduos através da Membrana Placentária.** Da mesma maneira que o dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno, outros produtos excretórios formados no feto também se difundem através da membrana placentária para o sangue materno, e então são excretados em conjunto com os produtos excretórios da mãe. Eles incluem especialmente os produtos *nitrogenados não proteicos* como *ureia, ácido úrico* e *creatinina*. O nível de ureia no sangue fetal é apenas ligeiramente maior que o do sangue materno porque a ureia se difunde através da membrana placentária, com grande facilidade. Entretanto, a creatinina, que não se difunde tão facilmente, tem concentração no sangue fetal consideravelmente maior que no sangue materno. Portanto, a excreção do feto depende, principalmente, senão de forma total, dos gradientes de difusão pela membrana placentária e sua permeabilidade. Como há concentrações mais elevadas de produtos excretórios no sangue fetal do que no sangue materno, ocorre difusão contínua dessas substâncias do sangue fetal para o materno.

## Fatores Hormonais na Gravidez

Na gravidez, a placenta forma quantidade especialmente grande de *gonadotropina coriônica humana, estrogênios, progesterona* e *somatomamotropina coriônica humana*, e as três primeiras, e provavelmente também a quarta, são essenciais à gravidez normal.

### Gonadotropina Coriônica Humana Causa Persistência do Corpo Lúteo e Evita a Menstruação

A menstruação normalmente ocorre em mulher não grávida cerca de 14 dias depois da ovulação, época em que grande parte do endométrio uterino se descamou da parede uterina e foi expelido para fora do útero. Se isso ocorresse após a implantação do ovo, a gravidez seria terminada. Entretanto, isso é evitado pela secreção de gonadotropina coriônica humana pelos tecidos embrionários em desenvolvimento do modo seguinte.

Simultaneamente ao desenvolvimento das células trofoblásticas do ovo recém-fertilizado, o hormônio *gonadotropina coriônica humana* é secretado pelas células trofoblásticas sinciciais para os líquidos maternos, como mostrado na Figura 82-7. A secreção desse hormônio pode ser medida no sangue pela primeira vez, 8 a 9 dias após a ovulação, pouco depois do blastocisto se implantar no endométrio. Em seguida, a secreção aumenta rapidamente, atingindo nível máximo em torno de 10 a 12 semanas de gestação e diminuindo novamente a valor baixo, em torno de 16 a 20 semanas de gestação, continuando nesse nível elevado pelo restante da gravidez.

seja, a hemoglobina consegue carregar mais oxigênio em nível de $Pco_2$ baixo do que consegue em nível de $Pco_2$ alto. O sangue fetal que entra na placenta carrega grande quantidade de dióxido de carbono, mas grande parte desse dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno. A perda de dióxido de carbono torna o sangue fetal mais alcalino, enquanto a maior quantidade de dióxido de carbono no sangue materno o torna mais ácido.

Essas mudanças fazem a capacidade do sangue fetal que se combina com oxigênio aumentar, e a do sangue materno, diminuir. Isto força ainda mais a saída do oxigênio do sangue materno, ao mesmo tempo em que intensifica a captação de oxigênio pelo sangue fetal. Assim, o desvio Bohr opera em uma direção no sangue materno, e em outra direção no sangue fetal. Esses dois efeitos fazem com que o desvio Bohr seja duas vezes mais importante aqui do que a troca de oxigênio nos pulmões; portanto, chama-se *duplo efeito Bohr*.

Por meio desses três mecanismos, o feto é capaz de receber mais do que a quantidade de oxigênio adequada através da membrana placentária, a despeito do fato de o sangue fetal que deixa a placenta ter $Po_2$ de apenas 30 mmHg.

A *capacidade de difusão* total de oxigênio de toda a placenta a termo é de aproximadamente 1,2 mililitro de oxigênio por minuto por milímetro de mercúrio de diferença de pressão de oxigênio pela membrana. Ainda é maior do que a difusão pulmonar dos pulmões do recém-nascido.

**Difusão de Dióxido de Carbono através da Membrana Placentária.** O dióxido de carbono é formado continuamente nos tecidos do feto da mesma maneira que é formado nos tecidos maternos, e o único meio de excretar esse dióxido de carbono fetal é através da placenta para o sangue materno. A $Pco_2$ do sangue fetal é 2 a 3 mmHg maior que a do sangue materno. Esse pequeno gradiente pressórico do dióxido de carbono pela membrana é mais do que suficiente para permitir a difusão adequada do dióxido de carbono, porque a solubilidade extrema do dióxido de carbono na membrana placentária permite que ele se difunda cerca de 20 vezes mais rápido que o oxigênio.

**Difusão de Nutrientes através da Membrana Placentária.** Outros substratos metabólicos necessários ao feto se difundem no sangue fetal da mesma maneira que o oxigênio. Por exemplo, nos últimos estágios da gravidez, o feto usa mais glicose que todo o corpo da mãe. Para fornecer esse alto nível de glicose, as células trofoblásticas que revestem as vilosidades placentárias proporcionam *difusão facilitada* de glicose através da membrana placentária, ou seja, a glicose é transportada por moléculas transportadoras nas células trofoblásticas da membrana. Ainda assim, o nível de glicose no sangue fetal é 20% a 30% menor que no sangue materno.

Devido à alta solubilidade dos ácidos graxos nas membranas celulares, eles também se difundem do sangue materno para o sangue fetal, porém mais lentamente do que a glicose, de modo que a glicose é usada mais facilmente pelo feto para sua nutrição. Além disso, substâncias como corpos cetônicos e íons potássio, sódio e cloreto se difundem com relativa facilidade do sangue materno para o sangue fetal.

**Excreção de Resíduos através da Membrana Placentária.** Da mesma maneira que o dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno, outros produtos excretórios formados no feto também se difundem através da membrana placentária para o sangue materno, e então são excretados em conjunto com os produtos excretórios da mãe. Eles incluem especialmente os produtos *nitrogenados não proteicos* como *ureia, ácido úrico* e *creatinina*. O nível de ureia no sangue fetal é apenas ligeiramente maior que o do sangue materno porque a ureia se difunde através da membrana placentária, com grande facilidade. Entretanto, a creatinina, que não se difunde tão facilmente, tem concentração no sangue fetal consideravelmente maior que no sangue materno. Portanto, a excreção do feto depende, principalmente, senão de forma total, dos gradientes de difusão pela membrana placentária e sua permeabilidade. Como há concentrações mais elevadas de produtos excretórios no sangue fetal do que no sangue materno, ocorre difusão contínua dessas substâncias do sangue fetal para o materno.

## Fatores Hormonais na Gravidez

Na gravidez, a placenta forma quantidade especialmente grande de *gonadotropina coriônica humana, estrogênios, progesterona* e *somatomamotropina coriônica humana,* e as três primeiras, e provavelmente também a quarta, são essenciais à gravidez normal.

### Gonadotropina Coriônica Humana Causa Persistência do Corpo Lúteo e Evita a Menstruação

A menstruação normalmente ocorre em mulher não grávida cerca de 14 dias depois da ovulação, época em que grande parte do endométrio uterino se descamou da parede uterina e foi expelido para fora do útero. Se isso ocorresse após a implantação do ovo, a gravidez seria terminada. Entretanto, isso é evitado pela secreção de gonadotropina coriônica humana pelos tecidos embrionários em desenvolvimento do modo seguinte.

Simultaneamente ao desenvolvimento das células trofoblásticas do ovo recém-fertilizado, o hormônio *gonadotropina coriônica humana* é secretado pelas células trofoblásticas sinciciais para os líquidos maternos, como mostrado na Figura 82-7. A secreção desse hormônio pode ser medida no sangue pela primeira vez, 8 a 9 dias após a ovulação, pouco depois do blastocisto se implantar no endométrio. Em seguida, a secreção aumenta rapidamente, atingindo nível máximo em torno de 10 a 12 semanas de gestação e diminuindo novamente a valor baixo, em torno de 16 a 20 semanas de gestação, continuando nesse nível elevado pelo restante da gravidez.

pelo menos parcialmente por efeito tireotrópico da *gonadotropina coriônica humana*, secretada pela placenta e por pequenas quantidades do hormônio específico estimulante da tireoide, a *tireotropina coriônica humana*, também secretada pela placenta.

**Secreção pelas Glândulas Paratireoides Aumentada.** As glândulas paratireoides maternas geralmente aumentam durante a gravidez, o que é especialmente verdadeiro se a mãe estiver sob dieta deficiente em cálcio. O aumento dessas glândulas causa absorção de cálcio dos ossos maternos, mantendo assim a concentração normal de íons cálcio no líquido extracelular materno, mesmo quando o feto remove cálcio para ossificar seus próprios ossos. Essa secreção do hormônio paratireóideo é ainda mais intensificada durante a lactação após o nascimento do bebê, porque o bebê em crescimento requer mais cálcio do que o feto.

**Secreção de "Relaxina" pelos Ovários e pela Placenta.** Outra substância além dos estrogênios e da progesterona, o hormônio denominado *relaxina* é secretado pelo corpo lúteo do ovário e pelos tecidos placentários. Sua secreção aumenta por efeito estimulador da gonadotropina coriônica humana, ao mesmo tempo em que o corpo lúteo e a placenta secretam grande quantidade de estrogênios e progesterona.

A relaxina é polipeptídeo de 48 aminoácidos com peso molecular aproximado de 9.000. Esse hormônio quando injetado causa relaxamento dos ligamentos da sínfise pubiana em cobaias e ratos em estro. Seu efeito é fraco ou possivelmente até mesmo ausente na gestante. Em vez disso, esse papel provavelmente é desempenhado basicamente pelos estrogênios, que também causam relaxamento dos ligamentos pélvicos. Também já se afirmou que a relaxina amolece o colo uterino da gestante no momento do parto.

## Resposta do Corpo Materno à Gravidez

A mais aparente dentre as diversas reações da mãe ao feto e ao excesso de hormônios da gravidez é o aumento de tamanho dos vários órgãos sexuais. Por exemplo, o útero aumenta de aproximadamente 50 gramas para 1.100 gramas, e as mamas quase dobram de tamanho. Ao mesmo tempo, a vagina aumenta e o introito se expande mais. Além disso, os diversos hormônios podem causar mudanças acentuadas na aparência da gestante, às vezes resultando no desenvolvimento de edema, acne e traços masculinos ou acromegálicos.

### O Ganho de Peso na Gestante

Em média, a gestante engorda durante a gravidez cerca de 11 a 15 kg, e grande parte deste ganho de peso ocorre durante os últimos dois trimestres. Deste montante, cerca de 3,5 kg são do feto e 2 kg do líquido amniótico da placenta e das membranas fetais. O útero aumenta cerca de 1,3 kg e as mamas outro 1 kg, ainda restando aumento médio de peso de 3,4 a 7,8 kg. Cerca de 2 kg são líquido extra no sangue e no líquido extracelular, e geralmente os 1,3 a 5,6 kg restantes são acúmulo de gordura. O líquido extra é eliminado na urina durante os primeiros dias após o parto, ou seja, depois da perda dos hormônios retentores de líquido da placenta.

Durante a gravidez, a mulher normalmente sente mais vontade de comer, em parte como consequência da remoção de substratos alimentares do sangue materno pelo feto e em parte devido a fatores hormonais. Sem o controle pré-natal apropriado da dieta, o ganho de peso da mulher pode ser tão grande quanto 34 kg, em vez dos usuais 11 a 15 kg.

### O Metabolismo durante a Gravidez

Como consequência da maior secreção de muitos hormônios durante a gravidez, incluindo a tiroxina, hormônios adrenocorticais e hormônios sexuais, o metabolismo basal da gestante aumenta por cerca de 15% durante a última metade da gravidez. Por conseguinte, frequentemente ela tem sensações de calor excessivo. Além disso, devido à carga extra que ela está carregando, precisa despender mais energia do que o normal na atividade muscular.

### Nutrição durante a Gravidez

Sem dúvida, o maior crescimento do feto ocorre durante o último trimestre de gestação; seu peso quase duplica durante os últimos 2 meses da gestação. Comumente, a mãe não absorve proteínas, cálcio, fosfatos e ferro suficientes pela dieta, durante os últimos meses de gestação para suprir essas necessidades extras do feto. Entretanto, antecipando essas necessidades extras, o corpo da mãe já armazenou essas substâncias — parte na placenta, mas a maioria nos depósitos normais da mulher.

Se os elementos nutricionais apropriados não estiverem presentes na dieta da gestante, pode ocorrer série de deficiências maternas, especialmente de cálcio, fosfatos, ferro e vitaminas. Por exemplo, o feto precisa de cerca de 375 miligramas de ferro para formar seu sangue, e a mãe precisa de outros 600 miligramas para formar seu próprio sangue extra. A reserva normal de ferro não ligado à hemoglobina na mulher, no início da gravidez, geralmente fica em torno de 100 miligramas e quase nunca acima de 700 miligramas. Por isso, sem ferro suficiente na dieta, a gestante muitas vezes desenvolve *anemia hipocrômica*. Além disso, é particularmente importante que ela receba vitamina D porque, embora a quantidade total de cálcio usada pelo feto seja pequena, o cálcio normalmente é mal absorvido pelo trato gastrointestinal materno, sem vitamina D. Por fim, pouco antes de o bebê nascer, geralmente acrescenta-se vitamina K à dieta materna, de maneira que o bebê tenha protrombina suficiente para evitar hemorragia, particularmente hemorragia cerebral causada pelo processo do parto.

### Mudanças no Sistema Circulatório Materno durante a Gravidez

**O Fluxo de Sangue Através da Placenta e Débito Cardíaco Materno Aumentam Durante a Gravidez.** Cerca de 625 mililitros de sangue fluem através da circulação materna da placenta a cada minuto, durante o último mês de gravidez. Isto, mais o aumento geral do metabolismo materno, aumenta o débito cardíaco materno por 30% a 40% acima do normal na 27ª semana de gestação; então, por razões inexplicadas, o débito cardíaco diminui até pouco acima do normal durante as últimas 8 semanas de gravidez, independente do elevado fluxo sanguíneo uterino.

**Volume de Sangue Materno Aumenta Durante a Gravidez.** O volume de sangue materno pouco antes do termo é cerca de 30% acima do normal. Esse aumento ocorre principalmente durante a última metade da gravidez, como mostrado pela curva da Figura 82-8. A causa desse aumento de volume,

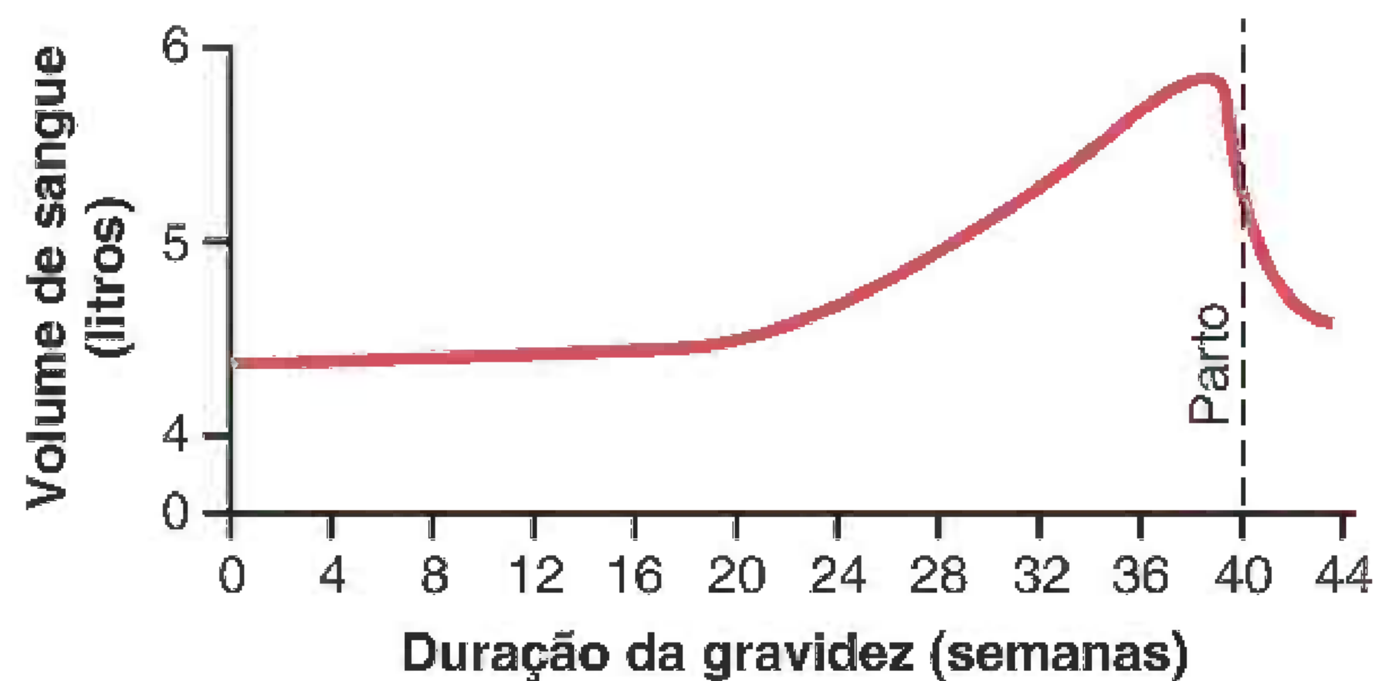



**Figura 82-8** Efeito da gravidez no aumento do volume de sangue materno.

provavelmente é devido, pelo menos em parte, à aldosterona e aos estrogênios que aumentam muito durante a gravidez e à maior retenção de líquido pelos rins. Além disso, a medula óssea fica cada vez mais ativa, e produz hemácias extras circulantes no excesso de volume de líquido. Portanto, na época do nascimento do bebê, a mãe tem cerca de 1 a 2 litros de sangue extra no seu sistema circulatório. Cerca de apenas um quarto desse montante é normalmente perdido através do sangramento, durante o trabalho de parto do bebê, sendo assim fator de segurança considerável para a mãe.

### Respiração Materna Aumenta durante a Gravidez

Devido ao aumento do metabolismo basal da gestante e por causa do aumento de tamanho da mãe, a quantidade total de oxigênio usado pela mãe pouco antes do nascimento do bebê é aproximadamente 20% acima do normal e quantidade proporcional de dióxido de carbono é formada. Esses efeitos fazem com que a ventilação-minuto da mãe aumente. Acredita-se também que os altos níveis de progesterona durante a gravidez aumentem a ventilação-minuto ainda mais, já que a progesterona aumenta a sensibilidade do centro respiratório ao dióxido de carbono. O resultado efetivo é o aumento da ventilação-minuto de cerca de 50%, e queda na $P_{CO_2}$ arterial de vários milímetros de mercúrio, abaixo do que seria em mulher não grávida. Simultaneamente, o útero em crescimento pressiona os conteúdos abdominais para cima, fazendo pressão ascendente contra o diafragma; assim, a excursão total do diafragma diminui. Consequentemente, a frequência respiratória aumenta para manter a ventilação extra.

### Função Renal Materna durante a Gravidez

A formação de urina na gestante geralmente é maior devido ao aumento da ingestão de líquido e a maior carga de produtos excretórios. Mas além disso várias alterações especiais ocorrem na função renal.

Primeiro, a capacidade reabsortiva dos túbulos renais de sódio, cloreto e água, aumenta por até 50% em decorrência do aumento da produção de sal e água que retêm hormônios, especialmente hormônios esteroides pela placenta e pelo córtex adrenal.

Em segundo lugar, a filtração glomerular e de fluxo sanguíneo renal aumentam por até 50% durante a gravidez normal devido à vasodilatação renal. Embora os mecanismos que causem essa vasodilatação renal na gravidez ainda não sejam claros, alguns estudos sugerem que os níveis elevados de óxido nítrico ou do hormônio ovariano relaxina podem contribuir para essas alterações. A filtração glomerular aumentada provavelmente ocorre, pelo menos em parte, como compensação por maior reabsorção tubular de sal e água. Assim, a gestante *normal* acumula, em geral, apenas 2,2 kg de água e sal extras.

### Líquido Amniótico e sua Formação

Normalmente, o volume de líquido amniótico (o líquido dentro do útero no qual o feto flutua) fica entre 500 mililitros e 1 litro, mas pode ser de até poucos milímetros ou vários litros. Estudos com isótopos sobre a formação do líquido amniótico mostram que, em média, a água no líquido amniótico é substituída a cada 3 horas, e os eletrólitos sódio e potássio são repostos em média uma vez a cada 15 horas. Grande porção do líquido deriva da excreção renal do feto. Da mesma maneira, determinada quantidade de absorção ocorre através do trato gastrointestinal e dos pulmões do feto. Entretanto, mesmo depois da morte intrauterina do feto, ainda se observa a presença de renovação do líquido amniótico, indicando que parte do líquido é formada e absorvida diretamente através das membranas amnióticas.

### Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia

Cerca de 5% de todas as gestantes apresentam rápido aumento da pressão arterial em níveis hipertensivos durante os últimos meses de gravidez. Isso também está associado à perda de grande quantidade de proteína na urina. Essa condição é denominada *pré-eclâmpsia* ou *toxemia gravídica*, e se caracteriza por retenção excessiva de sal e água pelos rins maternos e pelo ganho de peso e desenvolvimento de edema e hipertensão na mãe. Além disso, ocorre comprometimento da função do endotélio vascular, ocorrendo espasmo arterial em muitas partes do organismo materno, mais particularmente nos rins, no cérebro e no fígado. Tanto o fluxo sanguíneo renal quanto a filtração glomerular são menores, exatamente em oposição às mudanças que ocorrem nas gestantes normais. Esses efeitos renais incluem ainda espessamento dos tufos glomerulares, contendo depósito proteico nas membranas basais.

Várias tentativas já foram feitas para provar que a pré-eclâmpsia é causada pela secreção excessiva de hormônios placentários ou adrenais, mas ainda não há provas de base hormonal. Outra teoria é que a pré-eclâmpsia resulta de algum tipo de autoimunidade ou alergia na mulher causada pela presença do feto. Em apoio a tal hipótese, os sintomas agudos normalmente desaparecem poucos dias depois do nascimento do bebê.

Há ainda evidências de que a pré-eclâmpsia seja desencadeada por *aporte insuficiente de sangue à placenta*, resultando na liberação pela placenta de substâncias que causam disfunção difusa do endotélio vascular materno. Durante o desenvolvimento placentário normal, os trofoblastos invadem as arteríolas do endométrio uterino e remodelam inteiramente as arteríolas maternas, em grandes vasos sanguíneos com baixa resistência ao fluxo de sangue. Em pacientes com pré-eclâmpsia, as arteríolas maternas não apresentam essas alterações adaptativas por razões que ainda não estão claras, e não ocorre aporte de sangue suficiente à placenta. Isso, por sua vez, faz com que a placenta libere diversas substâncias que entram na circulação materna e comprometem a função endotelial vascular, causam menor fluxo de sangue aos rins, excesso de retenção de sal e água, e aumento da pressão sanguínea.

Muito embora os fatores que ligam o menor aporte sanguíneo placentário à disfunção do endotélio materno ainda sejam incertos, alguns estudos experimentais sugerem papel para os níveis elevados de *citocinas inflamatórias* como o *fator α de necrose tumoral e a interleucina-6*. Os fatores placentários que impedem a angiogênese (crescimento de vasos sanguíneos), também têm mostrado contribuição no aumento de citocinas inflamatórias e pré-eclâmpsia. Por exemplo, as proteínas antiangiogênicas *tirosinocinase relacionadas a fms solúvel 1* (s-Flt-1) e *endoglina solúvel* estão aumentadas no sangue de mulheres com pré-eclâmpsia. Essas substâncias são liberadas pela placenta para a circulação maternal em resposta à isquemia e hipoxia da placenta. A endoglina solúvel e as s-Flt-1 têm efeitos múltiplos que podem comprometer a função do endotélio vascular maternal e resultam em hipertensão, proteinúria, e as outras manifestações sistêmicas da pré-eclâmpsia. Porém, o papel preciso de vários fatores liberados pela placenta isquêmica que causam as múltiplas anormalidades nas mulheres com pré-eclâmpsia ainda é incerto.

*Eclâmpsia* é um grau extremo de pré-eclâmpsia, caracterizada por espasmo vascular por todo o corpo; convulsões clônicas na mãe, às vezes seguidas por coma; grande redução do débito renal; disfunção hepática; geralmente hipertensão grave; e toxemia generalizada. Geralmente ocorre pouco antes do nascimento do bebê. Sem tratamento, grande porcentagem de gestantes eclâmpticas falece. Entretanto, com o uso imediato e adequado de agentes vasodilatadores de ação rápida para reduzir a pressão arterial aos níveis normais, seguida pela interrupção imediata da gravidez — por cesariana, se necessário — a mortalidade, mesmo em gestantes eclâmpticas, foi reduzida a 1% ou menos.

## Parto

### Aumento da Excitabilidade Uterina Próximo ao Termo

*Parto* significa o nascimento do bebê. Ao final da gravidez, o útero fica progressivamente mais excitável, até que finalmente desenvolve contrações rítmicas tão fortes que o bebê é expelido. Não se sabe a causa exata do aumento da atividade uterina, mas pelo menos duas categorias principais de eventos levam às contrações intensas responsáveis pelo parto: (1) mudanças hormonais progressivas que aumentam a excitabilidade da musculatura uterina e (2) mudanças mecânicas progressivas.

### Fatores Hormonais Que Aumentam a Contratilidade Uterina

**Maior Proporção de Estrogênios em Relação à Progesterona.** A progesterona inibe a contratilidade uterina durante a gravidez, ajudando assim a evitar a expulsão do feto. Por sua vez, os estrogênios têm tendência definida para aumentar o grau de contratilidade uterina, em parte porque aumentam o número de junções comunicantes entre as células do músculo liso uterino adjacentes, mas também devido a outros efeitos pouco entendidos ainda. Tanto a progesterona quanto o estrogênio são secretados em quantidade progressivamente maior durante grande parte da gravidez, mas a partir do sétimo mês a secreção de estrogênio continua a aumentar, enquanto a de progesterona permanece constante ou até mesmo diminui um pouco. Por isso, já se postulou que a *produção estrogênio-progesterona* aumenta o suficiente até o final da gravidez para ser pelo menos parcialmente responsável pelo aumento da contratilidade uterina.

**Ocitocina Causa Contração do Útero.** A ocitocina é hormônio secretado pela neuro-hipófise que especificamente causa contrações uterinas (Cap. 75). Existem quatro razões para acreditarmos que a ocitocina seria importante para aumentar a contratilidade do útero próximo ao termo: (1) a musculatura uterina aumenta seus receptores de ocitocina e portanto aumenta sua sensibilidade a determinada dose de ocitocina durante os últimos meses de gravidez. (2) A secreção de ocitocina pela neuro-hipófise é consideravelmente maior no momento do parto. (3) Muito embora animais hipofisectomizados ainda consigam ter seus filhotes a termo, o trabalho de parto é prolongado. (4) Experimentos em animais indicam que a irritação ou a dilatação do colo uterino, como ocorre durante o trabalho de parto, pode causar reflexo neurogênico através dos núcleos paraventricular e supraóptico que faz com que a hipófise posterior (a neuro-hipófise) aumente sua secreção de ocitocina.

**Efeitos de Hormônios Fetais sobre o Útero.** A hipófise do feto secreta grande quantidade de ocitocina, o que teria um papel na excitação uterina. Além disso, as glândulas adrenais do feto secretam grande quantidade de cortisol, outro possível estimulante uterino. E mais, as membranas fetais liberam prostaglandinas em concentrações elevadas, no momento do trabalho de parto, que também podem aumentar a intensidade das contrações uterinas.

### Fatores Mecânicos Que Aumentam a Contratilidade Uterina

**Distensão da Musculatura Uterina.** A simples distensão de órgãos de musculatura lisa geralmente aumenta sua contratilidade. Ademais, a distensão intermitente como ocorre repetidamente no útero, por causa dos movimentos fetais, pode também provocar a contração dos músculos lisos. Observe particularmente que os gêmeos nascem em média *19 dias* antes de um só bebê, o que enfatiza a importância da distensão mecânica em provocar contrações uterinas.

**Distensão ou Irritação do Colo Uterino.** Há razões para acreditarmos que a distensão ou a irritação do colo uterino seja particularmente importante para provocar contrações uterinas. Por exemplo, o obstetra muitas vezes induz o trabalho de parto rompendo as membranas, de maneira que a cabeça do bebê distenda o colo uterino mais efetivamente que o usual, ou irritando-o de outras formas.

Não se sabe o mecanismo pelo qual a irritação cervical excita o corpo uterino. Já se sugeriu que a distensão ou irritação de terminais sensoriais no colo uterino provoque

contrações uterinas reflexas; no entanto, as contrações poderiam ser resultantes da pura e simples transmissão miogênica de sinais do colo ao corpo uterino.

### O Início do Trabalho de Parto — Um Mecanismo de *Feedback* Positivo para o Seu Desencadeamento

Durante grande parte da gravidez, o útero sofre episódios periódicos de contrações rítmicas fracas e lentas denominadas *contrações de Braxton Hicks*. Essas contrações ficam progressivamente mais fortes ao final da gravidez; então mudam subitamente, em questão de horas, e ficam excepcionalmente fortes, começando a distender o colo uterino e posteriormente forçando o bebê através do canal de parto, levando assim ao parto. Esse processo é denominado *trabalho de parto* e as contrações fortes que resultam na parturição final são denominadas *contrações do trabalho de parto*.

Não sabemos o que muda subitamente a ritmicidade lenta e fraca do útero para as contrações fortes do trabalho de parto. Entretanto, com base na experiência com outros tipos de sistemas de controle fisiológico, propôs-se teoria para explicar o início do trabalho de parto. A teoria do *feedback positivo* sugere que a distensão do colo uterino pela cabeça do feto fica finalmente tão grande que provoca forte reflexo no aumento da contratilildade do corpo uterino. Isso empurra o bebê para frente, o que distende mais o colo e desencadeia mais *feedback* positivo ao corpo uterino. Assim, o processo se repete até o bebê ser expelido. Essa teoria está ilustrada na Figura 82-9 e as observações que a corroboram são as que se seguem.

Em primeiro lugar, as contrações do trabalho de parto obedecem a todos os princípios de *feedback* positivo, ou seja, quando a força da contração uterina ultrapassa certo valor crítico, cada contração leva a contrações subsequentes que vão se tornando cada vez mais fortes, até atingir o efeito máximo. Voltando à discussão do Capítulo 1 a respeito do *feedback* positivo nos sistemas de controle, é possível vermos que se trata da natureza precisa de todos os mecanismos de *feedback* positivo quando o ganho do *feedback* ultrapassa o valor crítico.

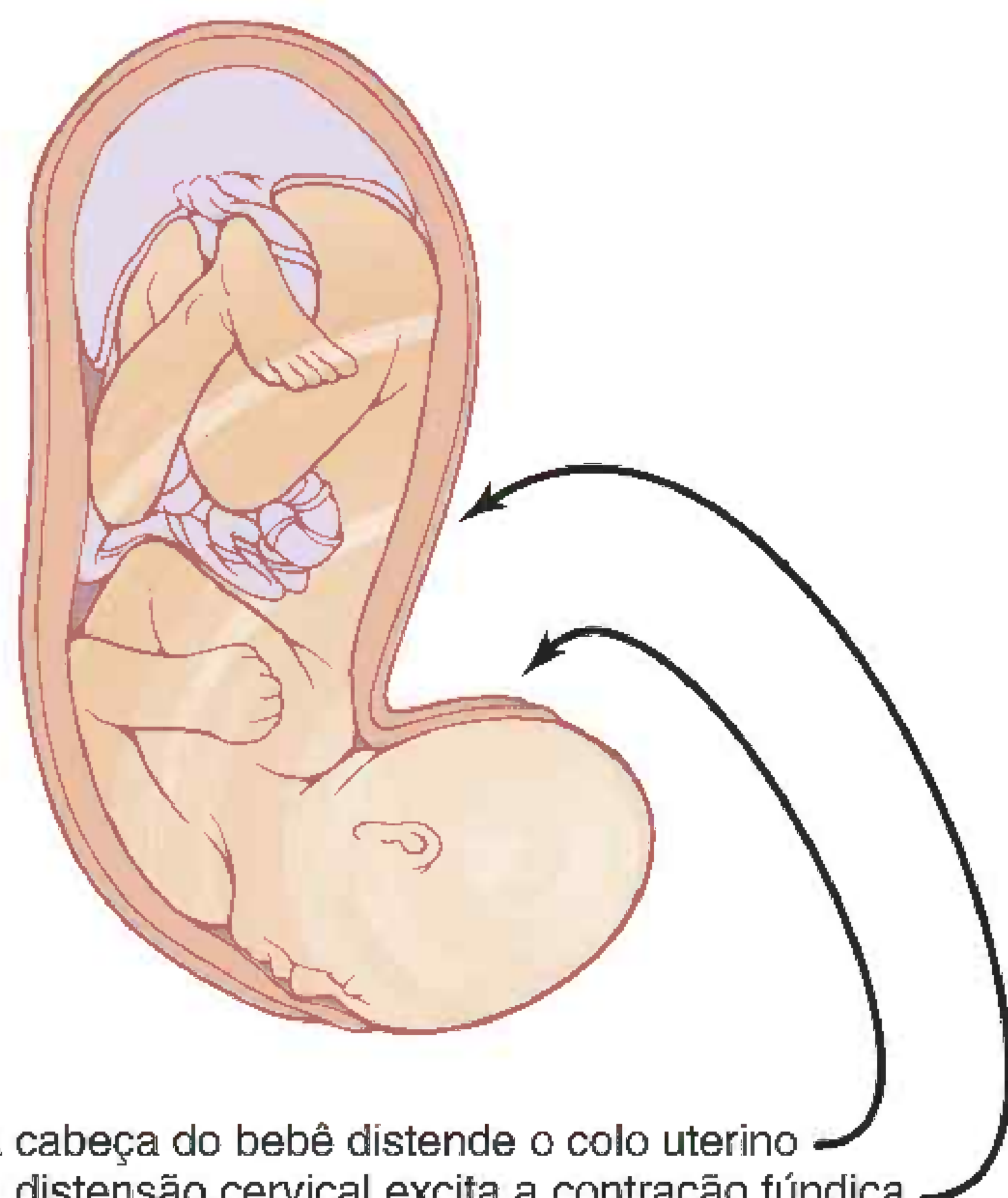



**Figura 82-9** Teoria do desencadeamento de contrações intensamente fortes durante o trabalho de parto.

Em segundo lugar, dois conhecidos tipos de *feedback* positivo aumentam as contrações uterinas durante o trabalho de parto: (1) a distensão do colo uterino faz com que todo o corpo do útero se contraia, e tal contração distende o colo ainda mais, devido à força da cabeça do bebê para baixo. (2) A distensão cervical também faz com que a hipófise secrete ocitocina, que é outro meio de aumentar a contratilidade uterina.

Resumindo, podemos assumir que múltiplos fatores aumentam a contratilidade do útero ao final da gravidez. Por fim, uma contração uterina fica forte o bastante para irritar o útero especialmente no colo, o que aumenta a contratilidade uterina ainda mais devido ao *feedback* positivo, resultando em segunda contração uterina mais forte que a primeira, uma terceira mais forte que a segunda, e assim por diante. Quando essas contrações se tornam fortes o bastante para causar esse tipo de *feedback* com cada contração sucessiva mais forte que a precedente, o processo chega ao fim — tudo *porque o feedback positivo desencadeia círculo vicioso quando o ganho do processo de* feedback *ultrapassa certo nível crítico*.

Poderíamos questionar a respeito dos muitos casos de trabalho de parto falso, nos quais as contrações ficam cada vez mais fortes e depois diminuem e desaparecem. Lembre-se de que para um círculo virtuoso prosseguir, *cada* novo ciclo devido ao processo de *feedback* positivo deve ser mais forte que o precedente. Se em algum momento, depois de iniciado o trabalho de parto, as contrações não conseguirem reexcitar o útero suficientemente, o *feedback* positivo poderia entrar em declínio retrógrado, e as contrações do trabalho de parto desapareceriam.

### Contrações Musculares Abdominais durante o Trabalho de Parto

Quando as contrações uterinas se tornam fortes durante o trabalho de parto, sinais de dor originam-se tanto do útero quanto do canal de parto. Esses sinais, além de causarem sofrimento, provocam reflexos neurogênicos na medula espinal para os músculos abdominais, causando contrações intensas desses músculos. As contrações abdominais acrescentam muito à força que causa a expulsão do bebê.

**Mecanismos de Parto**

As contrações uterinas durante o trabalho de parto começam basicamente no topo do fundo uterino e se espalham para baixo por todo o corpo uterino. Além disso, a intensidade da contração é grande no topo e no corpo uterino,

mas fraca no segmento inferior do útero adjacente ao colo. Portanto, cada contração uterina tende a forçar o bebê para baixo na direção do colo uterino.

No início do trabalho de parto, as contrações ocorrem apenas a cada 30 minutos. À medida que o trabalho de parto progride, as contrações finalmente surgem com tanta frequência quanto uma vez a cada 1 a 3 minutos, e sua intensidade aumenta bastante, com períodos muito breves de relaxamento entre elas. As contrações da musculatura uterina e abdominal combinadas durante a expulsão do bebê causam força descendente do feto equivalente a 12 kg durante cada contração forte.

Felizmente, essas contrações do trabalho de parto ocorrem intermitentemente, pois contrações fortes impedem ou às vezes até mesmo interrompem o fluxo sanguíneo através da placenta e poderiam causar o óbito do feto se fossem contínuas. Na verdade, o uso excessivo de diversos estimulantes uterinos, como a ocitocina, pode causar espasmo uterino em vez de contrações rítmicas e levar o feto ao óbito.

Em mais de 95% dos nascimentos, a cabeça é a primeira parte do bebê a ser expelida e, na maioria dos outros casos, as nádegas apresentam-se primeiro. Quando o bebê entra no canal de parto primeiro com as nádegas ou os pés, isso é chamado de apresentação *pélvica*.

A cabeça age como uma cunha que abre as estruturas do canal de parto enquanto o feto é forçado para baixo. A primeira grande obstrução à expulsão do feto é o próprio colo uterino. Ao final da gravidez, o colo se torna friável, permitindo que se distenda quando as contrações do trabalho de parto começam no útero. O chamado *primeiro estágio do trabalho de parto* é o período de dilatação cervical progressiva, que vai até a abertura cervical estar tão grande quanto a cabeça do feto. Esse estágio geralmente dura de 8 a 24 horas, na primeira gestação, mas muitas vezes apenas alguns minutos depois de várias gestações.

Quando o colo está totalmente dilatado, as membranas fetais geralmente se rompem e o líquido amniótico vaza abruptamente pela vagina. Em seguida, a cabeça do feto se move rapidamente para o canal de parto e, com a força descendente adicional, ele continua a forçar caminho através do canal até a expulsão final. Trata-se do *segundo estágio do trabalho de parto*, e pode durar tão pouco quanto 1 minuto depois de várias gestações até 30 minutos ou mais, na primeira gestação.

#### Separação e Expulsão da Placenta

Durante 10 a 45 minutos depois do nascimento do bebê, o útero continua a se contrair, diminuindo cada vez mais de tamanho, causando efeito de *cisalhamento* entre as paredes uterinas e placentárias, separando assim a placenta do seu local de implantação. A separação da placenta abre os sinusoides placentários e causa sangramento. A quantidade de sangue se limita em média a 350 mililitros pelo seguinte mecanismo: as fibras dos músculos lisos da musculatura uterina estão dispostas em grupos de oito ao redor dos vasos sanguíneos, onde estes atravessam a parede uterina. Portanto, a contração do útero depois da expulsão do bebê contrai os vasos que antes proviam sangue à placenta. Além disso, acredita-se que prostaglandinas vasoconstritoras, formadas no local de separação placentária, causem mais espasmo nos vasos sanguíneos.

#### Dores do Trabalho de Parto

A cada contração uterina, a mãe sente uma dor considerável. A cólica no início do trabalho de parto provavelmente se deve, em grande parte, à hipoxia do músculo uterino decorrente da compressão dos vasos sanguíneos no útero. Essa dor não é sentida quando os *nervos hipogástricos* sensoriais viscerais, que carregam as fibras sensoriais viscerais que saem do útero, tiverem sido seccionados.

Entretanto, durante o segundo estágio do trabalho de parto, quando o feto está sendo expelido através do canal de parto, dor muito mais forte é causada pela distensão cervical, distensão perineal e distensão ou ruptura de estruturas no próprio canal vaginal. Esta dor é conduzida à medula espinal e ao cérebro da mãe por nervos somáticos, em vez de por nervos sensoriais viscerais.

#### Involução do Útero depois do Parto

Durante as primeiras 4 a 5 semanas depois do parto, o útero involui. Seu peso fica menor que a metade do peso imediatamente após o parto, dentro de 1 semana e em 4 semanas, se a mãe amamentar, o útero torna-se tão pequeno quanto era antes da gravidez. Este efeito da lactação resulta da supressão da secreção de gonadotropina hipofisária e dos hormônios ovarianos durante os primeiros meses de lactação, conforme discutiremos adiante. Durante a involução inicial do útero, o local placentário na superfície endometrial sofre autólise, causando uma excreção vaginal conhecida como "lóquia", que primeiro é de natureza sanguinolenta e depois serosa, mantendo-se por cerca de 10 dias no total. Depois desse tempo, a superfície endometrial é reepitalizada e pronta mais uma vez para a vida sexual normal não gravídica.

## Lactação

### Desenvolvimento das Mamas

As mamas, ilustradas na Figura 82-10, começam a se desenvolver na puberdade. Esse desenvolvimento é estimulado pelos estrogênios do ciclo sexual feminino mensal; os estrogênios estimulam o crescimento da parte *glandular das mamas* além do depósito de gordura que dá massa às mamas. Além disso, ocorre crescimento bem mais intenso durante o estado de altos níveis de estrogênio da gravidez, e só então o tecido glandular fica inteiramente desenvolvido para a produção de leite.

**Estrogênios Estimulam o Crescimento do Sistema de Ductos das Mamas.** Durante toda a gravidez, a grande quantidade de estrogênios secretada pela placenta faz com que o sistema de ductos das mamas cresça e se ramifique. Simultaneamente, o estroma das mamas aumenta em quantidade, e grande quantidade de gordura é depositada no estroma.

Quatro outros hormônios são igualmente importantes para o crescimento do sistema de ductos: *hormônio do crescimento*, *prolactina*, os *glicocorticoides adrenais* e a *insulina*. Sabe-se que cada um deles tem pelo menos algum papel no metabolismo das proteínas, o que presumivelmente explica sua função no desenvolvimento das mamas.

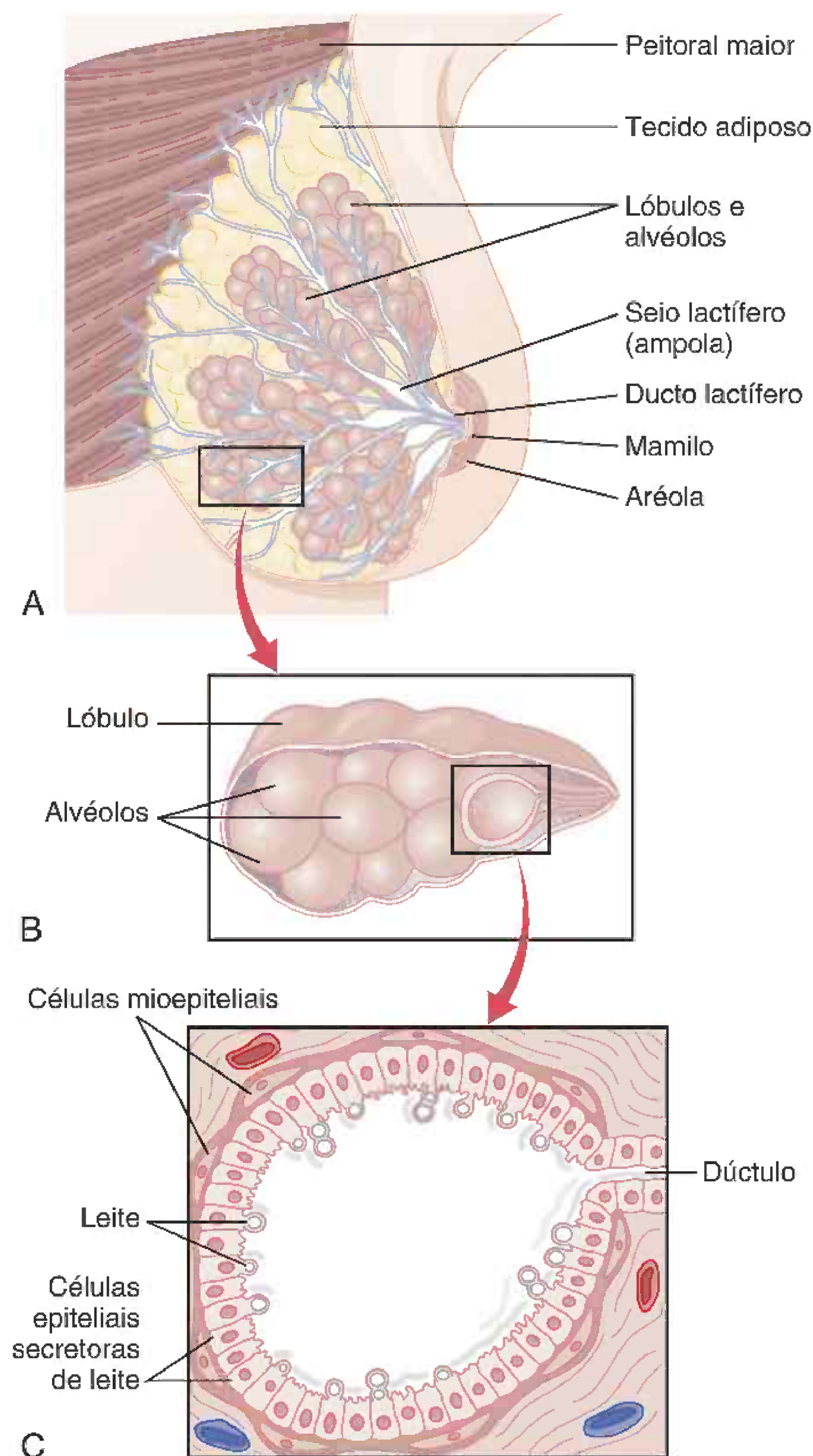



**Figura 82-10** A mama e seus lóbulos, alvéolos e ductos lactíferos secretórios (ductos de leite) que constituem sua glândula mamária (*A*). As ampliações mostram um lóbulo (*B*) e células secretoras de leite de um alvéolo (*C*).

**Progesterona É Necessária para o Desenvolvimento Total do Sistema Lóbulo-Alveolar.** O desenvolvimento final das mamas em órgãos secretores de leite também requer *progesterona*. Quando o sistema de ductos estiver desenvolvido, a progesterona — agindo sinergicamente com o estrogênio, bem como com os outros hormônios mencionados — causará o crescimento adicional dos lóbulos mamários, com multiplicação dos alvéolos e desenvolvimento de características secretórias nas células dos alvéolos. Essas mudanças são análogas aos efeitos secretórios da progesterona no endométrio uterino durante a última metade do ciclo menstrual feminino.

## Prolactina Promove a Lactação

Embora o estrogênio e a progesterona sejam essenciais ao desenvolvimento físico das mamas durante a gravidez, efeito especial de ambos esses hormônios é inibir a *verdadeira secreção de leite*. Por outro lado, o hormônio *prolactina* tem o efeito exatamente oposto sobre a secreção de leite, promovendo-a. Esse hormônio é secretado pela hipófise anterior materna, e sua concentração no sangue da mãe aumenta uniformemente a partir da quinta semana de gravidez até o nascimento do bebê, época em que já aumentou por 10 a 20 vezes do nível normal não grávido. Esse nível elevado de prolactina no final da gravidez é mostrado na Figura 82-11.

Além disso, a placenta secreta grande quantidade de *somatomamotropina coriônica humana* que provavelmente tem propriedades lactogênicas, apoiando assim a prolactina da hipófise materna durante a gravidez. Mesmo assim, devido aos efeitos supressivos do estrogênio e da progesterona, não mais do que uns poucos mililitros de líquido são secretados a cada dia até após o nascimento do bebê. O líquido secretado durante os últimos dias antes e nos primeiros dias após o parto é denominado *colostro*, que contém essencialmente as mesmas concentrações de proteínas e lactose do leite, mas quase nenhuma gordura e sua taxa máxima de produção é cerca de 1/100 da taxa subsequente de produção de leite.

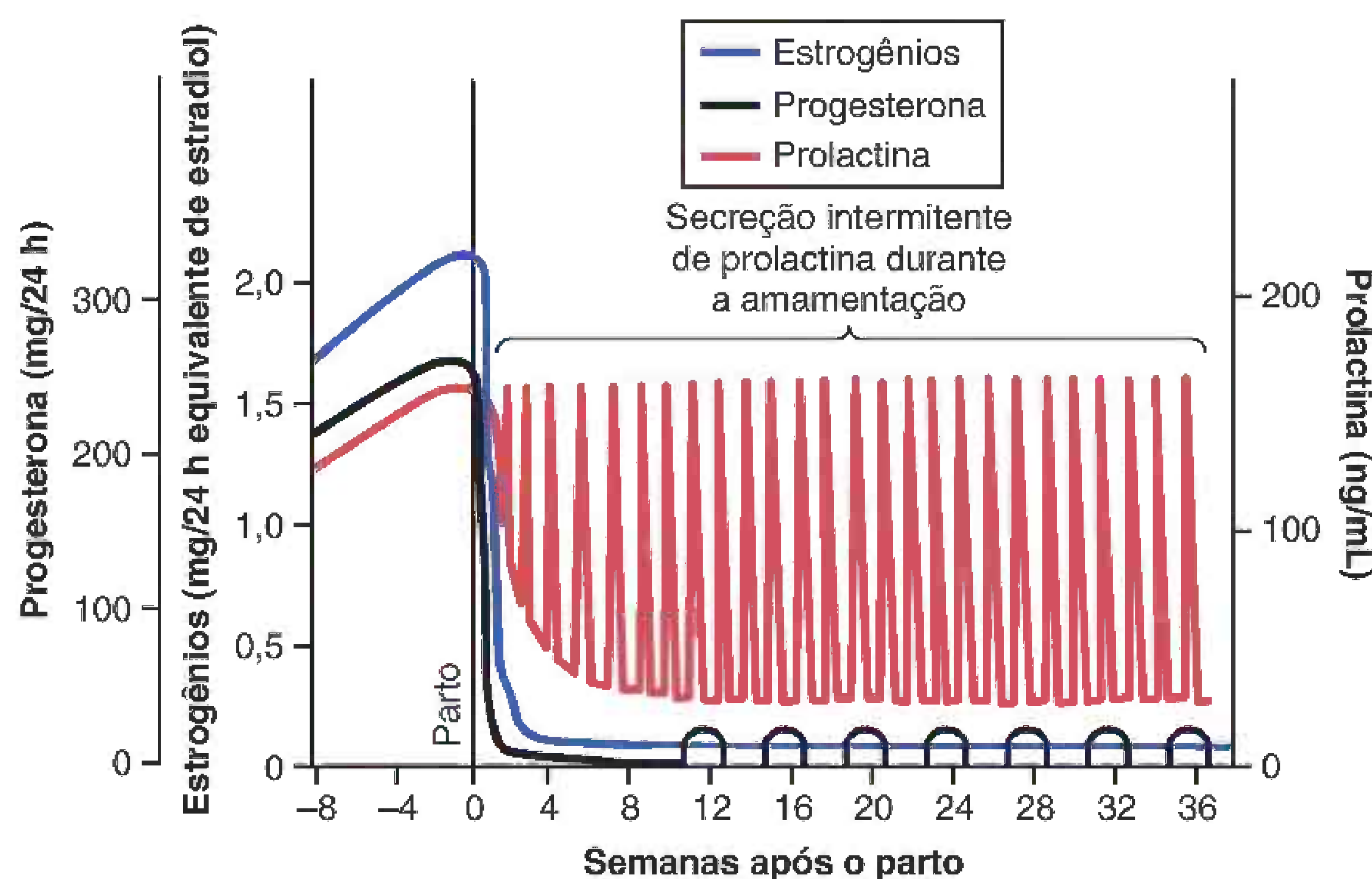



**Figura 82-11** Variação da secreção de estrogênios, progesterona e prolactina durante 8 semanas antes do parto e 36 semanas depois. Observe especialmente a queda na secreção de prolactina aos níveis basais, poucas semanas depois do parto, mas também os períodos intermitentes de secreção acentuada de prolactina (cerca de 1 hora por vez) durante e depois dos períodos de amamentação.

Imediatamente depois que o bebê nasce, a perda súbita tanto da secreção de estrogênio quanto da progesterona da placenta permite que o efeito lactogênico da prolactina da hipófise materna assuma seu papel natural de promotora da lactação, e durante os próximos 1 a 7 dias as mamas começam a secretar quantidades copiosas de leite em vez de colostro. Essa secreção de leite requer secreção de suporte adequada da maioria dos outros hormônios maternos também, porém os mais importantes são o *hormônio do crescimento*, *cortisol*, *paratormônio* e *insulina*. Esses hormônios são necessários para fornecer aminoácidos, ácidos graxos, glicose e cálcio fundamentais para a formação do leite.

Depois do nascimento do bebê, o *nível basal* da secreção de prolactina retorna aos níveis não grávidos durante algumas semanas, conforme mostrado na Figura 82-11. Entretanto, cada vez que a mãe amamenta o bebê, sinais neurais dos mamilos para o hipotálamo causam um pico de 10 a 20 vezes da secreção de prolactina, que dura aproximadamente 1 hora, o que também é mostrado na Figura 82-11. Esta prolactina age nas mamas maternas, mantendo as glândulas mamárias secretando leite nos alvéolos para os períodos de amamentação subsequentes. Se o pico de prolactina estiver ausente ou for bloqueado em decorrência de dano hipotalâmico ou hipofisário, ou se a amamentação não prosseguir, as mamas perdem a capacidade de produzir leite dentro de mais ou menos 1 semana. Entretanto, a produção de leite pode se manter por vários anos se a criança continuar a sugar, embora a formação de leite normalmente diminua consideravelmente depois de 7 a 9 meses.

**Hipotálamo Secreta o Hormônio Inibitório Prolactina.** O hipotálamo tem papel essencial no controle da secreção de prolactina, como na maioria de todos os outros hormônios hipofisários anteriores. Entretanto, esse controle é diferente em um aspecto: o hipotálamo essencialmente *estimula* a produção de todos os outros hormônios, mas efetivamente *inibe* a produção de prolactina. Consequentemente, o comprometimento do hipotálamo ou o bloqueio do sistema porta hipotalâmico-hipofisário geralmente aumentam a secreção de prolactina, enquanto deprimem a secreção dos outros hormônios hipofisários anteriores.

Por isso, acredita-se que a secreção pela hipófise anterior de prolactina seja controlada totalmente, ou quase totalmente, por fator inibidor formado no hipotálamo e transportado pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário à hipófise anterior. Este fator é denominado *hormônio inibidor de prolactina*. Ele é quase certamente o mesmo que a catecolamina *dopamina*, conhecida por ser secretada pelos núcleos arqueados do hipotálamo e que pode diminuir a secreção de prolactina por até 10 vezes.

**Supressão dos Ciclos Ovarianos Femininos na Nutriz Por Muitos Meses Após o Parto.** Na maioria das nutrizes, o ciclo ovariano (e a ovulação) não retorna até umas poucas semanas depois de ela parar de amamentar. A razão disso parece ser que os mesmos sinais neurais das mamas para o hipotálamo que causam a secreção de prolactina durante o ato de sugar — seja devido aos próprios sinais nervosos ou devido a efeito subsequente de mais prolactina —, inibem a secreção do hormônio liberador da gonadotropina pelo hipotálamo. Isto, por sua vez, suprime a formação dos hormônios gonadotrópicos hipofisários — hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulate. Entretanto, após vários meses de lactação em algumas mulheres, especialmente naquelas que amamentam seus bebês apenas parte do tempo, a hipófise começa a secretar hormônios gonadotrópicos o suficiente para restabelecer o ciclo sexual mensal, muito embora a amamentação continue.

### Processo de Ejeção (ou "Descida") na Secreção de Leite — A Função da Ocitocina

O leite é secretado de maneira contínua nos alvéolos das mamas, mas não flui facilmente dos alvéolos para o sistema de ductos e portanto não vaza continuamente pelos mamilos. Em vez disso, o leite precisa ser *ejetado* dos alvéolos para os ductos, antes de o bebê poder obtê-lo. Isso é causado por reflexo neurogênico e hormonal combinado, que envolve o hormônio hipofisário posterior *ocitocina* da seguinte maneira.

Quando o bebê suga, ele não recebe quase nenhum leite durante mais ou menos 30 segundos. Primeiro é preciso que impulsos sensoriais sejam transmitidos através dos nervos somáticos dos mamilos para a medula espinal da mãe e então para o seu hipotálamo, onde desencadeiam sinais neurais que promovem a secreção de *ocitocina*, ao mesmo tempo em que causam secreção de prolactina. A ocitocina é transportada no sangue para as mamas, onde faz com que as *células mioepiteliais* (que circundam as paredes externas nos alvéolos) se contraiam, transportando assim o leite dos alvéolos para os ductos sob pressão de +10 a 20 mmHg. Em seguida, a sucção do bebê fica efetiva em remover o leite. Assim, dentro de 30 segundos a 1 minuto depois que o bebê começa a sugar, o leite começa a fluir. Esse processo é denominado *ejeção* ou *descida do leite*.

O ato de sugar uma mama faz com que o leite flua não só naquela mama, mas também na oposta. É especialmente interessante que quando a mãe pensa no bebê ou o escuta chorar, muitas vezes isso proporciona sinal emocional suficiente para o hipotálamo causar a ejeção de leite.

**Inibição da Ejeção de Leite.** Problema particular na amamentação vem do fato de que diversos fatores psicogênicos ou até mesmo a estimulação generalizada do sistema nervoso simpático em todo o corpo materno possam inibir a secreção de ocitocina e, consequentemente, deprimir a ejeção de leite. Por essa razão, muitas mães devem ter um período de ajuste após o nascimento, sem transtornos para obter sucesso na amamentação de seus bebês.

## Composição do Leite e a Drenagem Metabólica na Mãe Causada Pela Lactação

A Tabela 82-1 enumera os componentes do leite humano e do leite de vaca. A concentração de lactose no leite humano é cerca de 50% maior que no leite de vaca, mas a concentração de proteína no leite de vaca é em geral duas a três vezes maior que no leite materno. Finalmente, apenas um terço de cinzas que contêm cálcio e outros minerais é encontrado no leite materno em comparação ao leite de vaca.

No auge da lactação na mulher, 1,5 litro de leite pode ser formado a cada dia (e até mais se a mulher tiver gêmeos). Com esse grau de lactação, grande quantidade de energia é drenada da mãe; aproximadamente 650 a 750 quilocalorias por litro (ou 19 a 27,15 quilocalorias por grama) são contidas no leite materno, apesar da composição e do teor calórico do leite dependerem da dieta da mãe e outros fatores como a dimensão dos seios. Grandes quantidades de substratos metabólicos são perdidas da mãe. Por exemplo, cerca de 50 gramas de gordura entram no leite todos os dias, e cerca de 100 gramas de lactose que precisa ser derivada da conversão da glicose materna. Além disso, 2 a 3 gramas de fosfato de cálcio podem ser perdidos por dia; a menos que a mãe beba grande quantidade de leite e tenha ingestão adequada de vitamina D, o débito de cálcio e fosfato pela nutriz geralmente será bem maior do que a ingestão dessas substâncias. Para suprir as necessidades de cálcio e fosfato, as glândulas paratireoides aumentam bastante, e os ossos são progressivamente descalcificados. A descalcificação óssea materna geralmente não representa grande problema durante a gravidez, mas pode tornar-se mais importante durante a lactação.

**Anticorpos e Outros Agentes Anti-infecciosos no Leite.** Não só o leite fornece ao recém-nascido os nutrientes adequados, como também proporciona uma proteção importante contra infecções. Por exemplo, vários tipos de *anticorpos* e outros agentes anti-infecciosos são secretados no leite em conjunto com outros nutrientes. Além disso, diversos tipos de leucócitos são secretados, incluindo *neutrófilos* e *macrófagos*, alguns dos quais são especialmente letais a bactérias que poderiam causar infecções mortais aos recém-nascidos. Particularmente importantes são anticorpos e macrófagos que destroem a bactéria *Escherichia coli*, que com frequência causa diarreia letal em recém-nascidos.

Quando o leite de vaca é usado para suprir nutrição ao bebê no lugar do leite materno, os agentes protetores no leite de vaca geralmente são de pouco valor porque normalmente são destruídos em questão de minutos no ambiente interno do ser humano.

**Tabela 82-1** Composição do Leite

| Componente | Leite Humano (%) | Leite de Vaca (%) |
|---|---|---|
| Água | 88,5 | 87,0 |
| Gordura | 3,3 | 3,5 |
| Lactose | 6,8 | 4,8 |
| Caseína | 0,9 | 2,7 |
| Lactalbumina e outras proteínas | 0,4 | 0,7 |
| Cinzas | 0,2 | 0,7 |

## Referências


Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA, et al: Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction. *News Physiol Sci* 16:282, 2001.

Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR: From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy, *J Physiol* 586:387, 2008.

Barnhart KT: Clinical practice. Ectopic pregnancy, *N Engl J Med* 361:379, 2009.

Ben-Jonathan N, Hnasko R: Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 22:724, 2001.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523, 2000.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81:629, 2001.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371:75, 2008.

Khalaf Y: ABC of subfertility: tubal subfertility. *BMJ* 327:610, 2003.

Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.

LaMarca HL, Rosen JM: Hormones and mammary cell fate—what will I become when I grow up? *Endocrinology* 149:4317, 2008.

Murphy VE, Smith R, Giles WB, et al: Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus, *Endocr Rev* 27:141, 2006.

Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy, *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.

Roberts JM, Gammill HS: Preeclampsia: recent insights, *Hypertension* 46:1243, 2005.

Shennan DB, Peaker M: Transport of milk constituents by the mammary gland, *Physiol Rev* 80:925, 2000.

Sherwood OD: Relaxin's physiological roles and other diverse actions, *Endocr Rev* 25:205, 2004.

Simhan HN, Caritis SN: Prevention of preterm delivery, *N Engl J Med* 357:477, 2–7.

Smith R: Parturition, *N Engl J Med* 356:271, 2007.

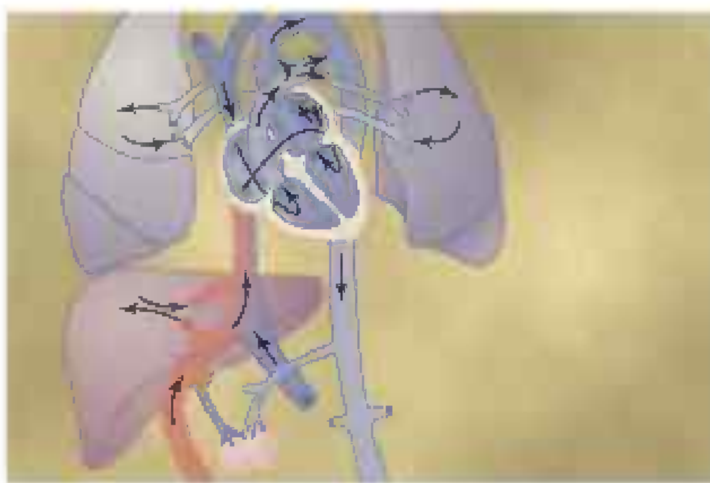
Wang A, Rana S, Karumanchi SA: Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis, *Physiology (Bethesda)* 24:147, 2009.

Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al: Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 134:2169, 2004.

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 83

# Fisiologia Fetal e Neonatal



Os cursos formais de obstetrícia e pediatria contêm discussão completa do desenvolvimento fetal, do funcionamento da criança imediatamente após o parto e do crescimento e desenvolvimento durante os primeiros anos de vida. Entretanto, muitos princípios fisiológicos são peculiares ao próprio lactente e este capítulo discute os mais importantes deles.

## Crescimento e Desenvolvimento Funcional do Feto

O desenvolvimento inicial da placenta e das membranas fetais ocorre bem mais rapidamente do que o desenvolvimento do feto. Na verdade, nas primeiras 2 a 3 semanas após a implantação do blastocisto, o feto permanece quase microscópico, mas a partir daí, conforme mostrado na Figura 83-1, o comprimento do feto aumenta proporcionalmente à idade. Em 12 semanas, o comprimento é de cerca de 10 centímetros; em 20 semanas, de 25 centímetros; e a termo (40 semanas), 53 centímetros. Na medida em que o peso do feto é quase proporcional ao cubo do comprimento, o peso aumenta quase na proporção do cubo da idade do feto.

Observe na Figura 83-1, que o peso permanece diminuto durante as primeiras 12 semanas e atinge 0,5 kg só após 23 semanas (5½ meses) de gestação. Em seguida, durante o último trimestre da gravidez, o feto ganha rapidamente peso, assim 2 meses antes de nascer, o peso é em média, 1,3 kg, 1 mês antes de nascer 2,0 kg e ao nascer 3 kg — o peso final pode variar entre 2,0 kg e 5 kg em bebês normais, com períodos gestacionais normais.

## Desenvolvimento dos Sistemas de Órgãos

Um mês depois da fertilização do óvulo, os diferentes órgãos do feto já começaram a desenvolver suas características mais gerais, e durante os 2 a 3 meses seguintes, a maior parte dos detalhes dos diferentes órgãos é estabelecida. Depois do quarto mês, os órgãos do feto são em geral iguais aos do recém-nascido. Entretanto, o desenvolvimento celular em cada órgão está longe de estar concluído e requer outros 5 meses de gravidez para que se desenvolvam completamente. Mesmo ao nascer, determinadas estruturas, em especial o sistema nervoso, os rins e o fígado, ainda não apresentam desenvolvimento completo, conforme discutiremos em mais detalhes adiante neste capítulo.

**Sistema Circulatório.** O coração humano começa a bater durante a quarta semana após a fertilização, contraindo-se com frequência de 65 batimentos/min que vai aumentando gradativamente, até cerca de 140 batimentos/min imediatamente antes de nascer.

**Formação das Células Sanguíneas.** As hemácias nucleadas começam a ser formadas no saco vitelino e nas camadas mesoteliais da placenta, em torno da terceira semana do desenvolvimento fetal, seguida 1 semana depois (em 4 a 5 semanas), pela formação de hemácias não nucleadas, pelo mesênquima fetal e também pelo endotélio dos vasos sanguíneos fetais. Então, em 6 semanas, o fígado começa a formar células sanguíneas e no terceiro mês o baço e outros tecidos linfoides do corpo também começam a formar células sanguíneas. Por fim, a partir do terceiro mês, a medula óssea gradativamente passa a ser a principal fonte de hemácias, bem como da maioria dos leucócitos, exceto pela produção contínua de linfócitos e plasmócitos pelo tecido linfoide.

**Sistema Respiratório.** A respiração não pode ocorrer durante a vida fetal, pois não existe ar para respirar na cavidade amniótica. Entretanto, tentativas de movimentos respiratórios começam a ocorrer ao final do primeiro trimestre de gravidez. Estímulos táteis e asfixia fetal causam particularmente essas tentativas de movimentos respiratórios.

Durante os últimos 3 a 4 meses de gravidez, os movimentos respiratórios do feto estão em sua maior parte inibidos por razões desconhecidas e os pulmões permanecem quase inteiramente vazios. A inibição da respiração durante os meses seguintes de vida fetal evita que os pulmões se encham de líquido e resíduos do mecônio excretado pelo trato gastrointestinal do feto no líquido amniótico. Além disso, pequenas quantidades de líquido são secretadas nos pulmões pelo epitélio alveolar até o momento do nascimento, mantendo assim apenas líquido limpo nos pulmões.

**Sistema Nervoso.** A maioria dos reflexos do feto, com participação da medula espinal e mesmo do tronco cerebral, está presente entre o terceiro e o quarto meses de gestação. Entretanto, as funções do sistema nervoso que envolvem o córtex cerebral ainda estão nas fases iniciais de desenvolvimento até mesmo à época do nascimento. Na verdade, a mielinização de alguns dos principais tratos do cérebro só se completa após cerca de 1 ano de vida pós-natal.

**Trato Gastrointestinal.** Na metade da gravidez, o feto começa a ingerir e absorver grandes quantidades de líquido

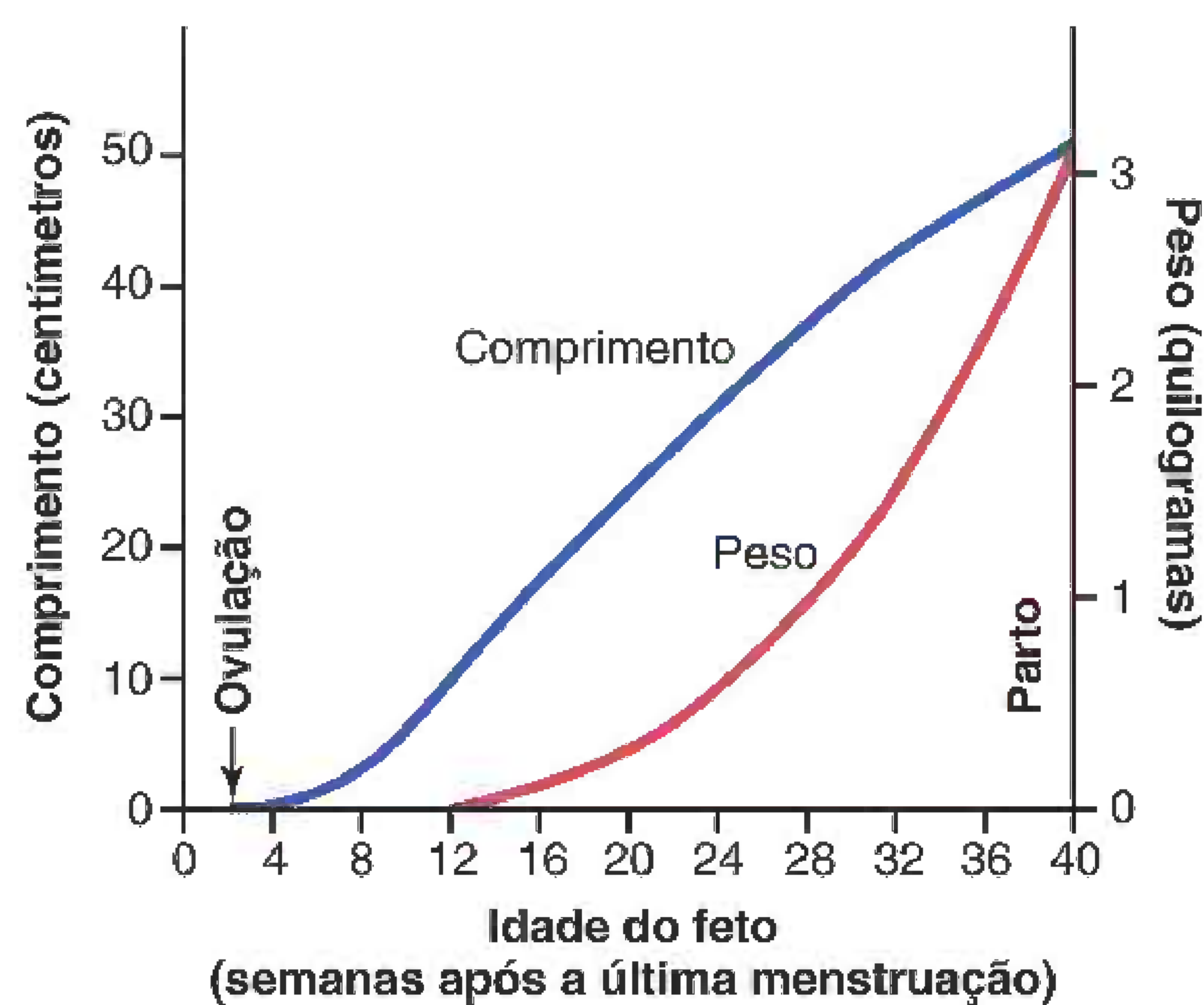



**Figura 83-1** Crescimento do feto.

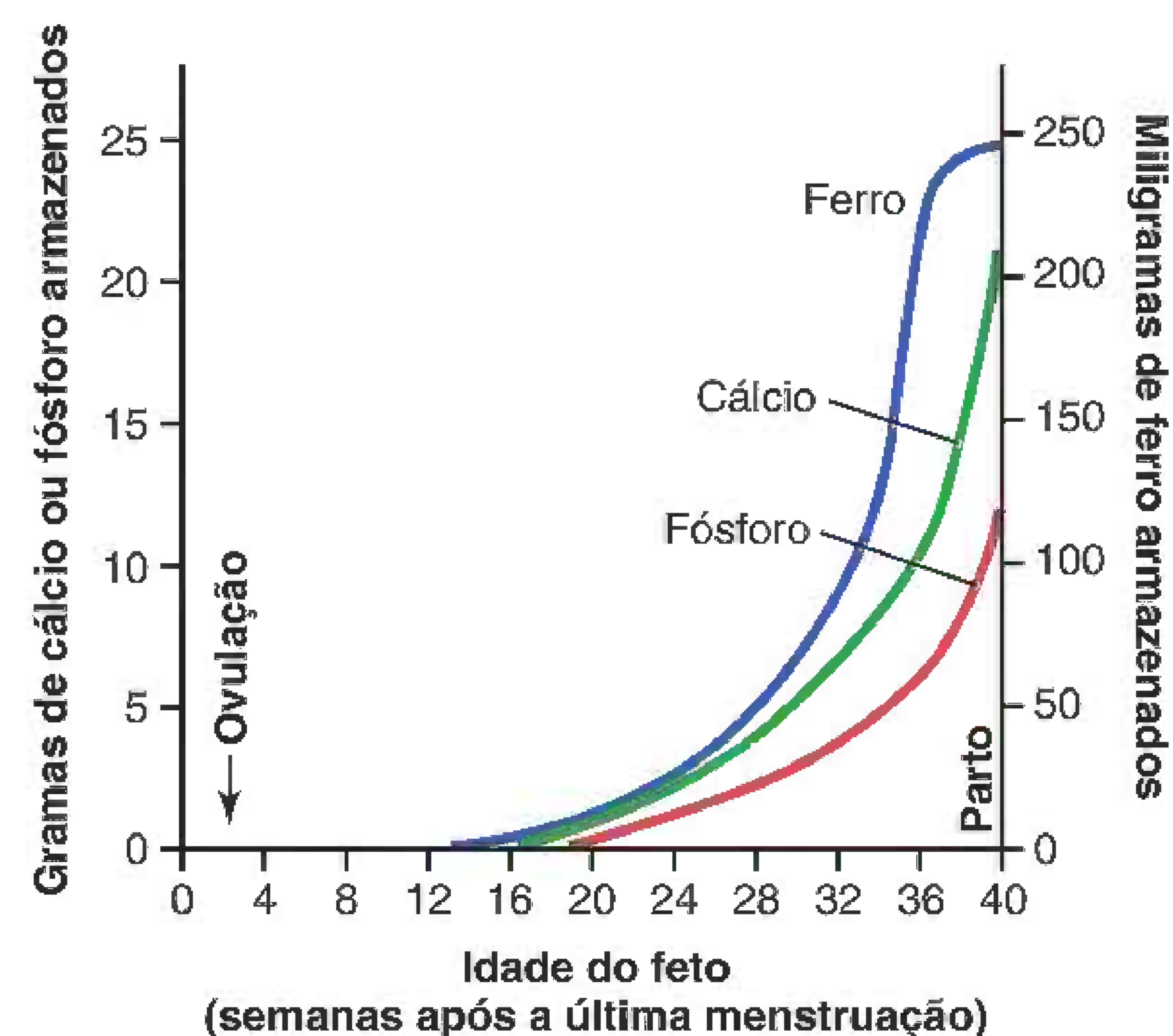



**Figura 83-2** Reservas de ferro, cálcio e fósforo no feto, em diferentes estágios da gestação.

amniótico e durante os últimos 2 a 3 meses a função gastrointestinal se aproxima à de recém-nascido normal. Nessa época, pequenas quantidades de *mecônio* são formadas continuamente no trato gastrointestinal e excretadas pelo ânus no líquido amniótico. O mecônio é composto em parte por resíduos de líquido amniótico deglutido e em parte por *muco*, células epiteliais e outros resíduos de produtos excretórios da mucosa e das glândulas gastrointestinais.

**Rins.** Os rins fetais começam a excretar urina durante o segundo trimestre da gravidez, e a urina fetal representa cerca de 70% a 80% do líquido amniótico. O desenvolvimento anormal dos rins ou o comprometimento grave da função renal no feto reduzem muito a formação de líquido amniótico (*oligoidrâmnio*) e pode levar ao óbito fetal.

Embora os rins fetais formem urina, os sistemas de controle renal que regulam o volume de líquido extracelular e os balanços de eletrólitos, especialmente o balanço acidobásico, são quase inexistentes no feto até o final da gravidez e só se desenvolvem inteiramente alguns meses após o nascimento.

**Metabolismo Fetal.** O feto usa principalmente glicose para obter energia, e tem grande capacidade de armazenar gordura e proteínas e grande parte da gordura é sintetizada da glicose em vez de ser absorvida diretamente do sangue materno. Além desses aspectos gerais, existem problemas especiais do metabolismo fetal em relação ao cálcio, fosfato, ferro e a algumas vitaminas.

**Metabolismo de Cálcio e Fosfato.** A Figura 83-2 mostra o acúmulo de cálcio e fosfato no feto, demonstrando que cerca de 22,5 gramas de cálcio e 13,5 gramas de fósforo se acumulam em média no feto durante a gestação. Cerca de metade desse montante se acumula durante as últimas 4 semanas de gestação, coincidindo com o período de rápida ossificação dos ossos fetais e com o período de ganho rápido de peso do feto.

Durante a fase inicial da vida fetal, os ossos se apresentam relativamente descalcificados, consistindo basicamente matriz cartilaginosa. Na verdade, imagens de raios X não mostram, via de regra, nenhuma ossificação até depois do quarto mês de gravidez.

Observe especialmente que as quantidades totais de cálcio e fosfato necessárias pelo feto durante a gestação, representam apenas cerca de 2% da quantidade dessa substância nos ossos maternos. Por conseguinte, é perda mínima da mãe e que aumenta consideravelmente após o nascimento, durante a lactação.

**Acúmulo de Ferro.** A Figura 83-2 mostra ainda que o ferro se acumula no feto ainda mais rapidamente que o cálcio e o fosfato. Grande parte do ferro está na forma de hemoglobina que começa a ser formada tão cedo quanto a terceira semana depois da fertilização do óvulo.

Pequenas quantidades de ferro se concentram no endométrio progestacional uterino materno, mesmo antes da implantação do óvulo; esse ferro é transferido ao embrião pelas células trofoblásticas e usado para formar as primeiras hemácias. Cerca de um terço do ferro no feto totalmente desenvolvido fica armazenado em condições normais no fígado. Esse ferro poderá então ser usado pelo recém-nascido, durante muitos meses após o nascimento, para formar mais hemoglobina.

**Utilização e Armazenamento de Vitaminas.** O feto precisa de vitaminas tanto quanto o adulto e em alguns casos precisa de mais. Em geral, as vitaminas funcionam da mesma maneira no feto que nos adultos, como discutido no Capítulo 71. Entretanto, as funções especiais de diversas vitaminas merecem comentários.

As vitaminas B, especialmente a vitamina $B_{12}$ e o ácido fólico, são necessárias à formação de hemácias e tecidos nervosos, bem como para o crescimento global do feto.

A vitamina C é necessária à formação adequada de substâncias intercelulares, especialmente a matriz óssea e as fibras dos tecidos conjuntivos.

A vitamina D é necessária para o desenvolvimento ósseo normal porém, ainda mais importante, a mãe precisa de vitamina D para absorver adequadamente cálcio de seu trato gastrointestinal. Se a mãe tiver essa vitamina suficiente em seus líquidos corporais, grande quantidade da vitamina também será armazenada pelo fígado do feto para ser usada pelo recém-nascido durante muitos meses depois do nascimento.

Embora os mecanismos de suas funções ainda não sejam totalmente claros, a vitamina E é necessária ao desenvolvimento do embrião inicial normal. Na ausência dessa vita-

mina, em animais de laboratório, o aborto espontâneo em geral ocorre em estágio inicial da gravidez.

A vitamina K é usada pelo fígado fetal na formação do Fator VII, protrombina e vários outros fatores de coagulação. Quando a vitamina K é insuficiente na mãe, o Fator VII e a protrombina ficam deficientes no feto e também na mãe. Na medida em que grande parte da vitamina K é formada por ação bacteriana no cólon materno, o recém-nascido não dispõe de fontes adequadas de vitamina K na primeira semana de vida até que a flora bacteriana colônica se estabeleça nele. Portanto, a reserva pré-natal no fígado fetal, de pelo menos pequena quantidade de vitamina K derivada da mãe, é útil para evitar hemorragia fetal, em particular hemorragia cerebral, quando a cabeça é traumatizada pelo esforço mecânico pelo canal de parto.

## Ajustes do Bebê à Vida Extrauterina

### O Início da Respiração

O efeito mais óbvio do nascimento no bebê é a perda da conexão placentária com a mãe e, portanto, a perda de seu meio de suporte metabólico. Um dos ajustes imediatos mais importantes necessários ao bebê é começar a respirar.

**A Causa da Respiração ao Nascimento.** Depois do parto normal de mãe não deprimida por anestésicos, a criança começa a respirar dentro de segundos e atinge ritmo respiratório normal em menos de 1 minuto após o nascimento. A prontidão com que o feto começa a respirar indica que a respiração é iniciada pela súbita exposição ao mundo exterior, provavelmente resultante de (1) estado levemente asfixiado, incidente ao processo do nascimento, mas também de (2) impulsos sensoriais que se originam na pele subitamente resfriada. Em bebê que não respire imediatamente, o corpo fica progressivamente mais hipóxico e hipercápnico, o que representa estímulo adicional ao centro respiratório e geralmente causa a respiração dentro de mais 1 minuto depois do nascimento.

**Retardo em Respirar ou Respiração Anormal ao Nascer — Risco de Hipoxia.** Se a mãe tiver sido deprimida por anestésico geral durante a expulsão no trabalho de parto, o que parcialmente anestesia também o feto, o surgimento da respiração pode demorar alguns minutos, demonstrando assim a importância de usar o mínimo de anestesia possível. Além disso, muitos bebês que tiveram trauma cefálico durante a expulsão, ou que foram submetidos a trabalho de parto muito prolongado, custam a respirar e às vezes até não respiram. Tal fato pode resultar de dois possíveis efeitos: primeiro, em alguns bebês, hemorragia intracraniana ou contusão cerebral causam síndrome de concussão, com grande depressão do centro respiratório. Em segundo lugar, e provavelmente muito mais importante, a hipoxia fetal prolongada durante a expulsão pode causar séria depressão do centro respiratório.

A hipoxia, com frequência, ocorre durante o parto devido a (1) compressão do cordão umbilical; (2) separação prematura da placenta; (3) contração excessiva do útero, que pode cortar o fluxo de sangue da mãe para a placenta; ou (4) anestesia excessiva da mãe, o que deprime a oxigenação de seu próprio sangue.

**Grau de Hipoxia Que o Bebê Pode Tolerar.** O adulto que não consegue respirar por apenas 4 minutos em geral falece, mas um recém-nascido, muitas vezes, sobrevive por até 10 minutos sem respirar depois de nascer. O comprometimento cerebral permanente e grave, em geral, ocorre se a respiração demorar mais de 8 a 10 minutos. Na verdade, lesões reais se desenvolvem principalmente no tálamo, nos colículos inferiores e em outras áreas do tronco encefálico, afetando permanentemente muitas das funções motoras corporais.

**Expansão dos Pulmões ao Nascimento.** Quando o bebê nasce, as paredes dos alvéolos primeiro estão colapsadas devido à tensão superficial do líquido viscoso em seu interior. Normalmente, é preciso mais de 25 mmHg de pressão inspiratória negativa nos pulmões para se opor aos efeitos dessa tensão superficial e abrir os alvéolos pela primeira vez. Mas quando os alvéolos se abrem, a respiração pode ser realizada com movimentos respiratórios relativamente fracos. Felizmente, as primeiras inspirações do recém-nascido normal são extremamente potentes, geralmente capazes de criar até 60 mmHg de pressão negativa no espaço intrapleural.

A Figura 83-3 mostra as pressões intrapleurais muito negativas, necessárias para abrir os pulmões no início da respiração. A parte superior da figura mostra a curva de pressão-volume (curva de "complacência") da primeira respiração após o nascimento. Observe primeiro a parte inferior da curva, *começando no ponto de pressão zero* e movendo-se para a direita. A curva mostra que o volume de ar nos pulmões permanece quase exatamente zero, até ser atingida a pressão negativa de −40 centímetros de água (−30 mmHg). Em seguida, à medida que a pressão negativa aumenta para −60 centímetros de água, cerca de 40 mililitros de ar entram nos pulmões. Para desinflar os pulmões, é preciso que ocorra pressão positiva considerável, cerca de +40 centímetros de água devido à resistência viscosa, oferecida pelo líquido nos bronquíolos.

Observe que a segunda respiração é bem mais fácil, com demanda bem menor de pressões negativas e positivas. A respiração não se normaliza totalmente até cerca de 40 minutos após o nascimento, como mostrado pela terceira curva de complacência, cujo formato é comparável à curva de um adulto normal, como mostrado no Capítulo 38.

**Síndrome de Angústia Respiratória Causada pela Deficiência de Secreção de Surfactantes.** Pequeno número de bebês, especialmente os prematuros e os nascidos de mães diabéticas, desenvolve a síndrome da angústia respiratória grave nas primeiras horas até os primeiros dias após o nascimento, e alguns falecem no primeiro dia ou logo depois. Os alvéolos desses bebês no óbito contêm grande quantidade de líquido proteináceo, quase como se o líquido do plasma tivesse vazado dos capilares para os alvéolos. O líquido contém ainda células epiteliais alveolares descamadas. Essa condição é denominada *doença da membrana hialina*, porque o exame histológico pulmonar mostra que o material que preenche os alvéolos se assemelha a uma membrana hialina.

Achado característico na síndrome da angústia respiratória é a falha do epitélio respiratório de secretar quantidades adequadas de *surfactante*, substância normalmente secretada nos alvéolos, que diminui a tensão superficial do líquido alveolar, permitindo assim que os alvéolos se expandam facilmente durante a inspiração. As células secretoras de surfactante (células epiteliais alveolares tipo II) não começam a secretar surfactante até os últimos 1 a 3 meses de gestação. Assim, muitos bebês prematuros e alguns bebês nascidos a termo nascem sem a capacidade de secretar sur-

factante suficiente, o que causa tanto tendência ao colapso dos alvéolos como o desenvolvimento de edema pulmonar. O papel do surfactante em evitar esses efeitos é discutido no Capítulo 37.

### Reajustes Circulatórios ao Nascimento

Igualmente tão essencial quanto o início da respiração ao nascer são os ajustes circulatórios imediatos que permitem o fluxo sanguíneo adequado para os pulmões. Além disso, ajustes circulatórios durante as primeiras horas de vida fazem com que cada vez mais sangue flua pelo fígado do bebê, que até esse ponto tinha pouco fluxo sanguíneo. Para descrever esses ajustes, devemos primeiro, considerar a estrutura anatômica da circulação fetal.

**Estrutura Anatômica Específica da Circulação Fetal.** Na medida em que os pulmões são basicamente não funcionantes durante a vida fetal, e o fígado é apenas parcialmente funcional, não é preciso que o coração do feto bombeie muito sangue pelos pulmões ou do fígado. Entretanto, o coração do feto precisa bombear grande quantidade de sangue pela placenta. Portanto, disposições anatômicas especiais fazem com que o sistema circulatório fetal opere de modo bem diferente do de recém-nascido.

Primeiro, como mostrado na Figura 83-4, o sangue que retorna da placenta pela veia umbilical atravessa o *ducto venoso* basicamente deixando o fígado fora do circuito. Em seguida, grande parte do sangue que entra no átrio direito proveniente da veia cava inferior é direcionada de forma direta para a parte posterior do átrio direito e através do *forame oval* diretamente para o átrio esquerdo. Assim, o sangue bem oxigenado da placenta entra basicamente no lado esquerdo do coração, em vez de no lado direito, e é bombeado pelo ventrículo esquerdo, em sua maior parte para as artérias da cabeça e membros anteriores.

O sangue que entra no átrio direito, proveniente da veia cava superior, é direcionado para baixo através da valva tricúspide para o ventrículo direito. Esse sangue é basicamente sangue desoxigenado da região da cabeça do feto e é bombeado pelo ventrículo direito para a artéria pulmonar, e então, em sua maior parte, através do *ducto arterioso* para a aorta descendente e, em seguida, através das duas artérias umbilicais para a placenta onde o sangue desoxigenado é oxigenado.

A Figura 83-5 ilustra as porcentagens relativas do sangue total bombeado pelo coração que passa pelos diferentes circuitos vasculares do feto. A figura mostra que 55% de todo

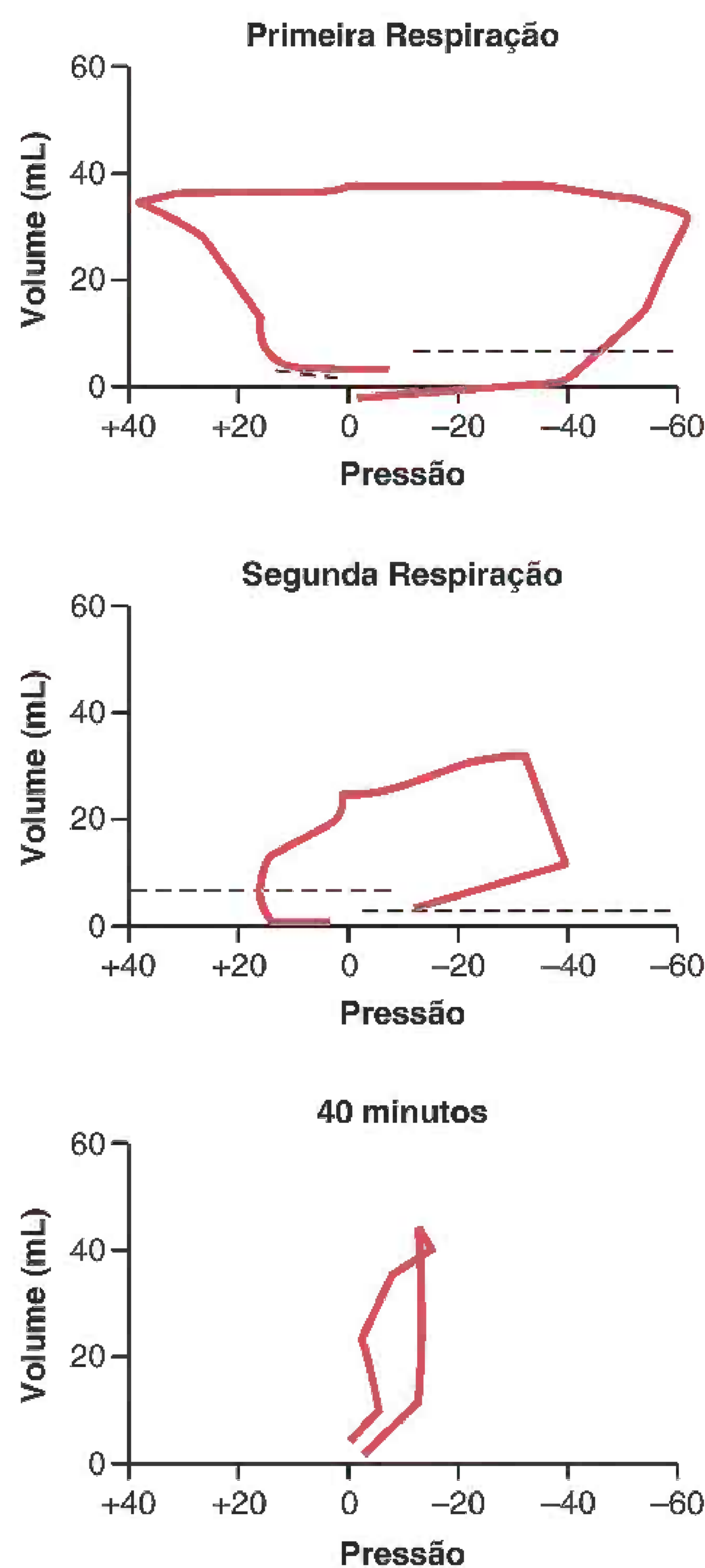



**Figura 83-3** Curvas de pressão-volume dos pulmões (curvas de "complacência") de recém-nascido imediatamente após o nascimento, mostrando as forças extremas necessárias para respirar durante as duas primeiras respirações da vida, e desenvolvimento de curva de complacência quase normal 40 minutos depois do nascimento. (Redesenhada de Smith CA: The first breath. Sci Am 209:32, © 1963 by Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados.)

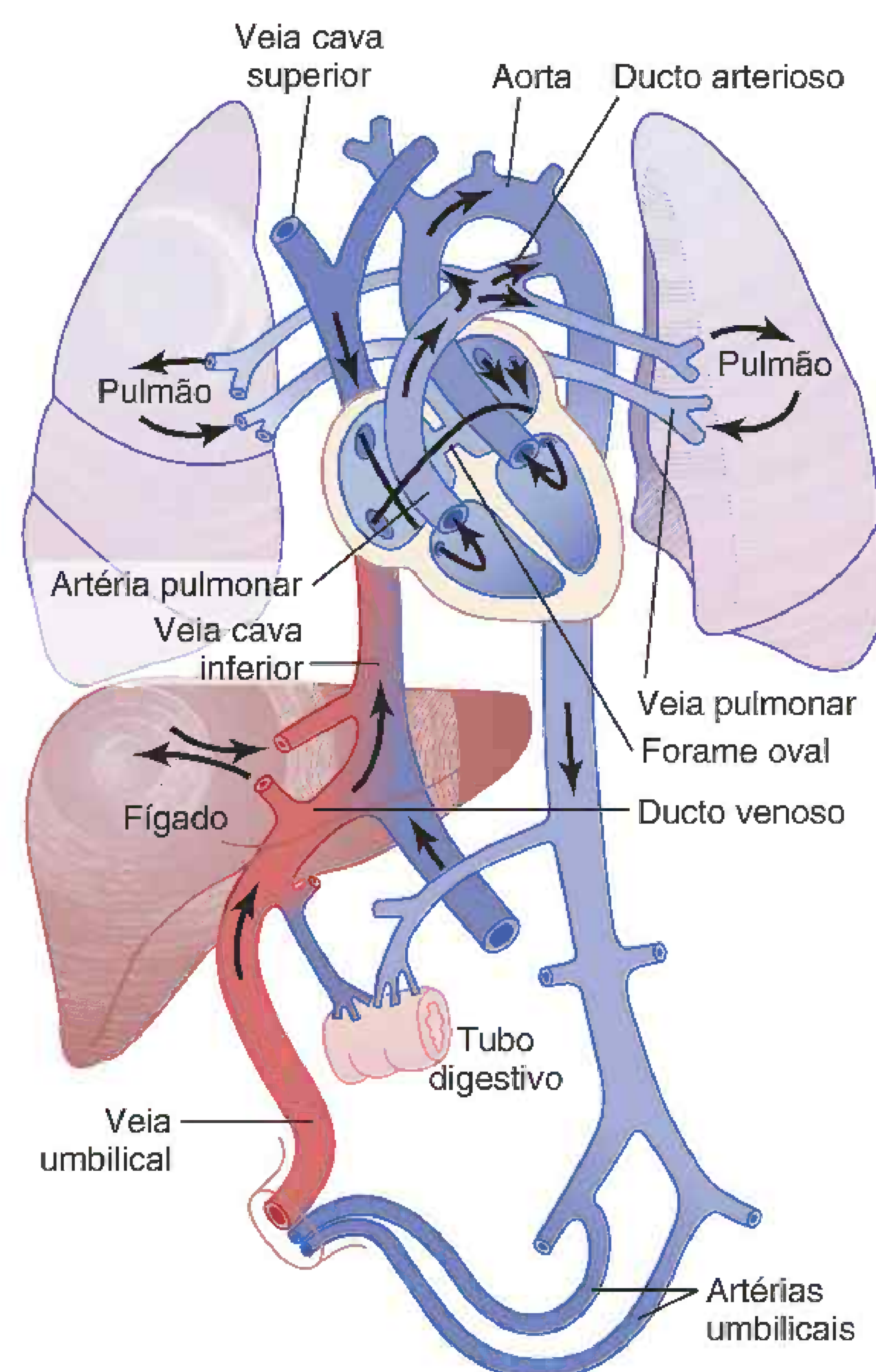



**Figura 83-4** Organização da circulação fetal. (Modificada de Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)

o sangue passam pela placenta, deixando apenas 45% para passar por todos os tecidos do feto. Ademais, durante a vida fetal, apenas 12% do sangue fluem pelos pulmões; imediatamente após o nascimento, quase todo o sangue passa pelos pulmões.

**Mudanças na Circulação Fetal ao Nascimento.** As mudanças básicas na circulação fetal ao nascimento são discutidas no Capítulo 23 em relação a anomalias congênitas do ducto arterioso e do forame oval, que persistem durante toda a vida em algumas pessoas. Resumidamente, essas mudanças são as seguintes.

**Resistências Vascular Sistêmica Aumentada e Pulmonar Diminuída ao Nascimento.** As mudanças primárias na circulação ao nascimento são primeiro a perda do enorme fluxo sanguíneo pela placenta que aproximadamente duplica a resistência vascular sistêmica ao nascimento, aumentando a pressão aórtica, bem como as pressões no ventrículo esquerdo e no átrio esquerdo.

Em segundo lugar, a *resistência vascular pulmonar diminui muito* em decorrência da expansão dos pulmões. Nos pulmões fetais não expandidos, os vasos sanguíneos estão colapsados devido ao pequeno volume dos pulmões. Imediatamente pela expansão, esses vasos não estão mais comprimidos e a resistência ao fluxo sanguíneo diminui bastante. Além disso, na vida fetal, a hipoxia dos pulmões causa vasoconstrição tônica considerável dos vasos sanguíneos pulmonares, mas ocorrerá vasodilatação quando a aeração dos pulmões eliminar a hipoxia. Todas essas mudanças em conjunto reduzem a resistência ao fluxo sanguíneo pelos pulmões por até cinco vezes, o que *diminui a pressão arterial pulmonar, a pressão ventricular direita* e *a pressão atrial direita.*

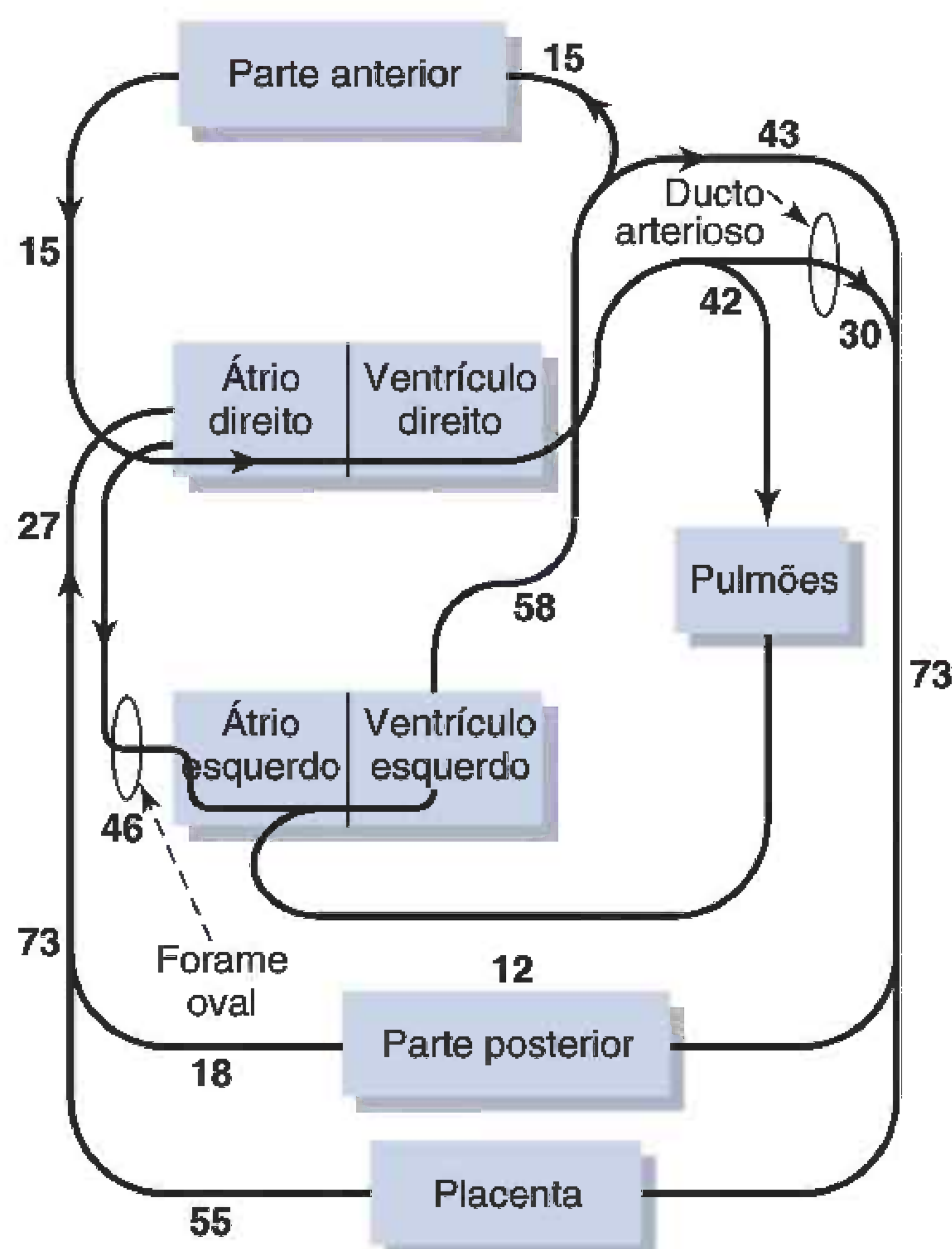



**Figura 83-5** Diagrama do sistema circulatório fetal, mostrando a distribuição relativa do fluxo sanguíneo para as diferentes áreas vasculares. Os números representam a porcentagem do débito total de ambos os lados do coração, fluindo por cada área em particular.

**Fechamento do Forame Oval.** A *baixa pressão atrial direita* e a *alta pressão atrial esquerda* que ocorrem secundariamente às mudanças das resistências pulmonar e sistêmica ao nascimento, fazem com que o sangue tente fluir de volta através do forame oval; ou seja, do átrio esquerdo para o átrio direito, em vez de na direção contrária como ocorria durante a vida fetal. Consequentemente, a pequena válvula que repousa sobre o forame oval, no lado esquerdo do septo atrial, se fecha sobre essa abertura, evitando assim o fluxo de sangue através do forame oval.

Em dois terços de todas as pessoas, a válvula se adere ao forame oval, dentro de alguns meses a anos, fazendo fechamento permanente. Mas mesmo se não ocorrer o fechamento permanente, a pressão atrial esquerda durante toda a vida normalmente permanecerá entre 2 e 4 mmHg maior que a pressão atrial direita, e a pressão retrógrada manterá a válvula fechada.

**Fechamento do Ducto Arterioso.** O ducto arterioso também se fecha, mas por razões diferentes. Primeiro, a resistência sistêmica elevada aumenta a pressão aórtica, enquanto a menor resistência pulmonar diminui a pressão arterial pulmonar. Consequentemente, depois do nascimento, o sangue começa a fluir de volta da aorta para a artéria pulmonar, através do ducto arterioso, em vez de na outra direção como era na vida fetal. Entretanto, depois de algumas horas, a parede muscular do ducto arterioso se contrai de modo acentuado e em 1 a 8 dias, a constrição é normalmente suficiente para interromper o fluxo sanguíneo. É o *fechamento funcional* do ducto arterioso. Então, durante os próximos 1 a 4 meses, o ducto arterioso em geral é anatomicamente ocluído pelo crescimento de tecido fibroso em seu lúmen.

A causa do fechamento do ducto arterioso está relacionada à maior oxigenação do sangue que flui pelo ducto. Na vida fetal, a $PO_2$ do sangue no ducto é de apenas 15 a 20 mmHg, mas aumenta para cerca de 100 mmHg poucas horas após o nascimento. Ademais, muitos experimentos mostraram que o grau de contração do músculo liso, na parede do ducto, é muito relacionado à sua disponibilidade de oxigênio.

Em um entre milhares de bebês, o ducto não se fecha, resultando em *ducto arterioso patente*, cujas consequências são discutidas no Capítulo 23. Já se postulou que o não fechamento se deve à dilatação excessiva do ducto, causada por prostaglandinas vasodilatadoras na parede do ducto. Na verdade, a administração do fármaco *indometacina*, que bloqueia a síntese de prostaglandinas, muitas vezes leva ao fechamento.

**Fechamento do Ducto Venoso.** Na vida fetal, o sangue porta do abdome do feto junta-se ao sangue da veia umbilical, e passam através do *ducto venoso* de modo direto para a veia cava, imediatamente acima do coração mas abaixo do fígado, desviando-se assim, do fígado.

Imediatamente após o nascimento, o fluxo de sangue pela veia umbilical cessa, mas grande parte do sangue porta continua a fluir pelo ducto venoso, com pequena quantidade passando pelos canais do fígado. Entretanto, em 1 a 3 horas, a parede muscular do ducto venoso se contrai fortemente e fecha essa via de fluxo. Consequentemente, a pressão venosa porta aumenta de quase 0 a 6 para 10 mmHg, o que é suficiente para forçar o fluxo sanguíneo da veia porta pelos sinusoides hepáticos. Embora o ducto venoso raramente não se feche, não sabemos quase nada a respeito do que causa seu fechamento.

### Nutrição do Recém-nascido

Antes de nascer, o feto obtém toda a sua energia da glicose do sangue materno. Depois do nascimento, a quantidade de glicose armazenada no corpo do bebê, sob a forma de glicogênio no fígado e nos músculos, é suficiente para suprir as necessidades do bebê por apenas algumas horas. O fígado do recém-nascido ainda está longe de funcionar adequadamente, o que impede a gliconeogênese em intensidade significativa. Portanto, a concentração de glicose no sangue do bebê com frequência cai no primeiro dia para até 30 a 40 mg/dL no plasma, menos da metade do valor normal. Felizmente, no entanto, existem mecanismos disponíveis apropriados que permitem ao bebê usar suas reservas de gorduras e proteínas para seu metabolismo até receber o leite materno 2 a 3 dias depois.

Problemas especiais também estão muitas vezes associados ao estabelecimento de aporte adequado de líquido ao recém-nascido porque a intensidade da renovação do líquido corporal do bebê é, em média, sete vezes a do adulto, e o suprimento de leite materno leva vários dias para se desenvolver. Em geral, o peso do bebê tem redução de 5% a 10% e algumas vezes de até 20% nos primeiros 2 a 3 dias de vida. Grande parte dessa perda de peso representa perda de líquido em vez de sólidos corporais.

## Problemas Funcionais Especiais do Recém-nascido

Característica importante do recém-nascido é a instabilidade de seus diversos sistemas de controle hormonais e neurogênicos. Essa instabilidade é decorrente em parte do desenvolvimento imaturo dos diferentes órgãos do corpo e, em parte, do fato de que os sistemas de controle simplesmente ainda não se ajustaram à nova forma de vida.

### Sistema Respiratório

A frequência respiratória normal do recém-nascido fica em torno de 40 respirações por minuto, e o volume de ar corrente em cada respiração é, em média, de 16 mililitros. Isto dá volume respiratório minuto total de 640 mL/min, que é cerca de duas vezes maior em relação ao peso corporal de um adulto. *A capacidade funcional residual dos pulmões do bebê é apenas a metade da de adulto em relação ao peso corporal.* Essa diferença causa aumentos e reduções cíclicos excessivos na concentração de gases sanguíneos do recém-nascido se a frequência respiratória ficar lenta, já que é o ar residual nos pulmões que atenua essas variações dos gases sanguíneos.

### Circulação

**Volume Sanguíneo.** O volume sanguíneo do recém-nascido, imediatamente após o nascimento, é de aproximadamente 300 mililitros em média, mas se o bebê ficar preso à placenta por alguns minutos depois de nascer, ou se o cordão umbilical for pressionado forçando o sangue para fora de seus vasos para o bebê, mais 75 mililitros de sangue entram no neonato, perfazendo o total de 375 mililitros. Então, durante algumas horas depois, o líquido penetra nos espaços teciduais do recém-nascido proveniente desse sangue, aumentando o hematócrito, mas restaurando o volume de sangue novamente ao valor normal em torno de 300 mililitros. Alguns pediatras acreditam que esse volume extra de sangue causado pela ordenha do cordão umbilical possa levar a edema pulmonar brando com certo grau de angústia respiratória, mas as hemácias extras muitas vezes são valiosas para o bebê.

**Débito Cardíaco.** O débito cardíaco do recém-nascido é de, em média, 500 mL/min, o que assim como a respiração e o metabolismo corporal, é cerca de duas vezes maior em relação ao peso corporal do que no adulto. Ocasionalmente, a criança nasce com débito cardíaco particularmente baixo, causado por hemorragia de grande parte de seu volume sanguíneo na placenta ao nascer.

**Pressão Arterial.** A pressão arterial durante o primeiro dia de vida é de 70 mmHg em média (sistólica) e 50 mmHg (diastólica); aumentando lentamente durante os meses subsequentes para cerca de 90/60. Então ocorre aumento ainda mais estável, nos anos subsequentes, até chegar à pressão adulta de 115/70 na adolescência.

**Características do Sangue.** A contagem de hemácias no recém-nascido fica em torno de 4 milhões por milímetro cúbico, em média. Se o sangue for ordenhado do cordão umbilical, a contagem de hemácias sobe mais 0,5 a 0,75 milhão durante as primeiras horas de vida, perfazendo a contagem total de hemácias em torno de 4,75 milhões por milímetro cúbico, como mostrado na Figura 83-6. Subsequentemente, no entanto, poucas novas hemácias são formadas no bebê durante as primeiras semanas de vida, talvez porque o estímulo hipóxico da vida fetal não esteja mais presente para estimular a produção de hemácias. Assim, como mostrado na Figura 83-6, a contagem média de hemácias cai para menos de 4 milhões por milímetro cúbico, em torno de 6 a 8 semanas de vida. Daí, a maior atividade do bebê proporciona o estímulo apropriado para retornar a contagem de hemácias ao normal, dentro de mais 2 a 3 meses. Imediatamente após o nascimento, a contagem de leucócitos do recém-nascido fica em torno de 45.000 por milímetro cúbico, cerca de cinco vezes maior que a de adulto normal.

### Icterícia Neonatal e Eritroblastose Fetal

A bilirrubina formada no feto, pode atravessar a placenta para a mãe e ser excretada pelo fígado materno, mas ime-

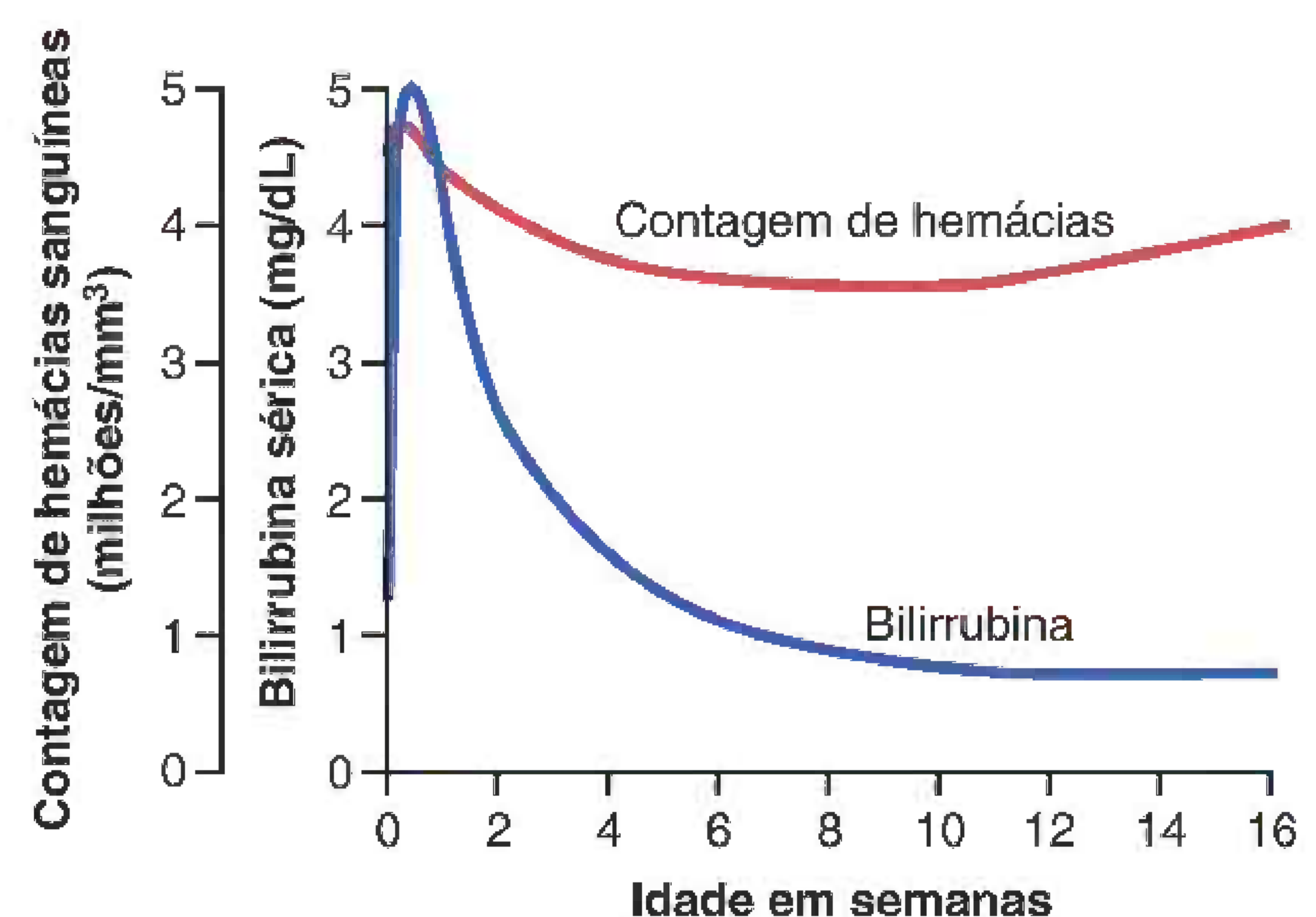



**Figura 83-6** Mudanças na contagem de hemácias sanguíneas e concentração sérica de bilirrubina durante as primeiras 16 semanas de vida, mostrando anemia fisiológica em 6 a 12 semanas de vida e hiperbilirrubinemia fisiológica durante as primeiras 2 semanas de vida.

diatamente após o nascimento, o único meio de livrar o recém-nascido da bilirrubina é por seu próprio fígado que na primeira semana de vida ainda funciona mal e é incapaz de conjugar quantidades significativas de bilirrubina com ácido glicorônico para excreção na bile. Consequentemente, a concentração plasmática de bilirrubina aumenta o valor normal de menos de 1 mg/dL para uma média de 5 mg/dL, durante os primeiros 3 dias de vida e então volta gradativamente ao normal, à medida que o fígado passa a ser funcional. Esse efeito, denominado *hiperbilirrubinemia fisiológica*, é mostrado na Figura 83-6 e está associado à *icterícia* branda (amarelidão) da pele do bebê e especialmente das escleróticas dos olhos durante 1 semana ou 2.

Entretanto, sem dúvida, a causa anormal mais importante da icterícia grave é a *eritroblastose fetal*, discutida em detalhes no Capítulo 32, em relação à incompatibilidade do fator Rh entre o feto e a mãe. Resumidamente, o *bebê eristroblastótico* herda hemácias Rh-positivas do pai, enquanto a mãe é Rh-negativa. A mãe fica então imunizada contra o fator Rh-positivo (uma proteína) nas células sanguíneas fetais, e seus anticorpos destroem as hemácias fetais, liberando quantidades extremas de bilirrubina no plasma fetal e geralmente causando o óbito do feto ou a falta de hemácias adequadas. Antes do advento de terapias obstétricas modernas, essa condição ocorria, seja de forma branda ou grave, em um a cada 50 a 100 recém-nascidos.

### Balanço Hídrico, Balanço Acidobásico e Função Renal

A intensidade da ingestão e da excreção de líquido no recém-nascido é sete vezes maior em relação ao peso no adulto, o que significa que mesmo ligeiro aumento percentual da ingestão ou do débito de líquidos pode causar anormalidades que se desenvolvem rapidamente.

O metabolismo do bebê é também duas vezes maior em relação à massa corporal que no adulto, o que significa que duas vezes mais ácido é formado normalmente, o que gera tendência de acidose no bebê. O desenvolvimento funcional dos rins não está completo até mais ou menos, o final do primeiro mês de vida. Por exemplo, os rins do recém-nascido conseguem concentrar urina por até apenas 1,5 vez a osmolalidade do plasma, ao passo que o adulto pode concentrar o triplo ou o quádruplo da osmolaridade plasmática. Portanto, considerando-se a imaturidade dos rins aliada à acentuada renovação hídrica no bebê e à rápida formação de ácido, é possível entender com facilidade que entre os problemas mais importantes do lactente estão a acidose, a desidratação e mais raramente, a hiper-hidratação.

### Função Hepática

Durante os primeiros dias de vida, a função hepática do recém-nascido pode ser bastante deficiente, conforme evidenciado pelos seguintes efeitos:

1. O fígado do recém-nascido conjuga mal bilirrubina com ácido glicurônico e portanto excreta muito pouca bilirrubina durante os primeiros dias de vida.
2. O fígado do recém-nascido é deficiente na formação de proteínas plasmáticas; assim, a concentração de proteínas plasmáticas cai durante as primeiras semanas de vida para 15% a 20% a menos que a de crianças mais velhas. Ocasionalmente, a concentração de proteínas diminui tanto que o bebê desenvolve edema hipoproteinêmico.
3. A função da gliconeogênese no fígado é particularmente deficiente. Por conseguinte, o nível de glicose no sangue do recém-nascido não alimentado ainda cai para cerca de 30 a 40 mg/dL (cerca de 40% abaixo do valor normal), e o bebê depende então basicamente, de suas reservas de gordura para obter energia até a instauração de alimentação suficiente.
4. O fígado do recém-nascido geralmente forma muito pouco dos fatores sanguíneos necessários para a coagulação sanguínea normal.

### Digestão, Absorção e Metabolismo de Alimentos Energéticos; e Nutrição

Em termos gerais, a capacidade do recém-nascido de digerir, absorver e metabolizar alimentos não é diferente da de criança mais velha, com as três seguintes exceções.

Primeiro, *a secreção da amilase pancreática no recém-nascido é deficiente*, assim o bebê usa os amidos menos adequadamente do que as crianças mais velhas.

Segundo, *a absorção de gorduras pelo trato gastrointestinal é de certa forma menor do que em criança mais velha*. Por conseguinte, o leite com alto teor de gordura, como o leite de vaca, com frequência não é absorvido adequadamente.

Em terceiro lugar, na medida em que o fígado funciona de maneira imperfeita, durante pelo menos a primeira semana de vida, *a concentração de glicose no sangue é instável e baixa*.

O recém-nascido é especialmente capaz de sintetizar e armazenar proteínas. Na verdade, com dieta adequada até 90% dos aminoácidos ingeridos são usados na formação de proteínas corporais. É porcentagem muito maior do que nos adultos.

**Metabolismo Aumentado e Fraca Regulação da Temperatura Corporal.** O metabolismo normal do recém-nascido em relação a seu peso corporal é cerca de duas vezes maior que a dos adultos, o que responde também pelo débito cardíaco duas vezes maior e pelo volume respiratório/minuto, também duas vezes maior em relação ao peso corporal no bebê.

Na medida em que a área da superfície corporal é grande em relação à massa corporal, o bebê perde calor rapidamente. Por conseguinte, a temperatura corporal do recém-nascido, em particular dos bebês prematuros, cai facilmente. A Figura 83-7 mostra que a temperatura corporal, até mesmo de um bebê normal, com frequência cai muitos graus durante as primeiras horas de vida, mas volta ao normal em 7 a 10 horas. Além disso, os mecanismos de regulação da temperatura corporal permanecem deficientes durante os primeiros dias de vida, permitindo desvios acentuados da temperatura, o que também é mostrado na Figura 83-7.

**Necessidades Nutricionais Durante as Primeiras Semanas de Vida.** Ao nascer, o recém-nascido se encontra normalmente em total equilíbrio nutricional, desde que a mãe tenha adotado dieta adequada. Ademais, a função do sistema gastrointestinal normalmente é mais do que adequada para digerir e assimilar todas as necessidades nutricionais do bebê se os nutrientes apropriados foram supridos na dieta. Entretanto, três problemas específicos ocorrem na nutrição inicial do bebê.

**Necessidade de Cálcio e Vitamina D.** O recém-nascido está em estágio de ossificação rápida ao nascer, assim é necessário ocorrer pronto aporte de cálcio durante toda a infância. O cálcio em geral é suprido adequadamente pela

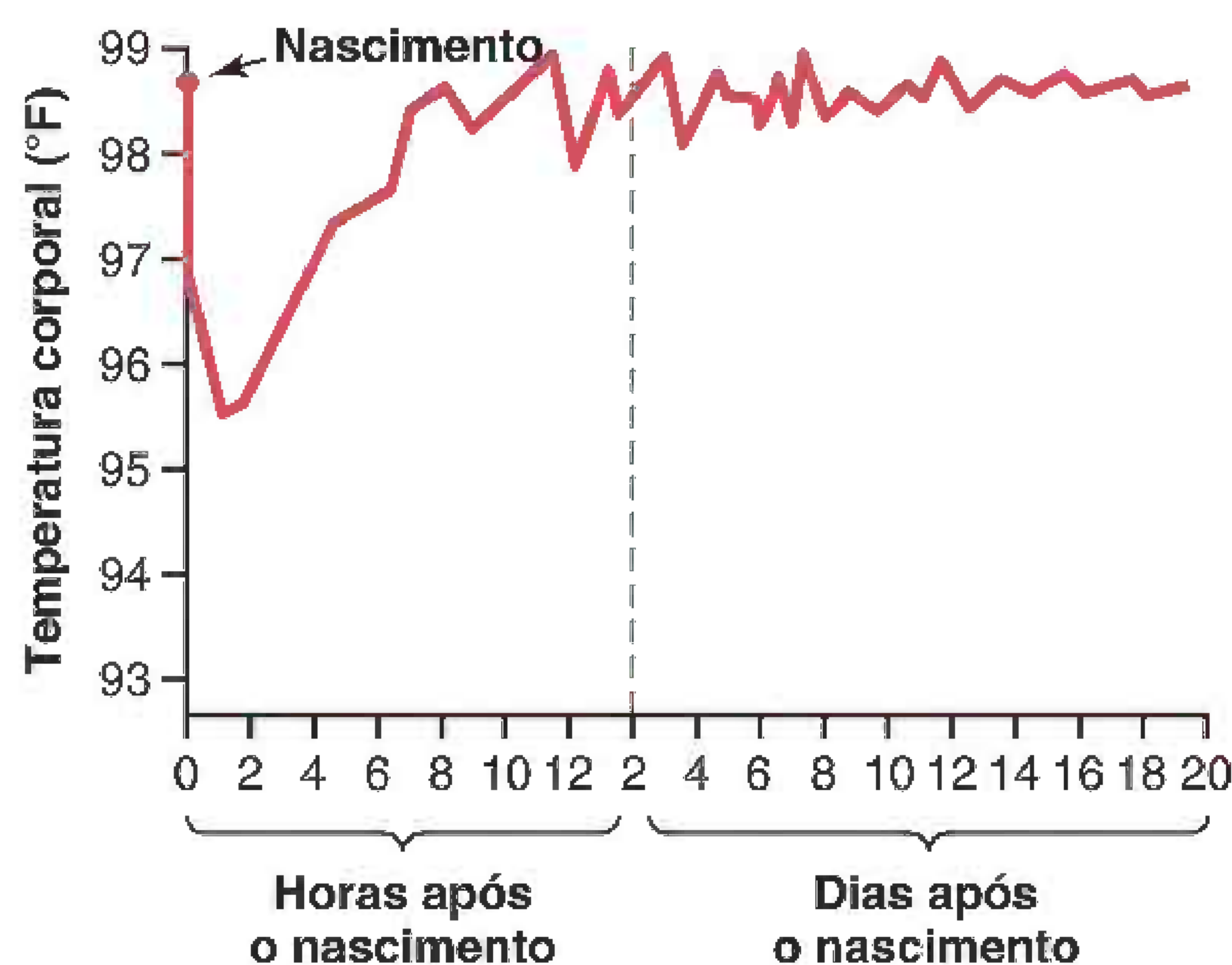



**Figura 83-7** Queda na temperatura corporal do recém-nascido imediatamente após o nascimento, e instabilidade da temperatura corporal durante os primeiros dias de vida.

dieta usual de leite. Contudo, a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal é deficiente na ausência de vitamina D. Portanto, o bebê deficiente em vitamina D pode desenvolver raquitismo grave em questão de poucas semanas. É algo particularmente verdadeiro no caso de bebês prematuros, porque seus tratos gastrointestinais absorvem cálcio muito menos eficaz do que os dos bebês normais.

**Necessidade de Ferro na Dieta.** Se a mãe tiver ingerido quantidades adequadas de ferro na dieta, o fígado do bebê geralmente tem reservas de ferro suficientes para manter a formação de células sanguíneas por 4 a 6 meses depois do nascimento. Mas, se a mãe tiver adotado dieta pobre em ferro, é provável que ocorra anemia grave no bebê, após cerca de 3 meses de vida. Para evitar tal possibilidade, a introdução precoce da gema de ovo, que contém quantidades razoavelmente grandes de ferro na alimentação do bebê, ou a administração de ferro de alguma outra forma, é desejável a partir do segundo ou terceiro mês de vida.

**Deficiência de Vitamina C nos Lactentes.** O ácido ascórbico (vitamina C) não é armazenado em quantidades significativas nos tecidos fetais; contudo, ele é necessário para a formação apropriada de cartilagens, ossos e outras estruturas intercelulares do bebê. Ademais, o leite fornece apenas pequenas quantidades de ácido ascórbico, em especial o leite de vaca, com apenas um quarto da quantidade que tem o leite materno. Por essa razão, geralmente prescreve-se suco de laranja e outras fontes de ácido ascórbico a partir da terceira semana de vida.

### Imunidade

O recém-nascido herda grande parte da sua imunidade da mãe porque muitos anticorpos se difundem do sangue materno para o feto através da placenta. Entretanto, o recém-nascido não forma anticorpos propriamente seus até determinado ponto. Ao final do primeiro mês de vida, as gamaglobulinas do bebê, que contêm os anticorpos, caem a menos da metade do nível original, com queda correspondente na imunidade. Posteriormente, o próprio sistema imunológico do bebê começa a formar anticorpos, e a concentração de gamaglobulina volta essencialmente ao normal, em torno dos 12 a 20 meses de vida.

A despeito da queda nas gamaglobulinas, pouco depois do nascimento, os anticorpos herdados da mãe protegem o bebê durante cerca de 6 meses, contra a maioria das doenças infecciosas infantis, incluindo difteria, sarampo e pólio. Portanto, a imunização contra essas doenças antes dos 6 meses normalmente não é necessária. Por sua vez, os anticorpos herdados contra a coqueluche normalmente são insuficientes para proteger o recém-nascido: portanto, como medida de segurança recomenda-se imunizar o bebê contra essa doença no primeiro mês de vida.

**Alergias.** O recém-nascido raramente está sujeito a alergias. Muitos meses depois, no entanto, quando os primeiros anticorpos do bebê começam a se desenvolver, estados extremos de alergia podem surgir em geral, resultando em eczema grave, anormalidades gastrointestinais e até mesmo anafilaxia. À medida que a criança cresce e ainda desenvolve níveis maiores de imunidade, essas manifestações alérgicas em geral desaparecem. Essa relação de imunidade com a alergia é discutida no Capítulo 34.

### Problemas Endócrinos

Comumente, o sistema endócrino no recém-nascido é muito desenvolvido ao nascimento e o bebê raramente apresenta alguma anormalidade endócrina imediata. Entretanto, existem casos especiais em que a endocrinologia do bebê é importante:

1. Se a gestante de bebê do sexo feminino for tratada com hormônio androgênico, ou se tumor androgênico se desenvolver durante a gravidez, a criança nascerá com alto grau de masculinização de seus órgãos sexuais, resultando assim em um tipo de *hermafroditismo*.
2. Os hormônios sexuais secretados pela placenta e pelas glândulas da mãe durante a gravidez ocasionalmente fazem com que as mamas do recém-nascido produzam leite durante os primeiros dias de vida. Às vezes, as mamas ficam até mesmo inflamadas ou desenvolvem mastite infecciosa.
3. Bebê nascido de mãe diabética não tratada terá considerável hipertrofia e hiperfunção das ilhotas de Langerhans no pâncreas. Consequentemente, a concentração do nível de glicose sanguínea do bebê pode cair abaixo de 20 mg/dL pouco depois do nascimento. Felizmente, diferente do adulto, choque insulínico ou coma devido a tal nível de concentração de glicose no sangue raramente se desenvolve no bebê.

   O diabetes tipo II materno é a causa mais comum de bebês grandes. O diabetes tipo II na mãe está associado à resistência aos efeitos metabólicos da insulina e aumentos compensatórios das concentrações plasmáticas de insulina. Acredita-se que os níveis elevados de insulina estimulem o crescimento fetal e contribuam para o maior peso ao nascer. Maior suprimento de glicose e outros nutrientes para o feto podem também contribuir para o maior crescimento fetal. Entretanto, grande parte do peso do feto é devida ao aumento da gordura corporal; em geral, ocorre pouco aumento no comprimento corporal, embora o tamanho de alguns órgãos possa ser maior (*organomegalia*).

   Na mãe portadora de diabetes tipo I não controlado (causado pela falta de secreção de insulina), o cresci-

mento fetal pode ser retardado devido aos déficits metabólicos maternos, e o crescimento e a maturação dos tecidos do recém-nascido geralmente ficam comprometidos. Além disso, ocorre mortalidade intrauterina elevada, e entre os fetos que chegam ao termo ainda ocorre mortalidade elevada. Dois terços dos bebês que falecem não resistem à *síndrome da angústia respiratória*, descrita antes neste capítulo.

4. Ocasionalmente, a criança nasce com córtices adrenais hipofuncionantes, muitas vezes em decorrência de *agenesia* das glândulas adrenais ou *atrofia de exaustão*, que pode ocorrer quando as glândulas adrenais tiverem sido superestimuladas.
5. Se a gestante apresentar hipertireoidismo ou for tratada com excesso de hormônio da tireoide, é provável que o bebê nasça com glândula tireoide temporariamente hipossecretora. Por outro lado, se antes da gravidez a mulher tiver tido a glândula tireoide removida, sua hipófise pode secretar grandes quantidades de tireotropina durante a gestação, e a criança poderia nascer com hipertireoidismo temporário.
6. Se o feto não secreta hormônio da tireoide, os ossos crescem insatisfatoriamente e ocorre retardo mental, causando a condição denominada *cretinismo*, discutida no Capítulo 76.

## Problemas Especiais da Prematuridade

Todos os problemas na vida neonatal já notados até aqui são gravemente exacerbados na prematuridade, e podem ser categorizados como (1) imaturidade de determinados órgãos sistêmicos e (2) instabilidade dos diferentes sistemas de controle homeostáticos. Por causa desses efeitos, o bebê prematuro raramente sobrevive se nascer mais de 3 meses antes do termo.

### Desenvolvimento Imaturo do Bebê Prematuro

Quase todos os sistemas de órgãos do corpo são imaturos no bebê prematuro e requerem atenção particular se se pretende salvar a vida dele.

**Respiração.** O sistema respiratório é especialmente passível de ser pouco desenvolvido no bebê prematuro. A capacidade vital e a capacidade funcional residual dos pulmões são especialmente pequenas em relação ao tamanho do bebê. Além disso, a secreção de surfactante é deprimida ou ausente. Por conseguinte, a *síndrome da angústia respiratória* é causa comum de óbito. A capacidade funcional residual, menor no bebê prematuro, muitas vezes está associada à respiração periódica do tipo Cheyne-Stokes.

**Função Gastrointestinal.** Outro grande problema do bebê prematuro é ingerir e absorver alimentos adequados. Se o bebê for prematuro por mais de 2 meses, os sistemas digestivo e absortivo estarão quase sempre inadequados. A absorção de gorduras também é comprometida, de maneira que o bebê prematuro deve ter dieta pobre em gorduras. Ademais, o bebê prematuro tem dificuldade incomum de absorver cálcio e portanto pode desenvolver grave raquitismo antes que se reconheça tal dificuldade. Por esta razão, deve-se ter atenção especial com a ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

**Função de Outros Órgãos.** A imaturidade de outros sistemas de órgãos que com frequência causam sérias dificuldades no bebê prematuro inclui (1) imaturidade do fígado, que resulta no comprometimento do metabolismo intermediário e muitas vezes em tendência a sangramentos, decorrente da formação inadequada de fatores de coagulação; (2) imaturidade dos rins, particularmente deficientes na sua capacidade de livrar o organismo de ácidos, predispondo o bebê à acidose e a anormalidades sérias do balanço hídrico; (3) imaturidade do mecanismo de formação do sangue da medula óssea, que permite o rápido desenvolvimento de anemia; e (4) formação diminuída de gamaglobulina pelo sistema linfoide, que com frequência leva a infecções graves.

### Instabilidade dos Sistemas de Controle Homeostático no Bebê Prematuro

A imaturidade dos diferentes sistemas de órgãos no bebê prematuro cria alto grau de instabilidade nos mecanismos homeostáticos do corpo. Por exemplo, o balanço acidobásico pode variar muito, particularmente quando a ingestão alimentar varia. Do mesmo modo, a concentração de proteínas no sangue normalmente é baixa devido à imaturidade do fígado, com frequência levando a *edema hipoproteinêmico*. E a incapacidade do bebê de regular sua concentração de íons cálcio pode provocar tetania hipocalcêmica. Além disso, a concentração sanguínea de glicose pode variar entre os limites extremos de 20 a mais de 100 mg/dL, dependendo principalmente da regularidade da alimentação. Não é surpresa então que com essas variações extremas no ambiente interno do bebê prematuro a mortalidade seja alta se o bebê nasceu 3 ou mais meses prematuramente.

**Instabilidade da Temperatura Corporal.** Um dos problemas particulares do bebê prematuro é a incapacidade em manter a temperatura corporal normal. Sua temperatura tende a se aproximar da temperatura ambiente. Na temperatura ambiente normal, a temperatura do bebê pode se estabilizar na faixa dos 26°C ou mesmo dos 32°C. Estudos estatísticos mostram que temperatura corporal mantida abaixo de 35,5°C está associada à incidência particularmente elevada de óbito, o que explica o uso quase mandatório da incubadora no tratamento da prematuridade.

### Risco de Cegueira Causada por Excesso de Terapia Com Oxigênio no Bebê Prematuro

Na medida em que os bebês prematuros frequentemente desenvolvem angústia respiratória, a terapia com oxigênio sempre foi usada no tratamento da prematuridade. Entretanto, descobriu-se que seu uso em excesso no tratamento de bebês prematuros, especialmente na grande prematuridade, pode levar à cegueira, pois o excesso de oxigênio interrompe o crescimento de novos vasos sanguíneos na retina. Então, quando a terapia com oxigênio é interrompida, os vasos sanguíneos tentam compensar o tempo perdido e promovem o crescimento de grande massa de vasos por todo o humor vítreo, bloqueando a entrada de luz da pupila para a retina. E ainda posteriormente os vasos são substituídos por massa de tecido fibroso, onde deveria estar o humor vítreo.

Essa condição é conhecida como *fibroplasia da câmara posterior* e causa cegueira permanente. Por essa razão, é particularmente importante evitar o tratamento de bebês pre-

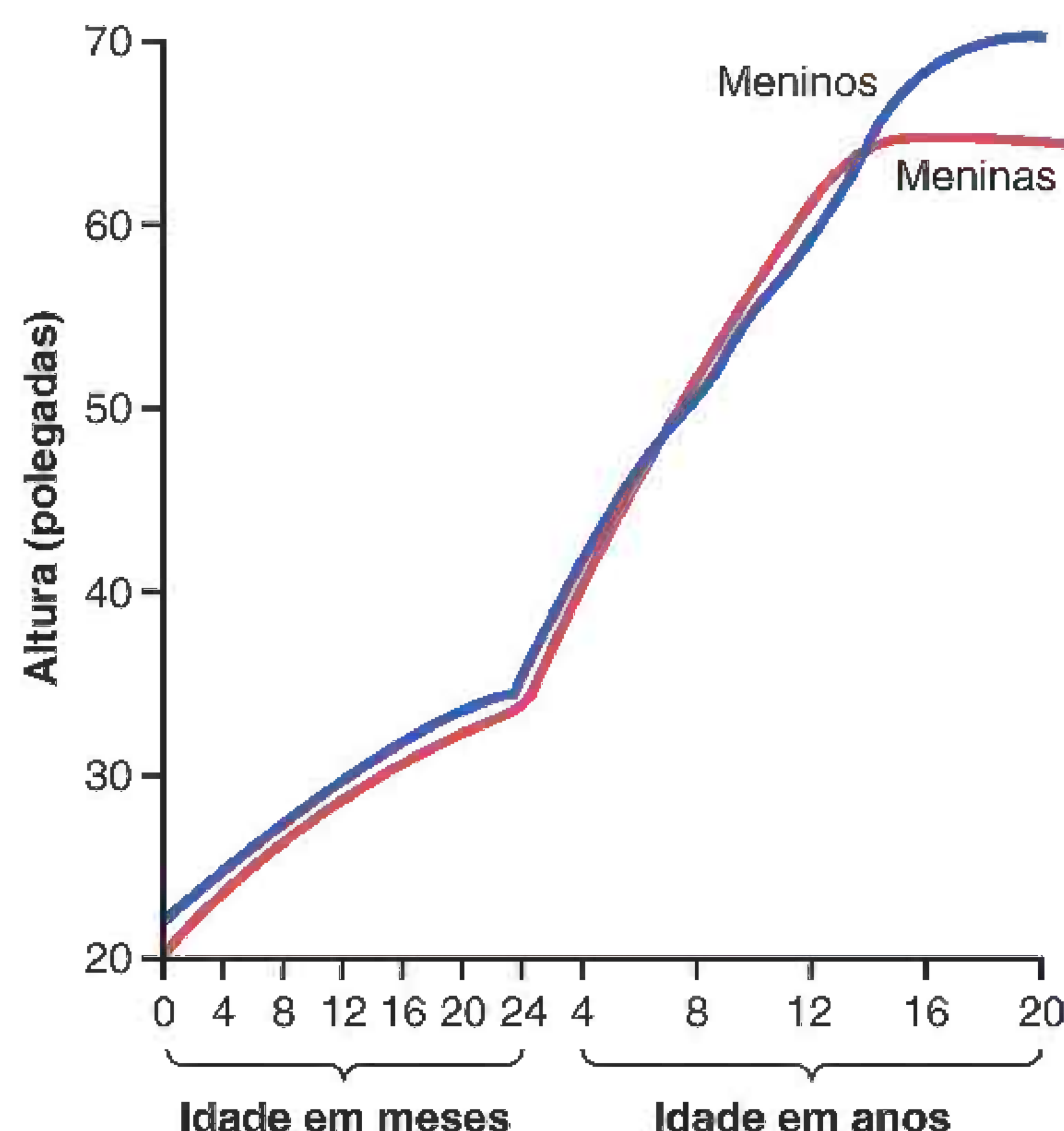



**Figura 83-8** Altura média de meninos e meninas do nascimento aos 20 anos de idade.




**Figura 83-9** Desenvolvimento comportamental do bebê durante o primeiro ano de vida.

maturos com altas concentrações de oxigênio respiratório. Estudos fisiológicos indicam que o bebê prematuro, normalmente está seguro com até 40% de oxigênio no ar respirado, mas alguns fisiologistas pediátricos acreditam que só se pode obter a segurança completa com concentração normal de oxigênio no ar respirado.

## Crescimento e Desenvolvimento da Criança

Os principais problemas fisiológicos da criança, além do período neonatal, estão relacionados a necessidades metabólicas especiais para o crescimento, que já foram cobertas em detalhes nas seções deste livro que tratam de metabolismo e endocrinologia.

A Figura 83-8 mostra variação da altura de meninos e meninas, desde o nascimento até os 20 anos de idade. Observe especialmente que essas mudanças se equiparam quase exatamente até o final da primeira década de vida. Entre os 11 e os 13 anos de idade, os estrogênios femininos começam a ser formados e causam o rápido crescimento em altura, mas também o fechamento precoce das epífises dos ossos longos em torno do 14º ao 16º ano de vida; assim, o crescimento em altura é interrompido. Tal fato vai de encontro ao efeito da testosterona no homem que causa crescimento extra pouco depois, entre 13 e 17 anos de idade. O homem, entretanto, tem crescimento mais prolongado devido ao fechamento tardio das epífises; assim, sua altura final é consideravelmente maior que a da mulher.

### Desenvolvimento Comportamental

O desenvolvimento comportamental é principalmente problema do sistema nervoso. É difícil dissociarmos a maturidade das estruturas anatômicas do sistema nervoso da maturidade causada pelo treinamento. Estudos anatômicos mostram que determinados tratos importantes no sistema nervoso central não estão inteiramente mielinizados até o final do primeiro ano de vida. Por essa razão, com frequência afirma-se que o sistema nervoso não se apresenta totalmente funcional ao nascimento. O córtex cerebral e suas funções associadas como, por exemplo, a visão parecem levar muitos meses após o nascimento para atingir o desenvolvimento funcional completo.

Quando o bebê nasce, sua massa cerebral corresponde a apenas 26% da massa cerebral do adulto e 55% em 1 ano, atingindo quase as mesmas proporções do adulto ao final do segundo ano de vida. Esse fato também está associado ao fechamento das fontanelas e das estruturas do crânio, que permite o crescimento adicional do cérebro de apenas 20% além dos primeiros 2 anos de vida. A Figura 83-9 mostra gráfico de progresso normal do bebê durante o primeiro ano de vida. A comparação desse gráfico com o desenvolvimento real do bebê é usada na avaliação clínica do crescimento mental e comportamental.

## Referências


Baraldi E, Filippone M: Chronic lung disease after premature birth , *N Engl J Med* 357 :1946, 2007.

Bissonnette JM: Mechanisms regulating hypoxic respiratory depression during fetal and postnatal life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278:R1391, 2000.

Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol Rev* 84 :277, 2004.

Cetin I, Alvino G, Cardellicchio M: Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition, *J Physiol* 587 :3441, 2009.

Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, et al: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 21:514, 2000.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ: Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences, *Physiology (Bethesda)* 21:29, 2006.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al : Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371:75, 2008.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, et al: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease, *N Engl J Med* 359:61, 2008.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev* 79:325, 1999.
Johnson MH: Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci* 2:475, 2001.
Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome, *N Engl J Med* 361:795, 2009.
Kovacs CS, Kronenberg HM: Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 18:832, 1997.
Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.
Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice, *N Engl J Med* 358:920, 2008.
McMurtry IF: Pre- and postnatal lung development, maturation, and plasticity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282:L341, 2002.
Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT: Developmental programming of hypertension: insight from animal models of nutritional manipulation, *Hypertension* 52 :44, 2008.
Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy, *Physiology (Bethesda)* 24 :58, 2009.
Ross MG, Nijland MJ: Development of ingestive behavior. *Am J Physiol* 274:R879, 1998.
Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood, *Lancet* 371:261, 2008.

(página deixada intencionalmente em branco)

UNIDADE

# XV

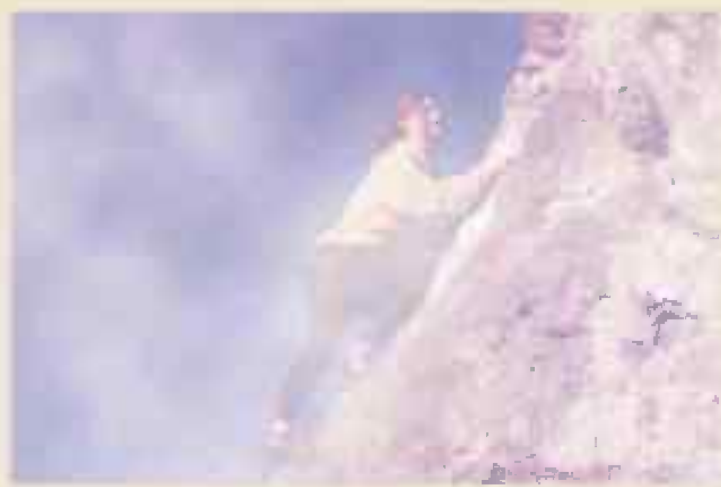
# Fisiologia do Esporte

**84.** Fisiologia do Esporte

(página deixada intencionalmente em branco)

CAPÍTULO 84

# Fisiologia do Esporte



Existem poucas condições de estresse a que o corpo humano é submetido que se aproximam do estresse extremo do exercício intenso. De fato, se algum exercício extremo fosse mantido, mesmo por períodos moderadamente prolongados, eles poderiam se tornar letais. Portanto, a fisiologia do esporte trata sobretudo da discussão dos limites máximos aos quais diversos mecanismos corporais podem ser mobilizados. Para fornecer um exemplo simples: em uma pessoa com febre extrema alta, próxima do limite de letalidade, o metabolismo corporal aumenta em aproximadamente 100% em relação ao normal. Em comparação, o metabolismo corporal durante uma corrida de maratona pode aumentar em 2.000% em relação ao normal.

### Atletas Femininos e Masculinos

A maior parte dos dados quantitativos fornecidos neste capítulo é de atletas jovens do sexo masculino, não por ser preferível conhecer somente esses valores, mas porque os dados completos são relativos apenas a este grupo. Entretanto, para aquelas medidas já realizadas em mulheres atletas, aplicam-se princípios fisiológicos similares, exceto para diferenças quantitativas causadas por diferenças no tamanho corporal, composição corporal e na presença ou ausência do hormônio sexual masculino testosterona.

Em geral, os principais valores quantitativos para as mulheres — como força muscular, ventilação pulmonar e débito cardíaco, todos relativos principalmente à massa corporal — variam entre dois terços e três quartos dos valores observados em homens. Quando medido em termos de força por centímetro quadrado de área de secção transversa, o músculo da mulher pode alcançar quase exatamente a mesma força máxima de contração que o dos homens — entre 3 a 4 $kg/cm^2$. Assim sendo, a maior parte das diferenças de desempenho muscular total resulta da porcentagem extra de massa muscular observada nos homens, em decorrência de diferenças endócrinas que serão discutidas posteriormente.

A capacidade de desempenho das mulheres *versus* a dos homens atletas é ilustrada pelas velocidades relativas durante uma corrida de maratona. Em uma comparação, a melhor corredora feminina apresentou uma velocidade de corrida 11% menor que o melhor corredor masculino. Para outros eventos esportivos, entretanto, mulheres apresentam resultados algumas vezes superiores aos homens — por exemplo, pode-se citar a prova a nado de ida e volta cruzando o Canal da Mancha, em que a disponibilidade extra de gordura constitui vantagem no isolamento térmico, aumento de flutuação e energia extra de longa duração.

A *testosterona* secretada pelos testículos masculinos possui um importante *efeito anabólico*, causando um aumento do depósito de proteínas em todos os tecidos corporais, mas especialmente nos músculos. Na verdade, mesmo um homem com um baixo envolvimento em atividades esportivas, mas que tem um nível normal de testosterona, terá músculos com crescimento 40% maior que os observados em mulheres sem testosterona.

O hormônio sexual feminino *estrogênio* provavelmente também colabora para algumas das diferenças de desempenho entre homens e mulheres, embora de maneira não tão expressiva quanto a testosterona. O estrogênio aumenta a deposição de gordura nas mulheres, especialmente nos seios, quadril e tecido subcutâneo. Pelo menos por essa razão, as mulheres não atletas apresentam em média 27% de gordura corporal, em contraste com indivíduos não atletas do sexo masculino, que apresentam em média 15%. Isso é um prejuízo ao desempenho atlético de alto nível nos eventos em que o desempenho depende da velocidade ou de uma razão entre a força muscular total e a massa corporal.

## Músculos em Exercício

### Força, Potência e Resistência Musculares

O determinante comum final para o sucesso em eventos atléticos é o que os músculos podem fazer por você — que força eles podem fornecer quando necessário, que potência podem alcançar no desempenho do trabalho e por quanto tempo podem permanecer realizando a atividade.

A força de um músculo é determinada principalmente pelo seu tamanho, com uma *força de contração máxima entre 3 a 4 $kg/cm^2$* de área de secção transversa muscular. Assim, um homem com níveis adequados de testosterona, ou que tenha aumentado seu tamanho muscular segundo um programa de treinamento sistematizado, possuirá um aumento correspondente na força muscular.

Para dar um exemplo de força muscular, um levantador de peso de classe mundial possui uma área de secção transversa da musculatura do quadríceps de até 150 centímetros quadrados. Isso se traduz numa força de contração máxima de

525 quilogramas, com toda essa força sendo aplicada sobre o tendão patelar. Assim sendo, é compreensível que este tendão se rompa ou sofra desinserção da tíbia logo abaixo do joelho. Além disso, quando essas forças agem sobre tendões que cruzam articulações, forças similares são aplicadas sobre as superfícies articulares ou algumas vezes sobre os ligamentos que fixam as articulações, podendo causar assim alguns eventos como deslocamento de cartilagens, fraturas de compressão sobre as articulações e rupturas de ligamentos.

A *força de sustentação* dos músculos é aproximadamente 40% maior que a força de contração. Isso significa que se um músculo já estiver contraído e uma força for aplicada na tentativa de alongar a musculatura, como ocorre no contato com o solo após um salto, isso requer aproximadamente 40% mais força do que aquela que pode ser alcançada em uma contração. Assim sendo, a força de contração de 525 quilogramas calculada anteriormente para o tendão patelar durante o movimento de contração se transforma em 735 quilogramas durante contrações de sustentação. Esse passa a ser um problema futuro para os tendões, as articulações e os ligamentos. Isso também pode levar a rupturas internas do próprio músculo. Na verdade, um alongamento forçado de um músculo em contração máxima é um dos caminhos mais certos para levar a um grau máximo de lesão muscular.

O trabalho mecânico realizado por um músculo é a quantidade de força aplicada pelo músculo multiplicada pela distância sobre a qual a força é aplicada. A *potência* de uma contração muscular é diferente da força muscular porque a potência é uma medida da quantidade total de trabalho que o músculo realiza em uma unidade de tempo. A potência então é determinada não apenas pela força da contração muscular, mas também *pela distância da contração* e *pelo número de vezes que ele se contrai por minuto*. A potência muscular geralmente é medida em *quilogramas metro por minuto (kg-m/min)*. Isso quer dizer que um músculo que pode levantar um peso de 1 quilograma a uma altura de 1 metro ou que pode mover um objeto lateralmente contra uma força de 1 quilograma por uma distância de 1 metro em 1 minuto tem uma potência de 1 kg-m/min. A potência máxima que qualquer músculo do corpo de um atleta altamente treinado pode atingir com todos os músculos trabalhando em conjunto é aproximadamente a seguinte:

| | **kg-m/min** |
|---|---|
| Primeiros 8 a 10 segundos | 7.000 |
| Minuto seguinte | 4.000 |
| Próximos 30 minutos | 1.700 |

Fica claro assim, que uma pessoa tem a capacidade de surtos de extrema potência por curtos períodos de tempo, como durante uma corrida de 100 metros que é completada em 10 segundos, enquanto para provas de resistência de longa duração este valor é apenas um quarto do surto inicial de potência.

Isso não significa que o desempenho atlético de uma pessoa seja quatro vezes maior no início de uma atividade do que é após 30 minutos, porque a *eficiência* para traduzir a potência muscular em desempenho atlético é geralmente muito menor durante atividades rápidas do que em atividades menos rápidas, mas sustentadas. Sendo assim, a velocidade dos 100 metros rasos é apenas 1,75 vez maior que a velocidade de uma corrida de 30 minutos, apesar das diferenças de quatro vezes na capacidade de potência muscular entre o curto e o longo prazos.

Outra medida do desempenho muscular é a *resistência*. Isso, em grande extensão, depende do aporte nutricional para o músculo — mais do que tudo, da quantidade de glicogênio que foi armazenada no músculo antes do período de exercício. Uma pessoa que segue uma dieta rica em carboidratos armazena muito mais glicogênio nos músculos do que uma pessoa que segue ou uma dieta mista ou rica em gorduras. Desta forma, uma dieta rica em carboidratos melhora muito a resistência muscular. Quando atletas correm em velocidades típicas de maratonas, sua resistência (medida como o tempo que eles podem sustentar a corrida até a exaustão completa) é aproximadamente a seguinte:

| | **Minutos** |
|---|---|
| Dieta rica em carboidrato | 240 |
| Dieta mista | 120 |
| Dieta rica em gorduras | 85 |

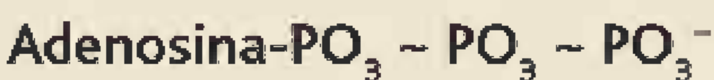
As quantidades correspondentes de glicogênio armazenado no músculo antes do início da corrida explicam essas diferenças. As quantidades armazenadas são aproximadamente as seguintes:

| | **g/kg de Músculo** |
|---|---|
| Dieta rica em carboidrato | 40 |
| Dieta mista | 20 |
| Dieta rica em gorduras | 6 |

**Sistemas Metabólicos Musculares Durante o Exercício**

Os mesmos sistemas metabólicos básicos estão presentes tanto nos músculos quanto em outras partes do corpo; isto é discutido em detalhes nos Capítulos 67 a 73. Entretanto, medidas quantitativas especiais da atividade de três sistemas metabólicos são extremamente importantes para o entendimento dos limites da atividade física. Esses sistemas são (1) *o sistema da fosfocreatina-creatina*, (2) *o sistema do glicogênio-ácido lático* e (3) *o sistema aeróbico*.

**Trifosfato de Adenosina.** A fonte de energia de fato utilizada para causar a contração muscular é o trifosfato de adenosina (ATP), que tem a seguinte fórmula básica:

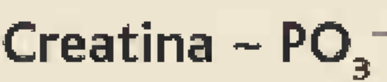



As ligações que unem os dois últimos radicais fosfato à molécula, designadas pelo símbolo ~, são *ligações fosfato de alta energia*. Cada uma dessas ligações armazena 7.300 calorias de energia por mol de ATP sob condições normais (e até mesmo um pouco mais sob as condições físicas do organismo, o que é discutido em detalhes no Cap. 67). Sendo assim, quando um radical fosfato é removido mais de 7.300 calorias de energia são liberadas para suprir o processo de contração muscular. Dessa forma, quando o segundo radical é removido, outras 7.300 calorias ficam disponíveis. A remoção do primeiro fosfato transforma o ATP em *difosfato* de *adenosina* (ADP) e a remoção do segundo transforma esse ADP em *monofosfato* de *adenosina* (AMP).

A quantidade de ATP presente nos músculos mesmo em um atleta bem-treinado é suficiente para sustentar uma potência muscular máxima por apenas cerca de 3 segundos, suficiente talvez para a metade de uma prova de 50 metros rasos. Dessa forma, exceto por alguns poucos segundos por vez, é essencial que novo ATP seja formado continuamente, mesmo durante o desempenho de atividades atléticas de curta duração. A Figura 84-1 mostra o conjunto do sistema metabólico, demonstrando a quebra do ATP primeiramente em ADP e depois em AMP, com a liberação de energia para a contração muscular. A parte esquerda da figura mostra os três sistemas metabólicos que fornecem um suprimento contínuo de ATP nas fibras musculares.

### Sistema da Fosfocreatina-creatina

A fosfocreatina (também chamada de *fosfato* de *creatina*) é um outro componente químico que possui uma ligação de fosfato de alta energia com a seguinte fórmula:



$$\text{Creatina} \sim PO_3^-$$

Ela pode ser decomposta em *creatina* e *íons fosfato*, como mostrado na Figura 84-1, e dessa forma libera grandes quantidades de energia. Na verdade, a ligação fosfato da fosfocreatina tem mais energia do que a ligação do ATP, 10.300 calorias por mol em comparação com as 7.300 para a ligação do ATP. Dessa forma, a fosfocreatina pode facilmente fornecer energia suficiente para reconstituir a ligação de alta energia do ATP. Além disso, a maioria das células musculares possui de duas a quatro vezes mais fosfocreatina que ATP.

Uma característica especial da transferência de energia da fosfocreatina para o ATP é que ela ocorre dentro de uma pequena fração de segundo. Sendo assim, toda a energia armazenada na fosfocreatina muscular está quase instantaneamente disponível para a contração muscular, assim como a energia armazenada no ATP.

A combinação da quantidade de ATP e de fosfocreatina existentes na célula é chamada de *sistema de energia do fosfágeno*. Ele pode fornecer potência muscular máxima por 8 a 10 segundos, quase suficiente para uma corrida de 100 metros. *A energia do sistema do fosfagênio é suficiente então para pequenas solicitações de potência muscular máxima.*

**Sistema do Glicogênio-Ácido Lático.** O glicogênio armazenado no músculo pode ser quebrado em glicose e esta passa a ser usada como energia. O estágio inicial desse processo, chamado *glicólise*, ocorre sem o uso de oxigênio e por isso é chamado de *metabolismo anaeróbico* (Cap. 67). Durante a glicólise, cada molécula de glicose é dividida em duas *moléculas de ácido pirúvico* e há liberação de energia para formar quatro moléculas de ATP para cada molécula original de glicose, como foi explicado no Capítulo 67. Ordinariamente, o ácido pirúvico entra então na mitocôndria das células musculares e reage com o oxigênio para formar ainda mais moléculas de ATP. Entretanto, quando há oxigênio insuficiente para a realização dessa fase (a fase oxidativa) do metabolismo da glicose, a maior parte do ácido pirúvico é então transformada em *ácido lático*, que é difundido para fora das células musculares em direção ao líquido intersticial e ao sangue. Dessa forma, uma grande parte do glicogênio muscular é transformada em ácido lático, porém quantidades consideráveis de ATP são totalmente produzidas sem o consumo de oxigênio.

Outra característica do sistema glicogênio-ácido lático é que ele pode produzir moléculas de ATP cerca de 2,5 vezes mais rapidamente do que o mecanismo oxidativo da mitocôndria. Portanto, quando se exigem grandes quantidades de ATP para períodos curtos a moderados de contração muscular, este mecanismo anaeróbico da glicólise pode ser usado como uma fonte rápida de energia. Contudo, ele é apenas de 50% mais rápido, assim como o sistema do fosfágeno. Sob condições ideais, o sistema glicogênio-ácido lático pode fornecer de 1,3 a 1,6 minuto de atividade muscular máxima, somando-se aos 8 a 10 segundos fornecidos pelo sistema do fosfágeno, embora com uma potência muscular um pouco reduzida.

**Sistema Aeróbico.** O sistema aeróbico é a oxidação dos alimentos na mitocôndria para fornecer energia. Em outras palavras, como mostrado na parte esquerda da Figura 84-1, a glicose, os ácidos graxos e os aminoácidos dos alimentos — após alguns processos intermediários — combinam-se com o oxigênio para liberar quantidades enormes de energia que são utilizadas para converter AMP e ADP em ATP, como discutido no Capítulo 67.

Comparando-se esse mecanismo de fornecimento de energia com os sistemas do glicogênio-ácido lático e do fosfágeno, as *taxas máximas* relativas *de geração de potência* em termos de moles de ATP produzidos por minuto são as seguintes:

| | Moles de ATP/min |
|---|---|
| Sistema do fosfágeno | 4 |
| Sistema do glicogênio-ácido lático | 2,5 |
| Sistema aeróbico | 1 |

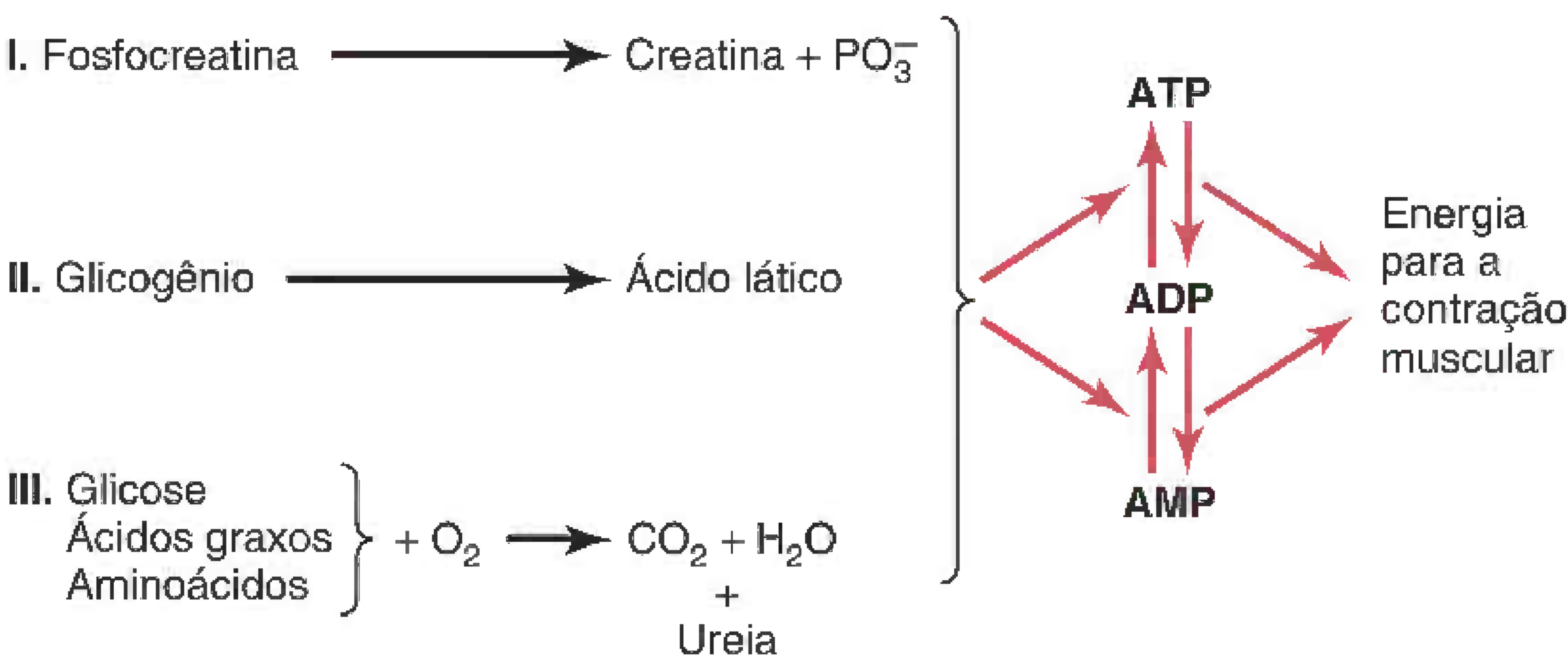



**Figura 84-1** Sistemas metabólicos importantes que fornecem energia para a contração muscular.

Quando se comparam os mesmos sistemas em relação à resistência, os valores relativos são os seguintes:

| | Tempo |
|---|---|
| Sistema do fosfágeno | 8 a 10 segundos |
| Sistema do glicogênio-ácido lático | 1,3 a 1,6 minuto |
| Sistema aeróbico | Tempo indeterminado (enquanto houver nutrientes) |

Pode-se então verificar prontamente que o sistema do fosfágeno é utilizado pelo músculo para poucos segundos de produção de potência, e o sistema aeróbico é requisitado para atividades atléticas mais prolongadas. Entre esses dois sistemas está o sistema do glicogênio-ácido lático, que é especialmente importante para fornecer potência extra durante provas intermediárias como as corridas de 200 a 800 metros.

**Que Tipos de Esportes Utilizam Cada Sistema de Energia?** Considerando-se a intensidade e a duração de uma atividade física, pode-se estimar qual sistema de energia é utilizado para cada atividade. Várias aproximações são apresentadas na Tabela 84-1.

**Tabela 84-1** Sistemas de Energia Utilizados em Diversos Esportes

| |
|---|
| **Sistema do Fosfágeno, Quase o Tempo Todo** |
| 100 metros rasos |
| Salto |
| Levantamento de peso |
| Mergulho |
| Arrancadas no futebol |
| Batedor de beisebol |
| **Sistemas do Fosfágeno e do Glicogênio–ácido Lático** |
| 200 metros rasos |
| Basquete |
| Arrancadas no *hockey* no gelo |
| Sistema do Glicogênio–ácido Lático Principalmente |
| 400 metros rasos |
| 100 metros na natação |
| Tênis |
| Futebol |
| **Sistemas do Glicogênio–ácido Lático e Aeróbico** |
| 800 metros rasos |
| 200 metros na natação |
| 1.500 metros no *skate* |
| Boxe |
| 2.000 metros no remo |
| Corrida de 1.500 metros |
| Corrida de 1 milha |
| 400 metros na natação |
| **Sistema Aeróbico** |
| 10.000 metros no *skate* |
| Esqui *cross-country* |
| Maratona (42,2 km) |
| *Cooper* |

**Recuperação dos Sistemas Metabólicos Após o Exercício.** Da mesma forma que a energia da fosfocreatina pode ser utilizada para reconstituir o ATP, a energia do sistema do glicogênio-ácido lático pode ser utilizada para reconstituir tanto a fosfocreatina quanto o ATP. E assim, a energia do metabolismo oxidativo do sistema aeróbico pode ser utilizada para reconstituir todos os outros sistemas — o do ATP, o da fosfocreatina e o do glicogênio-ácido lático.

A reconstituição do sistema do ácido lático significa principalmente a remoção do excesso de ácido lático acumulado em todos os líquidos corporais. Isso é extremamente importante porque o *ácido lático causa uma fadiga extrema.* Quando quantidades adequadas de energia são disponibilizadas pelo metabolismo oxidativo, a remoção do ácido lático é feita de duas maneiras: (1) uma pequena porção é convertida novamente em ácido pirúvico e é então metabolizada oxidativamente por todos os tecidos corporais. (2) O ácido lático remanescente é convertido novamente em glicose, principalmente no fígado, e esta é utilizada para recompor as reservas de glicogênio dos músculos.

**Recuperação do Sistema Aeróbico Após o Exercício.** Mesmo nos estágios iniciais de um exercício intenso, uma porção da capacidade aeróbica de um indivíduo é depletada. Isso resulta de dois efeitos: (1) o chamado *déficit de oxigênio* e (2) a *depleção dos estoques de glicogênio* muscular.

**Déficit de Oxigênio.** O corpo humano normalmente possui 2 litros de oxigênio estocados, que podem ser usados para o metabolismo aeróbico mesmo não se inalando mais nenhum oxigênio. Esse oxigênio armazenado consiste no seguinte: (1) 0,5 litro no ar dos pulmões, (2) 0,25 litro dissolvido nos líquidos corporais, (3) 1 litro combinado com a hemoglobina do sangue e (4) 0,3 litro nas próprias fibras musculares, combinado principalmente com a mioglobina, uma ligação química do oxigênio similar à hemoglobina.

No exercício intenso, quase todo esse estoque de oxigênio é usado dentro de cerca de 1 minuto pelo metabolismo aeróbico. Sendo assim, após o término do exercício, esse estoque tem de ser reposto através da absorção de quantidades extras de oxigênio acima das necessidades normais. Além disso, cerca de 9 litros a mais de oxigênio devem ser consumidos para reconstituir tanto o sistema do fosfágeno, quanto o sistema do ácido lático. Todo esse oxigênio extra que deve ser "reposto", cerca de 11,5 litros, é chamado de déficit de oxigênio.

A Figura 84-2 mostra esse princípio do déficit de oxigênio. Durante os primeiros 4 minutos da figura, a pessoa se exercita intensamente e a taxa de absorção de oxigênio aumenta mais de 15 vezes. Dessa forma, mesmo após o término do exercício, a absorção de oxigênio permanece acima do normal; primeiramente muito acima enquanto o corpo está reconstituindo o sistema do fosfágeno e retornando a porção de oxigênio armazenado referente ao déficit de oxigênio, e depois por 40 minutos em um nível mais baixo, enquanto o ácido lático é removido. A porção inicial do déficit de oxigênio é chamada de *déficit de oxigênio alático* e perfaz um total de 3,5 litros. A porção final é chamada de *déficit de oxigênio lático*, perfazendo um total de cerca de 8 litros.

**Recuperação do Glicogênio Muscular.** A recuperação de uma depleção exaustiva do glicogênio muscular não é um assunto simples. Isso sempre requer dias, em vez de segundos, minutos e horas requisitados para recuperação dos sistemas do fosfágeno e do ácido lático. A Figura 84-3 mostra esse

processo de recuperação sob três condições: primeira, em uma pessoa com uma dieta rica em carboidratos; segunda, em uma pessoa com uma dieta rica em gorduras e proteínas; e terceira, em uma pessoa sem alimentação. Note que em uma dieta de carboidratos, a recuperação total ocorre em cerca de 2 dias. Por outro lado, pessoas com uma dieta rica em gorduras e proteínas ou sem alimentação mostram muito pouca recuperação mesmo depois de 5 dias. O que se pode inferir dessas comparações é que (1) é importante para um atleta ter uma dieta rica em carboidratos antes de uma atividade exaustiva e (2) não se deve participar de exercícios exaustivos durante as 48 horas que antecedem a atividade.

### Nutrientes Utilizados Durante a Atividade Muscular

Além do grande uso de carboidratos pelos músculos durante o exercício, especialmente durante as fases iniciais do exercício, os músculos também utilizam grandes quantidades de gordura na forma de *ácidos graxos* e *ácido acetoacético* para produzir energia (Cap. 68), e utilizam também, em uma escala menor, proteínas em forma de *aminoácidos*. Na verdade, mesmo sob as melhores condições, em atividades atléticas que durem mais do que 4 a 5 horas, o glicogênio armazenado no músculo fica quase totalmente depletado e não tem muito uso depois para energizar uma contração muscular. Em vez disso, o músculo precisa agora da energia de outras fontes principalmente das gorduras.

A Figura 84-4 mostra a utilização relativa aproximada de carboidratos e gorduras, para obtenção de energia durante exercícios exaustivos de longa duração, sob três condições nutricionais: dieta rica em carboidratos, dieta mista e dieta rica em gorduras. Note que a maior parte da energia vem dos carboidratos durante os primeiros segundos ou minutos do exercício, mas quando ocorre a exaustão, 60% a 85% da energia é derivada das gorduras em vez dos carboidratos.

Nem toda a energia dos carboidratos vem das reservas de glicogênio *muscular*. Na verdade, quase a mesma quantidade de glicogênio que é armazenada nos músculos é armazenada também no *fígado*, e pode ser liberado para o sangue na forma de glicose e esta ser captada pelos músculos como fonte de energia. Além disso, soluções de glicose dadas para um atleta beber durante o decorrer de uma atividade física fornecem de 30% a 40% da energia necessária para atividades prolongadas como a maratona.

Por esse motivo, se há glicogênio e glicose sanguínea disponíveis, eles são os nutrientes escolhidos para uma atividade muscular intensa. Mesmo assim, para uma atividade de resistência de longa duração, pode-se esperar que a gordura forneça mais de 50% da energia requerida após as primeiras 3 a 4 horas.

### Efeito do Treinamento Atlético nos Músculos e no Desempenho Muscular

**Importância do Treinamento de Resistência Máxima.** Um dos princípios cardinais do desenvolvimento muscular durante o treinamento atlético é o seguinte: músculos que funcionam sem nenhuma carga, mesmo que sejam exercitados por horas, aumentam pouco a sua força. Por sua vez, músculos que se contraem a mais de 50% da carga máxima desenvolverão a força rapidamente, mesmo que sejam poucas contrações diárias. Utilizando esse princípio, pesquisas

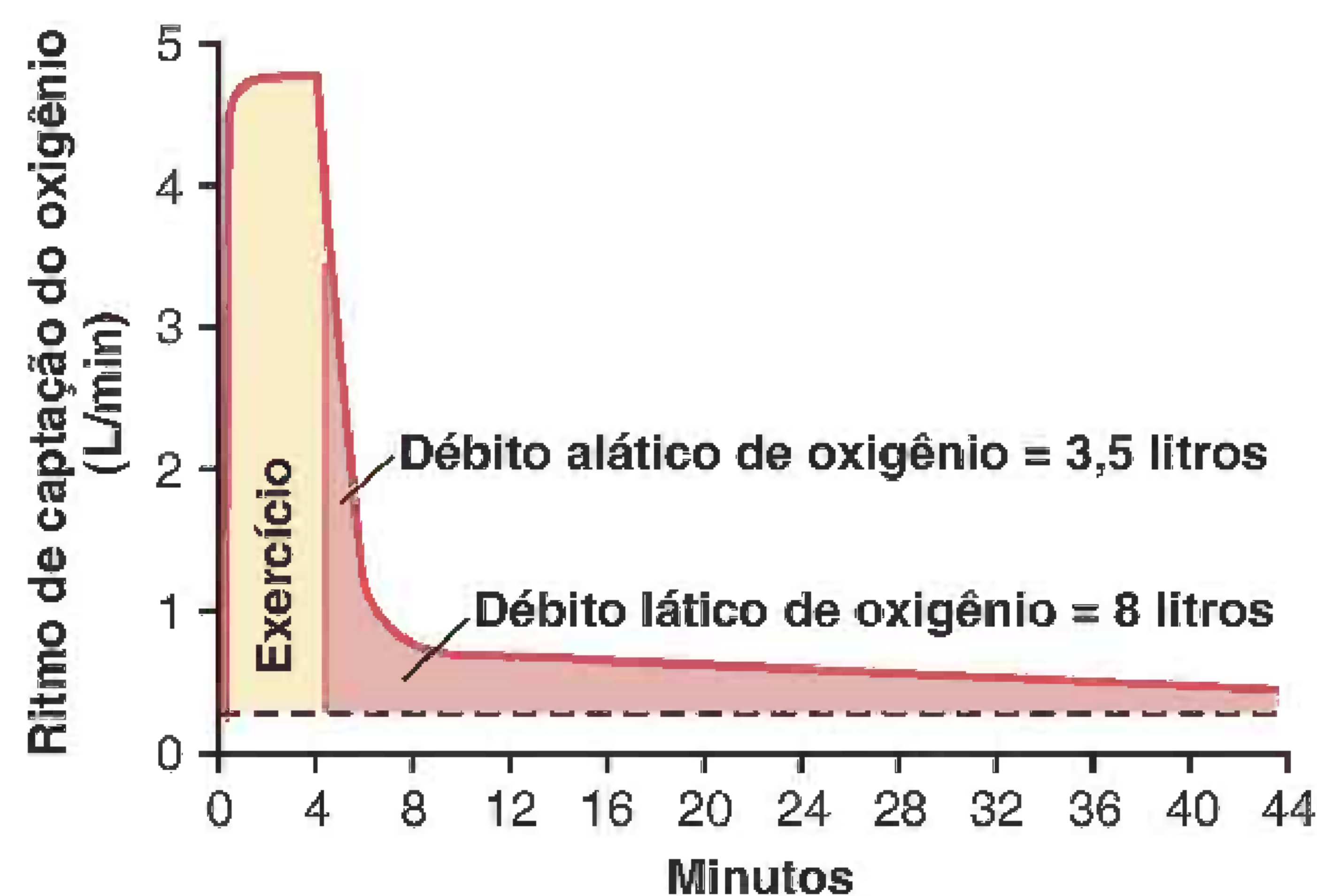



**Figura 84-2** Taxa de consumo de oxigênio pelos pulmões durante 4 minutos de exercício máximo e depois por cerca de 40 minutos após o término do exercício. Esta figura demonstra o princípio do *déficit de oxigênio*.

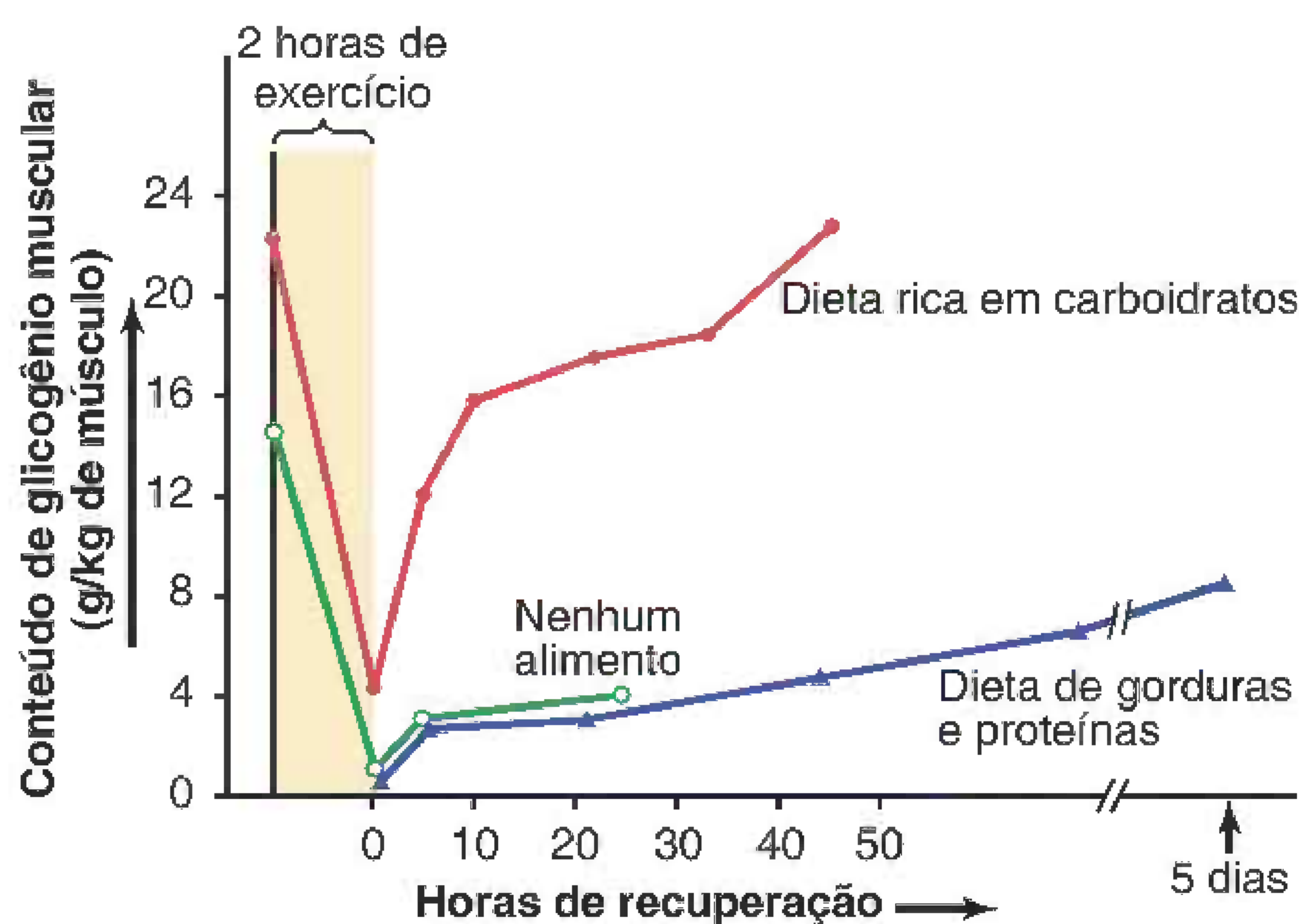



**Figura 84-3** Efeito da dieta na taxa de reposição do glicogênio após exercício prolongado. (Redesenhada de Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

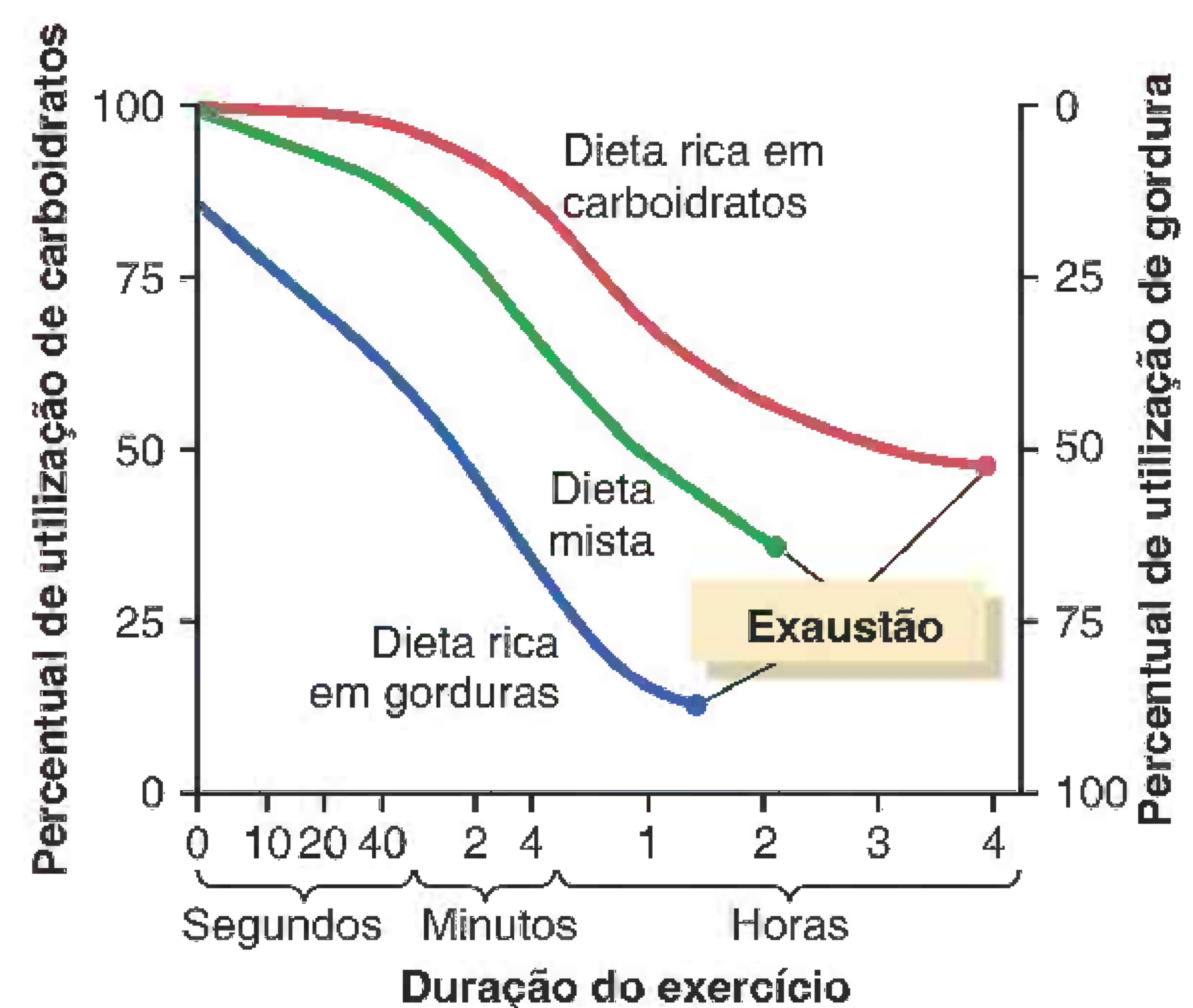



**Figura 84-4** Efeito da duração do exercício e do tipo de dieta nos percentuais relativos de carboidrato ou gordura, utilizados como fonte de energia pelos músculos. (Baseada parcialmente em dados de Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

mostram que *três séries de seis contrações musculares quase máximas, três vezes por semana, aumentam de forma quase ideal a força muscular, sem produzir fadiga crônica.*

A curva superior da Figura 84-5 mostra o aumento percentual aproximado da força que pode ser atingido em uma pessoa jovem, previamente não treinada nesse programa de treinamento, demonstrando que a força muscular aumenta cerca de 30% durante as primeiras 6 a 8 semanas, mas permanece quase inalterável após esse tempo. Junto com esse aumento na força está um aumento percentual quase igual da massa muscular, que é chamado de *hipertrofia muscular*.

Com a idade, muitas pessoas se tornam tão sedentárias que seus músculos se tornam extremamente atrofiados. Sendo assim, o treinamento muscular frequentemente aumenta a força muscular em mais de 100%.

**Hipertrofia Muscular.** O tamanho médio dos músculos de uma pessoa é determinado, em grande parte, pela hereditariedade mais o nível de secreção de testosterona, o que em homens contribui para músculos consideravelmente maiores do que em mulheres. Com o treinamento porém os músculos podem ser hipertrofiados talvez de 30% a 60%. A maior parte dessa hipertrofia resulta de um aumento do diâmetro das fibras musculares, mais do que de um aumento do número de fibras. Entretanto, muito poucas fibras bastante aumentadas podem dividir-se ao longo de seu comprimento, formando fibras novas e assim aumentando ligeiramente o número de fibras.

As mudanças que ocorrem dentro da fibra muscular hipertrofiada incluem (1) um aumento no número de miofibrilas proporcional ao grau de hipertrofia; (2) até 120% de aumento nas enzimas mitocondriais; (3) 60% a 80% de aumento nos componentes do sistema metabólico do fosfágeno, incluindo ATP e fosfocreatina; (4) até 50% de aumento no estoque de glicogênio e (5) 75% a 100% de aumento no estoque de triglicerídeos (gordura). Devido a todas essas mudanças, a capacidade dos sistemas metabólicos anaeróbico e aeróbico são aumentadas, aumentando especialmente a taxa máxima de oxidação e a eficácia do sistema oxidativo em até 45%.

**Fibras de Contração Rápida e Fibras de Contração Lenta.** No ser humano, todos os músculos têm porcentagens variadas de *fibras de contração rápida* e *fibras de contração lenta*. Por exemplo, o músculo gastrocnêmio tem uma maior predominância de fibras de contração rápida, o que dá a ele a capacidade de uma contração rápida e potente do tipo da utilizada no salto. Por sua vez, o músculo sóleo tem uma predominância de fibras de contração lenta e por isso ele é utilizado para atividades mais prolongadas dos membros inferiores.

As diferenças básicas ente os dois tipos de fibras são as seguintes:

1. As fibras de contração rápida têm cerca do dobro do diâmetro.
2. As enzimas que promovem uma rápida liberação de energia nos sistemas do fosfágeno e do glicogênio-ácido lático são de duas a três vezes mais ativas nas fibras de contração rápida do que nas de contração lenta, fazendo com que a potência máxima que possa se atingida em períodos curtos seja duas vezes maior na fibra de contração rápida.
3. As fibras de contração lenta são organizadas principalmente para resistência, especialmente para gerarem energia aeróbica. Elas possuem muito mais mitocôndrias do que as fibras de contração rápida. Além disso, elas possuem uma quantidade consideravelmente maior de mioglobina, uma proteína parecida com a hemoglobina que se combina com o oxigênio dentro da fibra muscular; a mioglobina extra aumenta a taxa de difusão do oxigênio através da passagem deste de uma molécula a outra de mioglobina. Além disso, as enzimas do sistema metabólico aeróbico são consideravelmente mais ativas nas fibras de contração lenta do que nas fibras de contração rápida.
4. O número de capilares é maior ao redor das fibras de contração lenta do que nas fibras de contração rápida.

Em resumo, as fibras de contração rápida podem produzir quantidades extremas de potência por alguns poucos segundos até mais ou menos 1 minuto. Por sua vez, as fibras de contração lenta fornecem resistência, produzindo uma força prolongada de contração durante minutos ou muitas horas.

**Diferenças Hereditárias Entre Atletas para Fibras de Contração Rápida *Versus* Fibras de Contração Lenta.** Algumas pessoas têm uma quantidade consideravelmente maior de fibras de contração rápida, enquanto outras têm uma

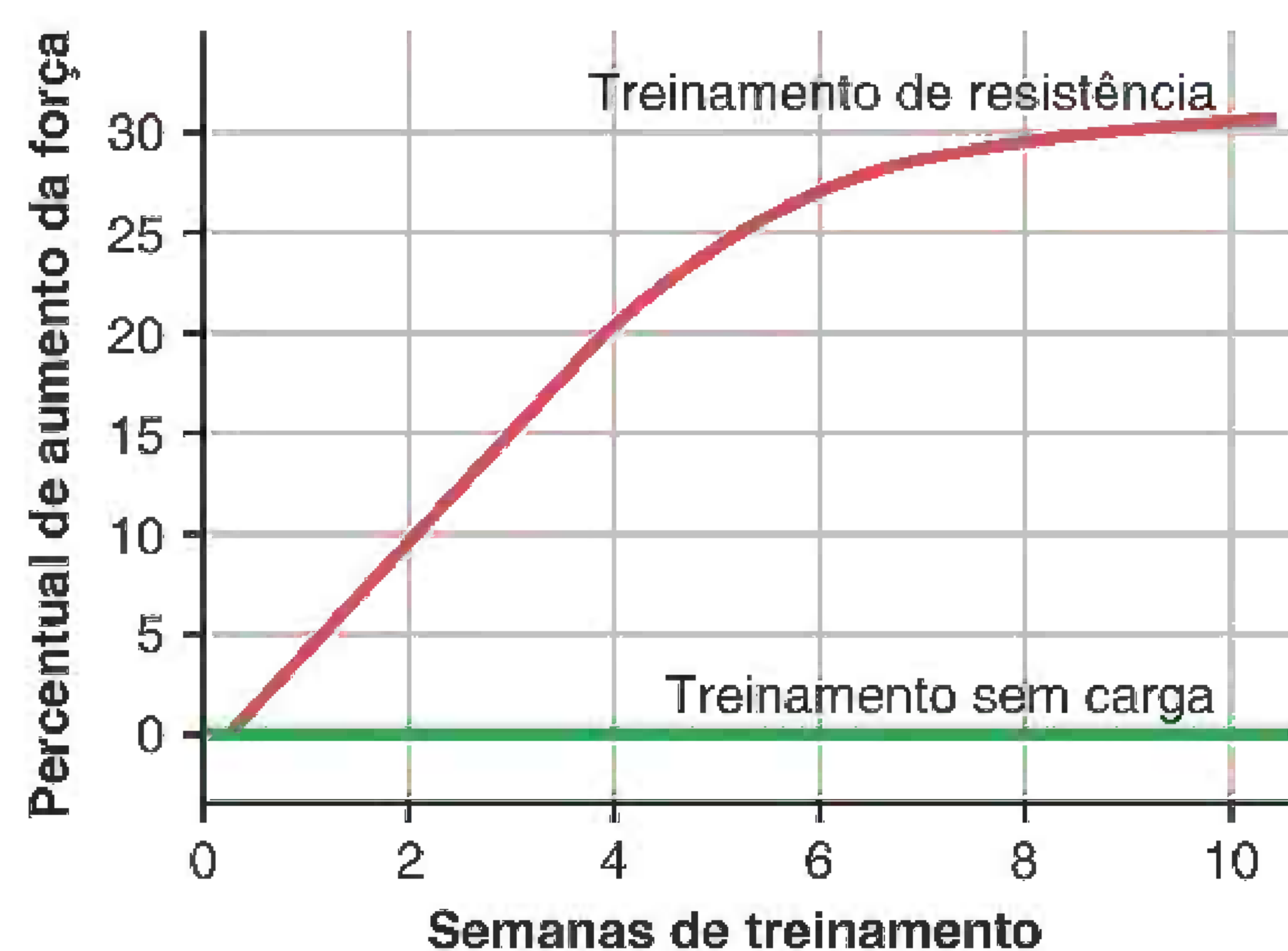



**Figura 84-5** Efeito aproximado do treinamento resistido ideal no aumento da força muscular após um período de 10 semanas de treinamento.

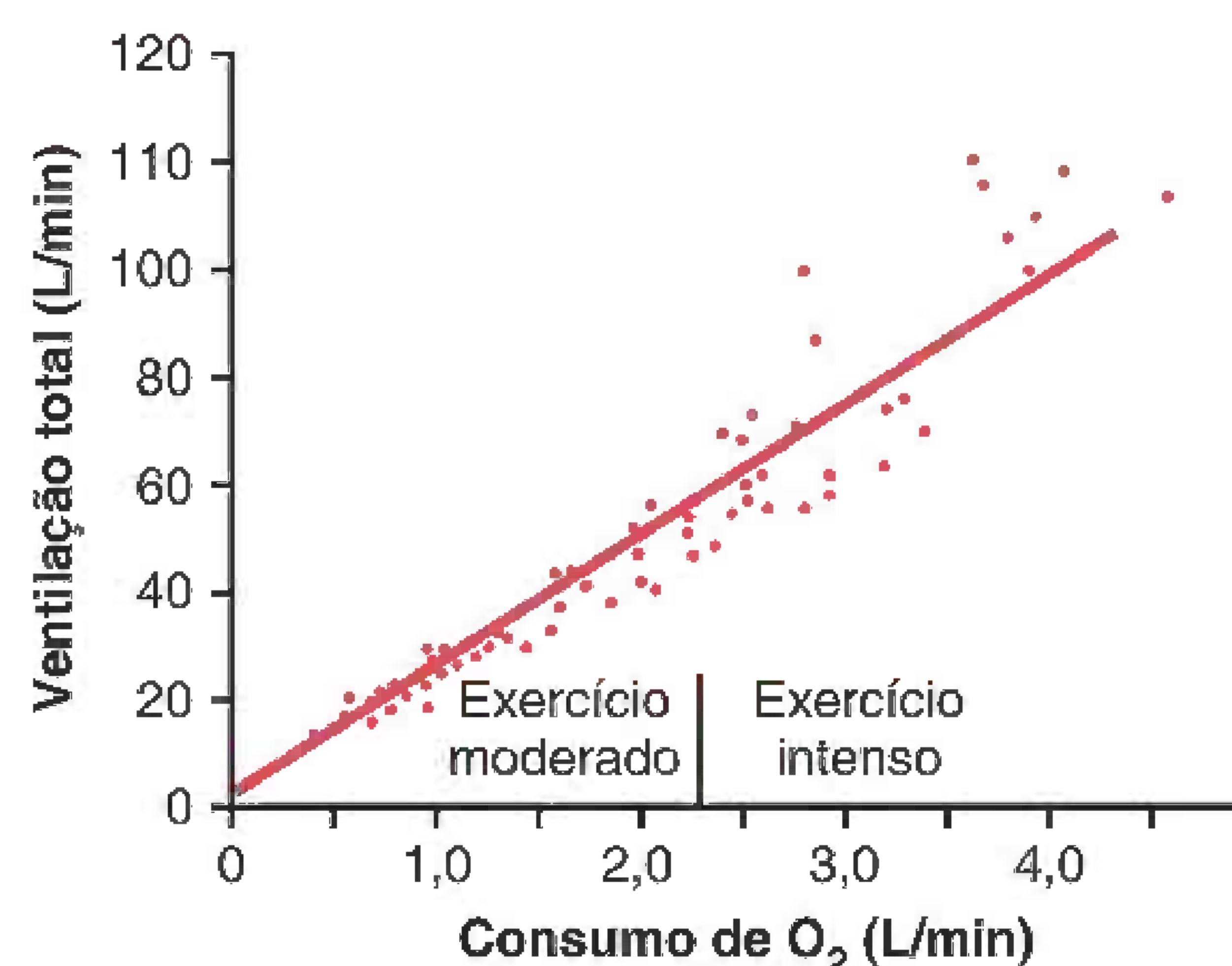



**Figura 84-6** Efeito do exercício no consumo de oxigênio e na frequência ventilatória. (Redesenhada de Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, LL: Charles C Thomas, 1950.)

quantidade maior de fibras de contração lenta; isso poderia determinar, até certo ponto, as capacidades atléticas dos indivíduos. Não foi demonstrado ainda, que o treinamento atlético possa mudar as proporções de fibras rápidas e de fibras lentas, embora um atleta possa querer muito desenvolver um tipo mais que outro. Contudo, isso parece ser totalmente determinado por herança genética o que, por sua vez, ajuda a determinar que área esportiva é mais apropriada para cada pessoa: algumas pessoas parecem ter nascido para ser maratonistas, outras para ser velocistas e saltadores. Por exemplo, a tabela a seguir registra os percentuais de fibras de contração rápida *versus* fibras de contração lenta no quadríceps de diferentes tipos de atletas:

| | Contração Rápida | Contração Lenta |
|---|---|---|
| Maratonistas | 18 | 82 |
| Nadadores | 26 | 74 |
| Homens (média) | 55 | 45 |
| Levantadores de peso | 55 | 45 |
| Velocistas | 63 | 37 |
| Saltadores | 63 | 37 |

## Respiração no Exercício

Embora a respiração seja de pouca importância para o desempenho em modalidades de velocidade, ela é crucial para o desempenho máximo em modalidades de resistência.

**Consumo de Oxigênio e Ventilação Pulmonar no Exercício.** O consumo normal de oxigênio para um homem jovem em repouso é de 250 mL/min. Porém, em condições de esforço máximo, esse valor pode aumentar para aproximadamente os seguintes valores médios:

| | mL/min |
|---|---|
| Média de homens destreinados | 3.600 |
| Média de homens treinados | 4.000 |
| Maratonistas masculinos | 5.100 |

A Figura 84-6 mostra a relação entre o *consumo de oxigênio* e a *ventilação pulmonar total* em diferentes níveis de exercício. Fica claro por essa figura, como era de se esperar, que existe uma relação linear. Tanto o consumo de oxigênio quanto a ventilação pulmonar total aumentam cerca de 20 vezes entre o estado de repouso e a intensidade máxima do exercício *em atletas bem-treinados*.

**Limites da Ventilação Pulmonar.** Quão intensamente o nosso sistema respiratório é exigido durante o exercício? Isso pode ser respondido pela seguinte comparação feita em um homem jovem normal:

| | L/min |
|---|---|
| Ventilação pulmonar no exercício máximo | 100 a 110 |
| Capacidade respiratória máxima | 150 a 170 |

Sendo assim, a capacidade respiratória máxima é cerca de 50% maior do que a ventilação pulmonar real durante o exercício. Isso proporciona um fator de segurança para os atletas, dando a eles uma ventilação extra que pode ser utilizada em determinadas condições como (1) exercício em altitudes elevadas, (2) exercício em condições extremamente quentes e (3) anormalidades no sistema respiratório.

O ponto importante é que o sistema respiratório normalmente não é o fator limitante do fornecimento de oxigênio aos músculos durante o metabolismo aeróbico muscular máximo. Veremos a seguir que a capacidade do coração de bombear sangue para os músculos constitui habitualmente o fator limitante mais importante.

**Efeito do Treinamento sobre a $\dot{V}O_2$ Máx.** A abreviatura para a taxa de oxigênio utilizado sob condições máximas do metabolismo aeróbico é $\dot{V}O_2$ máx. A Figura 84-7 mostra o efeito progressivo do treinamento atlético sobre a $\dot{V}O_2$ máx registrada em um grupo de indivíduos, começando em um nível zero de treinamento e dando continuidade em um programa por 7 a 13 semanas. Nesse estudo, foi surpreendente que a $\dot{V}O_2$ máx. tivesse aumentado apenas 10%. Além disso, a frequência do treinamento duas ou cinco vezes por semana teve pouco efeito no aumento da $\dot{V}O_2$ máx. E como foi apontado antes, a $\dot{V}O_2$ máx. de um maratonista é cerca de 45 vezes maior que a de uma pessoa destreinada. A maior parte dessa $\dot{V}O_2$ máx. do maratonista é provavelmente determinada geneticamente; ou seja, pessoas que possuem uma caixa torácica maior em relação ao tamanho corporal e músculos respiratórios mais fortes selecionam-se para tornarem-se maratonistas. Entretanto, também é provável que muitos anos de treinamento aumentem a $\dot{V}O_2$ máx. dos maratonistas em valores consideravelmente maiores que os 10% que foram registrados em experimentos de curto prazo tais como aquele da Figura 84-7.

**Capacidade de Difusão do Oxigênio de Atletas.** A capacidade de difusão do oxigênio é uma medida da taxa com que o oxigênio pode se difundir dos alvéolos pulmonares para o sangue. Essa medida é expressa em mililitros de oxigênio que serão difundidos por minuto por cada milímetro de mercúrio, resultante da diferença entre a pressão parcial de oxigênio alveolar e a pressão sanguínea do oxigênio pulmonar. Em outras palavras, se a pressão parcial do oxigênio nos alvéolos é de 91 mmHg e a pressão sanguínea do oxigênio é de 90 mmHg, a quantidade de oxigênio difundido através da membrana respiratória a cada minuto é igual à capacidade

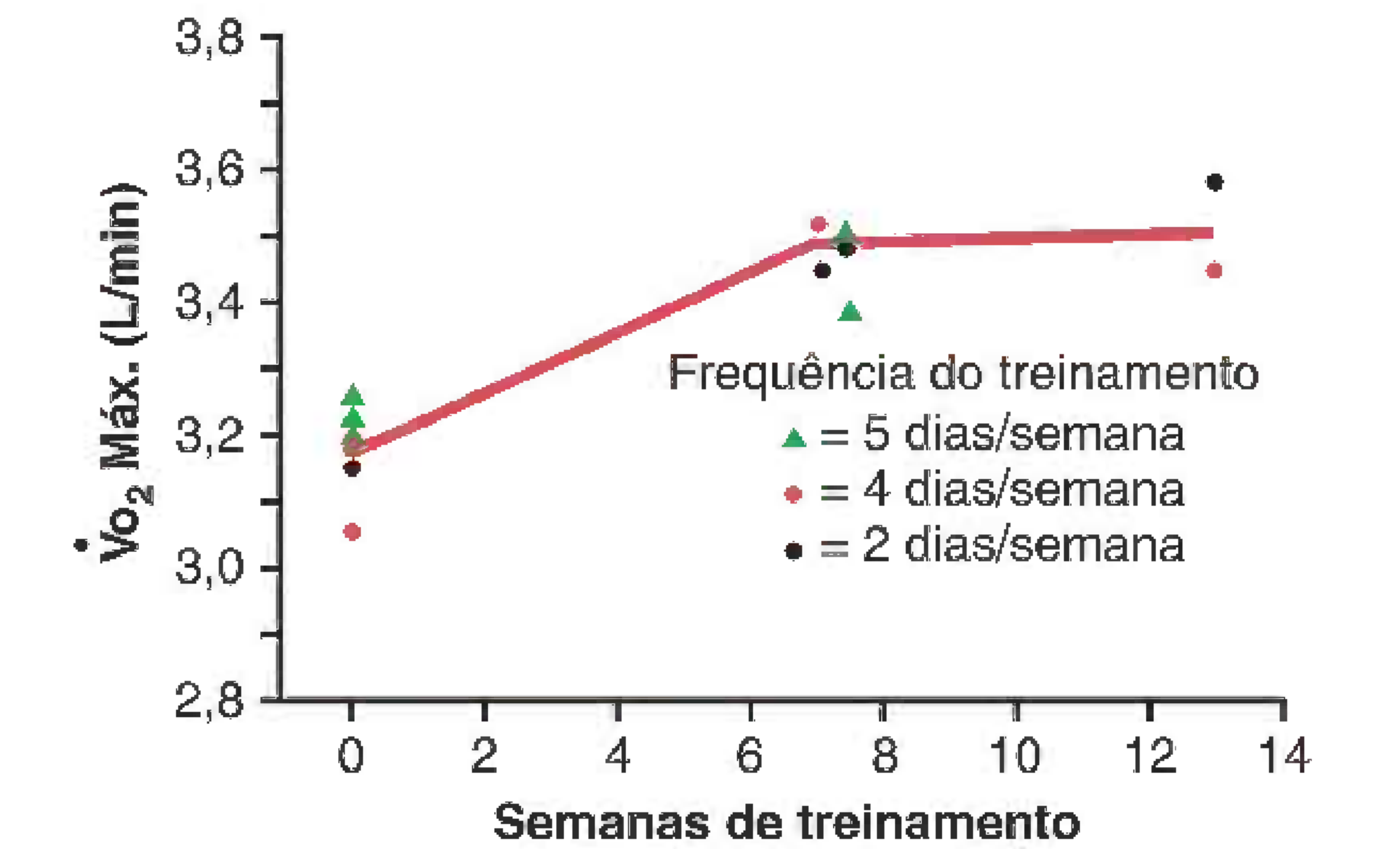



**Figura 84-7** Aumento na $\dot{V}O_2$ máx. após um período de 7 a 13 semanas de treinamento. (Redesenhada de Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

de difusão. Na tabela a seguir, estão alguns valores medidos para diferentes capacidades de difusão:

| | mL/min |
|---|---|
| Não atletas em repouso | 23 |
| Não atletas durante exercício máximo | 48 |
| Skatistas de velocidade em exercício máximo | 64 |
| Nadadores em exercício máximo | 71 |
| Remador em exercício máximo | 80 |

O mais impressionante acerca desses resultados é o grande aumento na capacidade de difusão entre o estado de repouso e o exercício máximo. Isso resulta principalmente do fato de que o fluxo sanguíneo através de muitos dos capilares pulmonares é lento, ou até mesmo nulo no repouso, enquanto no exercício máximo o aumento do fluxo sanguíneo através dos pulmões faz com que todos os capilares pulmonares sejam perfundidos em sua capacidade máxima, proporcionando uma maior área pela qual o oxigênio pode ser difundido para o sangue dos capilares pulmonares.

Também fica claro por esses valores que aqueles atletas que exigem maiores quantidades de oxigênio por minuto têm maior capacidade de difusão. Isso acontece porque indivíduos com capacidades de difusão naturalmente maiores escolhem esses tipos de esporte, ou porque o treinamento faz com que essa capacidade de difusão aumente? Não se sabe a resposta, mas é bastante provável que o treinamento, particularmente o treinamento de resistência, realmente tenha um papel importante.

**Gases Sanguíneos Durante o Exercício.** Por causa da grande utilização de oxigênio pelos músculos durante o exercício, poderia esperar-se que a pressão de oxigênio no sangue arterial diminuísse acentuadamente e a pressão do dióxido de carbono aumentasse muito além do normal durante exercícios extenuantes. Entretanto, normalmente isso não acontece. Ambos os valores permanecem em níveis próximos aos normais, demonstrando a grande habilidade do sistema respiratório de fornecer aeração adequada do sangue mesmo durante exercícios pesados.

Isso mostra outro ponto importante: *os gases sanguíneos não têm de sempre tornarem-se anormais para que o processo respiratório seja estimulado no exercício.* Em vez disso, a respiração é estimulada por mecanismos neurogênicos durante o exercício, como foi discutido no Capítulo 41. Parte dessa estimulação resulta da estimulação direta do centro respiratório, pelos mesmos sinais neurais que são transmitidos do cérebro para os músculos durante o exercício. Acredita-se que uma parte adicional da estimulação seja resultado dos sinais sensoriais transmitidos para o centro respiratório dos músculos que se contraem e das articulações que se movem. Toda essa estimulação neural extra da respiração é normalmente suficiente para fornecer quase exatamente o aumento necessário na ventilação pulmonar requerido para manter os gases respiratórios — o oxigênio e o dióxido de carbono — muito próximos do normal.

**Efeitos do Tabagismo na Ventilação Pulmonar Durante o Exercício.** Já se sabe que fumar pode diminuir o "fôlego" de um atleta. Isso é verdadeiro por muitas razões. Primeiro, um dos efeitos da nicotina é a constrição dos bronquíolos, o que aumenta a resistência ao fluxo de ar para dentro e para fora dos pulmões. Em segundo lugar, os efeitos irritativos da fumaça causam por si mesmos um aumento da secreção de líquidos na árvore brônquica, bem como um edema dos revestimentos epiteliais. Em terceiro lugar, a nicotina paralisa os cílios da superfície das células epiteliais respiratórias, que normalmente batem continuamente para remover o excesso de líquidos e partículas estranhas das vias respiratórias. Como resultado disso, muita secreção e restos celulares acumulam-se nas vias respiratórias, dificultando mais ainda a respiração. Considerando todos esses fatores, até mesmo um fumante moderado sente um cansaço respiratório durante o exercício máximo, e o desempenho pode ser reduzido.

Muito mais intensos são os efeitos do tabagismo crônico. Apenas em uns poucos fumantes crônicos não há um desenvolvimento de algum grau de enfisema. Nessa doença, ocorre o seguinte: (1) bronquite crônica, (2) obstrução de muitos bronquíolos terminais e (3) destruição de muitas paredes alveolares. No enfisema grave, quatro quintos da membrana respiratória podem ser destruídos; dessa forma, o mínimo exercício pode causar angústia respiratória. Na verdade, muitos desses pacientes não podem sequer realizar uma simples caminhada em uma sala sem ficar ofegantes.

## O Sistema Cardiovascular no Exercício

**Fluxo Sanguíneo Muscular.** O requisito fundamental da função cardiovascular durante o exercício é prover o oxigênio e outros nutrientes necessários para os músculos que estão se exercitando. Para isso, o fluxo sanguíneo muscular aumenta drasticamente durante o exercício. A Figura 84-8 mostra registros do fluxo sanguíneo na panturrilha de uma pessoa por um período de 6 minutos durante contrações intermitentes moderadamente intensas. Note não apenas o grande aumento no fluxo — cerca de 13 vezes — mas também a diminuição do fluxo durante cada contração muscular. Duas conclusões podem ser tiradas desse estudo: (1) o próprio processo contrátil diminui temporariamente o fluxo sanguíneo para o músculo porque o músculo esquelético que se contrai comprime os vasos sanguíneos intramus-

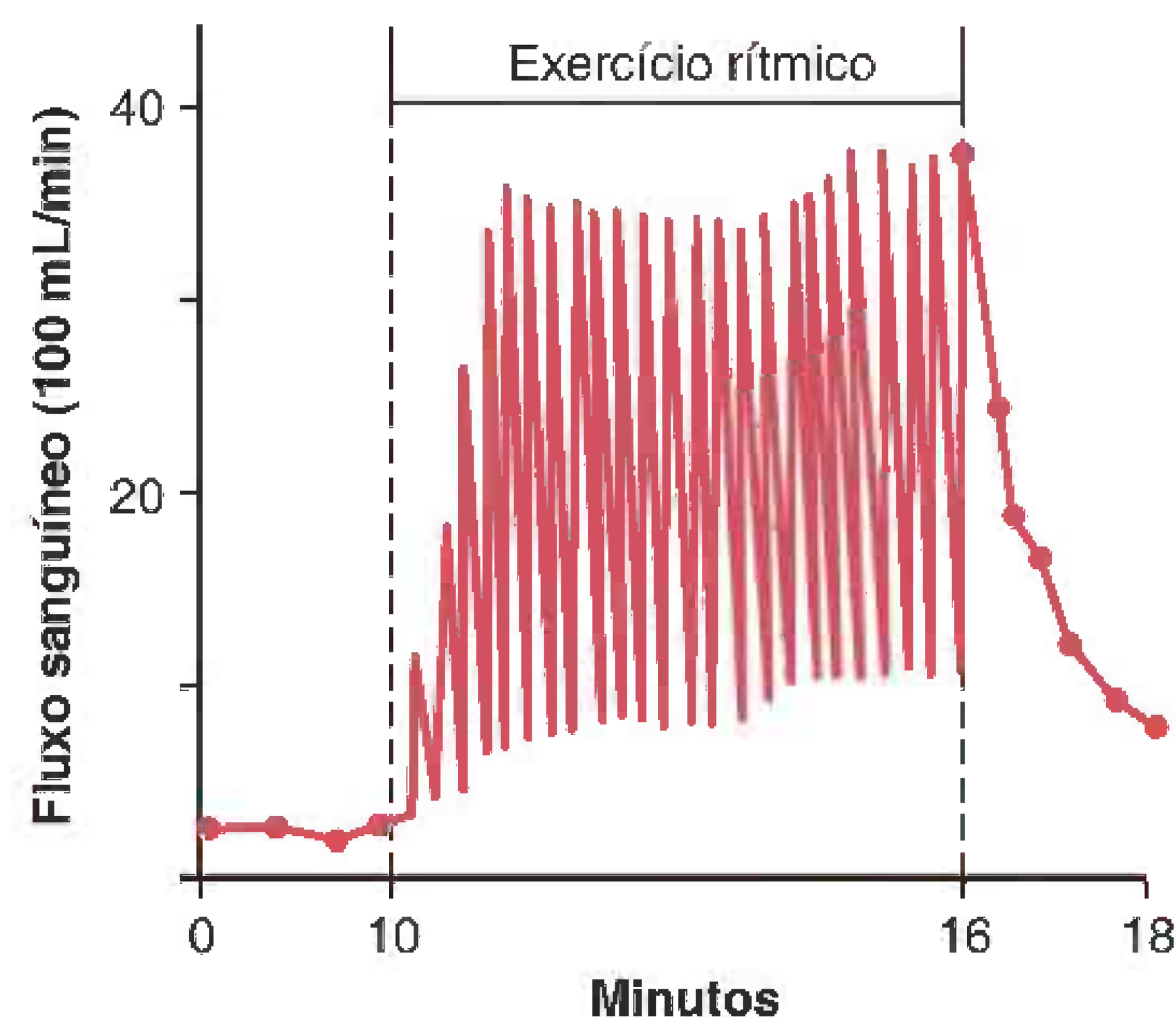



**Figura 84-8** Efeitos do exercício muscular no fluxo sanguíneo na panturrilha de uma perna durante uma contração rítmica forte. O fluxo sanguíneo foi muito menor durante a contração, do que entre as contrações. (Redesenhada de Barcroft H, Dornhors AC: Blood flow through human calf during rhythmic exercise. J Physiol 109:402, 1949.)

culares; portanto, contrações musculares *tônicas* intensas podem causar uma rápida fadiga muscular, por causa da falta de suprimento de oxigênio e outros nutrientes em quantidades suficientes para uma contração contínua. (2) O fluxo sanguíneo para os músculos durante o exercício aumenta notavelmente. A comparação a seguir mostra o aumento máximo que pode ocorrer no fluxo sanguíneo em um atleta bem-treinado.

| | mL/100 g Músculo/min |
|---|---|
| Fluxo sanguíneo no repouso | 3,6 |
| Fluxo sanguíneo durante o exercício máximo | 90 |

Desta forma, o fluxo sanguíneo no músculo pode aumentar até um máximo de cerca de 25 vezes durante exercícios extenuantes. Quase metade desse valor resulta da vasodilatação causada pelos efeitos diretos do aumento do metabolismo muscular, como foi explicado no Capítulo 21. O aumento remanescente resulta de vários fatores, dentre os quais o mais importante é provavelmente o aumento moderado na pressão arterial que ocorre no exercício, geralmente em torno de 30%. O aumento na pressão não apenas força a passagem de mais sangue através dos vasos sanguíneos, mas também estira as paredes das arteríolas, reduzindo adicionalmente a resistência vascular. Sendo assim, um aumento de 30% na pressão sanguínea pode frequentemente mais do que dobrar o fluxo sanguíneo; isso multiplica em pelo menos duas vezes o grande aumento no fluxo já causado pela vasodilatação metabólica.

**Trabalho Realizado, Consumo de Oxigênio e Débito Cardíaco Durante o Exercício.** A Figura 84-9 mostra as inter-relações entre trabalho realizado, consumo de oxigênio e débito cardíaco durante o exercício. Não é nenhuma surpresa que esse três fatores estejam relacionados entre si, como mostrado pelas funções lineares, porque o trabalho realizado pelo músculo aumenta o consumo de oxigênio e este por sua vez dilata os vasos musculares, aumentando assim o retorno venoso e o débito cardíaco. Alguns valores típicos do débito cardíaco em diversos níveis de exercício são os seguintes:

| | L/min |
|---|---|
| Débito cardíaco em homens jovens em repouso | 5,5 |
| Débito cardíaco máximo durante o exercício em homens jovens destreinados | 23 |
| Débito cardíaco máximo durante o exercício em maratonistas masculinos (média) | 30 |

Dessa forma, pessoas destreinadas consideradas normais podem aumentar seu débito cardíaco pouco mais que quatro vezes, e atletas bem treinados podem aumentar o débito cerca de seis vezes. (Alguns maratonistas tiveram registrados débitos cardíacos de 35 a 40 L/min, ou seja, sete a oito vezes o débito cardíaco normal em repouso.)

**Efeitos do Treinamento na Hipertrofia Cardíaca e no Débito Cardíaco.** Pelos dados mostrados, fica claro que maratonistas podem atingir débitos cardíacos máximos aproximadamente 40% maiores que aqueles atingidos por pessoas destreinadas. Isso resulta principalmente do fato de que as câmaras cardíacas dos maratonistas aumentam em 40% de tamanho; juntamente com esse aumento das câmaras, a massa cardíaca também aumenta 40% ou mais. Dessa forma, durante o treinamento não apenas os músculos esqueléticos hipertrofiam-se mas também o coração. Entretanto, o aumento do tamanho do coração e o aumento da capacidade de bombeamento ocorrem quase que totalmente no treinamento de resistência, e não no treinamento de potência.

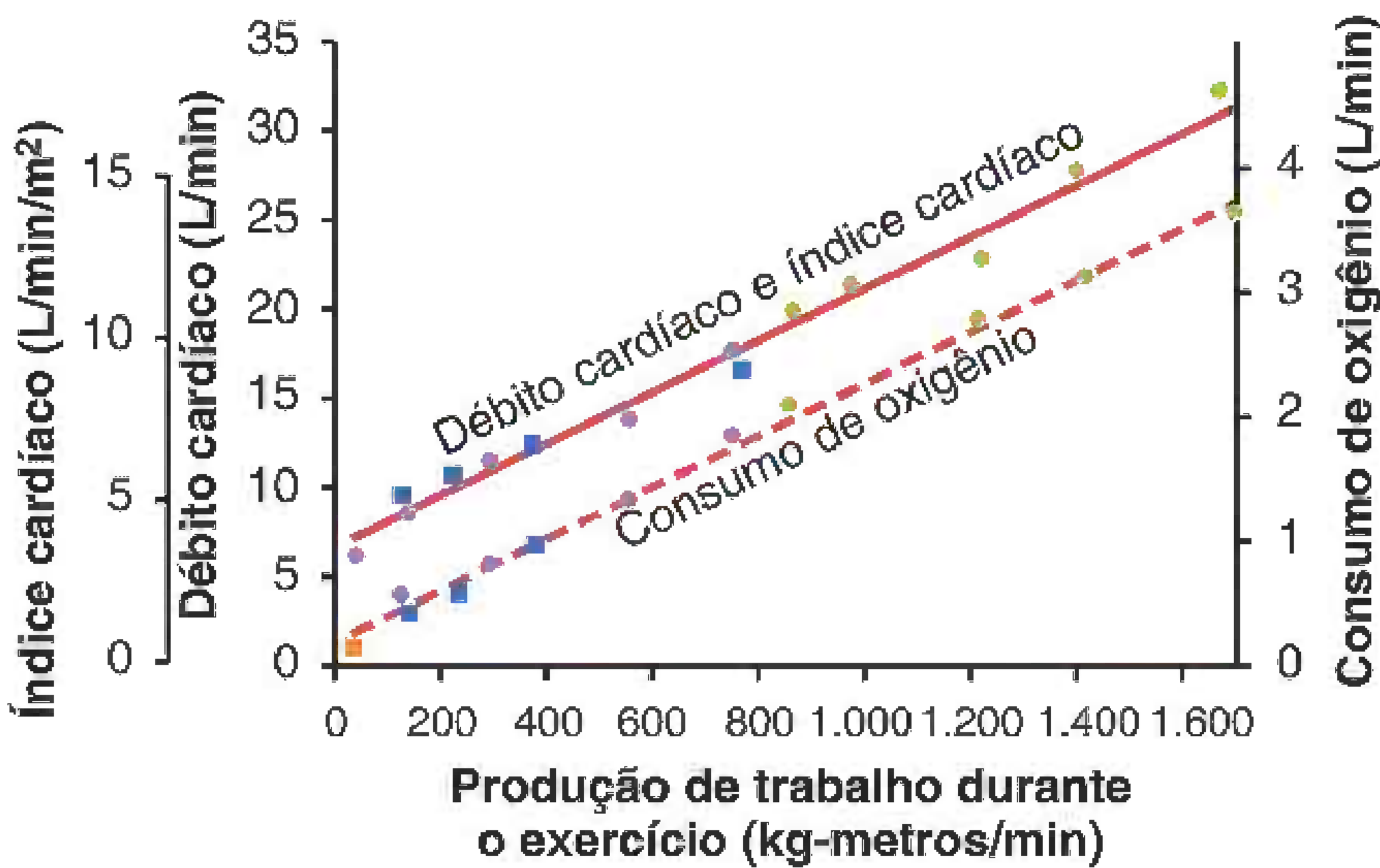



**Figura 84-9** Relação entre débito cardíaco e trabalho realizado (*linha contínua*), e entre o consumo de oxigênio e o trabalho realizado (*linha tracejada*) durante diferentes níveis de exercício. (Redesenhada de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

Embora o coração do maratonista seja considerado maior do que o de uma pessoa normal, o débito cardíaco em repouso é quase exatamente o mesmo. Porém, esse débito cardíaco normal é atingido por um grande volume sistólico com uma frequência cardíaca baixa. A Tabela 84-2 compara o volume sistólico e a frequência cardíaca em pessoas destreinadas e em maratonistas.

Dessa forma, a eficácia do bombeamento de sangue em cada batimento cardíaco é de 40% a 50% maior em atletas altamente treinados do que em pessoas destreinadas, mas existe uma diminuição correspondente na frequência cardíaca em repouso.

**O Papel do Volume Sistólico e da Frequência Cardíaca no Aumento do Débito Cardíaco.** A Figura 84-10 mostra as

**Tabela 84-2** Comparação da Função Cardíaca Entre Maratonistas e não Atletas

| | Volume Sistólico (mL) | Frequência Cardíaca (batimentos/min) |
|---|---|---|
| **Repouso** | | |
| Não atleta | 75 | 75 |
| Maratonista | 105 | 50 |
| **Máximo** | | |
| Não atleta | 110 | 195 |
| Maratonista | 162 | 185 |

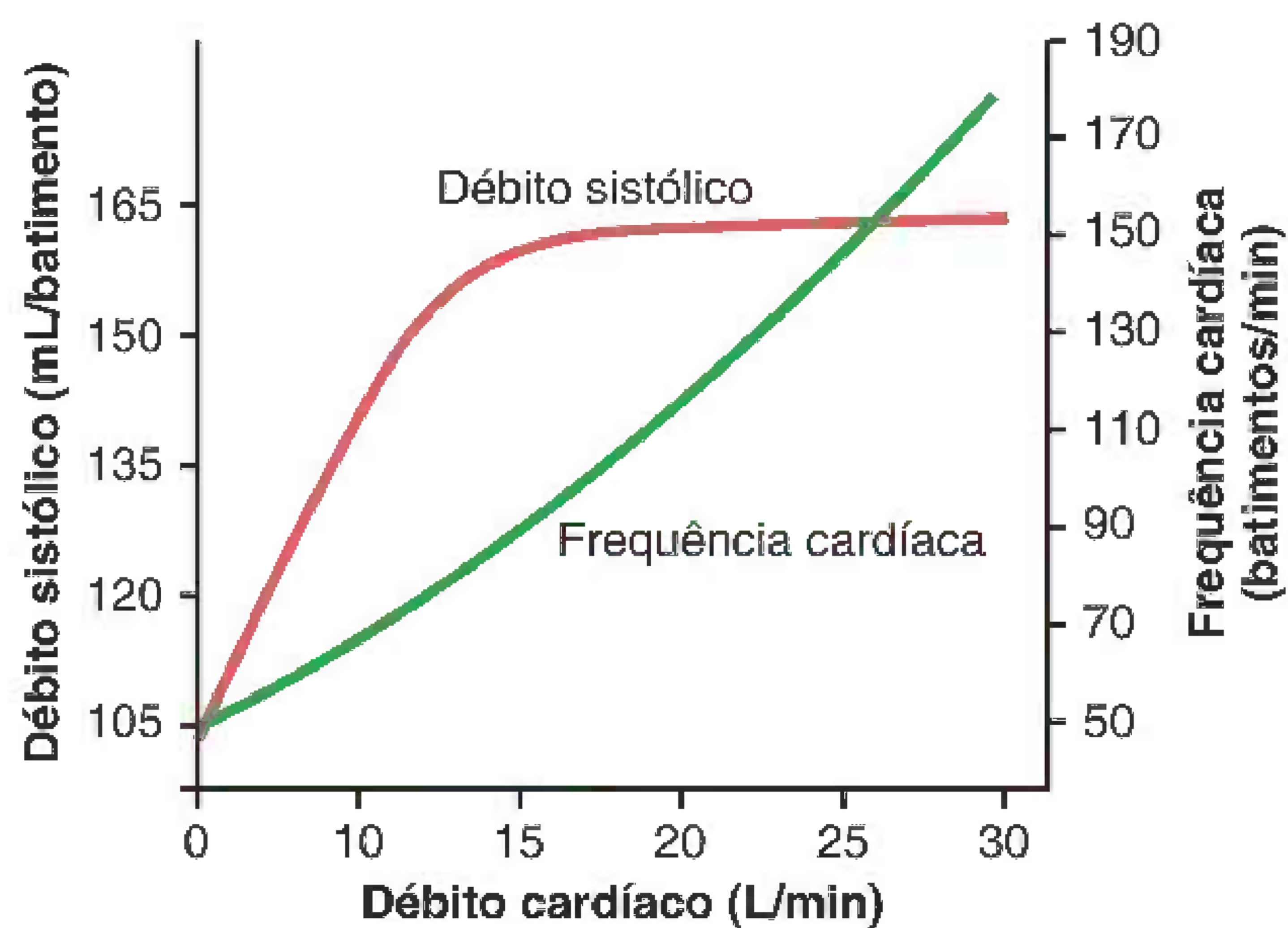



**Figura 84-10** Volume sistólico aproximado e frequência cardíaca em diferentes níveis de débito cardíaco em um maratonista.

mudanças aproximadas no volume sistólico e na frequência cardíaca, à medida que o débito cardíaco aumenta dos níveis de repouso de cerca de 5,5 L/min para 30 L/min no maratonista. O *volume sistólico* aumenta de 105 para 162 mililitros, um aumento de cerca de 50%, enquanto a frequência cardíaca aumenta de 50 a 185 batimentos/min, um aumento de 270%. Por esse motivo, o aumento da frequência cardíaca conta muito mais para uma maior proporção de aumento do débito cardíaco do que o aumento do volume sistólico durante exercícios extenuantes. O volume sistólico geralmente assume seu máximo quando o débito cardíaco atingiu apenas metade do seu máximo. Qualquer aumento posterior no débito cardíaco tem de ocorrer por causa do aumento da frequência cardíaca.

**Relação Entre Desempenho Cardiovascular e $\dot{V}o_2$ Máx.** Durante o exercício máximo, tanto a frequência cardíaca quanto o volume sistólico aumentam cerca de 95% acima de seus níveis máximos. Como o débito cardíaco é igual ao volume sistólico *multiplicado* pela frequência cardíaca, pode-se perceber que o débito cardíaco é aproximadamente 90% daquele máximo que qualquer pessoa poderia atingir. Isso contrasta com o valor máximo de 65% da ventilação pulmonar. Sendo assim, pode-se verificar prontamente que o sistema cardiovascular é normalmente mais limitante da $\dot{V}o_2$ máx. do que o sistema respiratório, porque a utilização de oxigênio pelo corpo não pode nunca ser maior do que a taxa de oxigênio transportada pelo sistema cardiovascular para os tecidos.

Por essa razão, frequentemente afirma-se que o nível de desempenho que pode ser atingido pelo maratonista depende principalmente da capacidade de desempenho de seu coração, porque esse é o fator mais limitante na liberação de oxigênio em quantidades adequadas para os músculos que estão trabalhando. Por isso, o débito cardíaco que pode ser atingido pelo maratonista de 40% a mais que a média de homens destreinados é provavelmente o mais importante benefício fisiológico do programa de treinamento desse atleta.

**Efeito de Cardiopatias e do Envelhecimento no Desempenho Atlético.** Por causa da limitação crítica que o sistema cardiovascular impõe ao desempenho máximo em esportes de resistência, pode-se entender de imediato que qualquer tipo de cardiopatia que diminua o débito cardíaco máximo causará uma diminuição correspondente com relação à capacidade de potência muscular máxima do corpo. Por essa razão, uma pessoa com insuficiência cardíaca congestiva frequentemente tem dificuldade até em produzir a força necessária para se levantar da cama, quanto mais para fazer uma caminhada.

O débito cardíaco máximo de pessoas idosas também diminui consideravelmente — 50% entre os 18 e os 80 anos de idade. Além disso, existe maior diminuição ainda na capacidade respiratória máxima. Por essas razões, assim como há uma diminuição da massa muscular, a força máxima do músculo também é bastante reduzida na velhice.

## Calor Corporal no Exercício

Quase toda a energia liberada pelo metabolismo corporal dos nutrientes pode ser convertida em calor. Isso se aplica até à energia que causa a contração muscular pelas seguintes razões: primeiro, a eficiência máxima para conversão da energia dos nutrientes em trabalho muscular, mesmo sob as melhores condições, é de apenas 20% a 25%; o que sobra da energia dos nutrientes é convertida em calor durante o curso das reações químicas intracelulares. Em segundo lugar, quase toda a energia que realmente vai alimentar o trabalho muscular ainda assim se transforma em calor, porque quase toda essa energia é utilizada para (1) superar a resistência viscosa ao movimento dos músculos e articulações, (2) superar a fricção do sangue fluindo pelos vasos sanguíneos e (3) outros efeitos similares — os quais convertem a energia muscular contrátil em calor.

Agora, reconhecendo-se que o consumo de oxigênio pelo corpo pode aumentar até 20 vezes no atleta bem-treinado, e que a quantidade de calor liberada no corpo é quase exatamente proporcional ao consumo de oxigênio (como foi discutido no Cap. 72), pode-se rapidamente notar que grandes quantidades de calor são injetadas nos tecidos corporais internos quando se está realizando um trabalho de resistência. Além disso, quando uma grande quantidade de calor entra pelo corpo em um dia quente e úmido, de modo que o mecanismo do suor não possa eliminar todo o calor, uma condição intolerável e até mesmo letal chamada *intermação* pode se desenvolver facilmente em atletas.

**Intermação.** Durante atividades de resistência, mesmo sob condições ambientais normais, a temperatura corporal frequentemente aumenta de seus níveis iniciais de 37° a 40°C. Sob condições ambientais quentes e úmidas e com excesso de roupas, a temperatura corporal pode facilmente subir para 41° a 42°C. Nesse nível, a própria temperatura elevada torna-se destrutiva para as células, principalmente para as células cerebrais. Quando isso acontece, vários sintomas começam a aparecer, incluindo fraqueza excessiva, exaustão, dor de cabeça, tonteiras, náusea, suor profuso, confusão, marcha instável, colapso e perda da consciência.

Todo esse complexo é chamado de *intermação*, e se não for tratado a tempo pode levar à morte. Na verdade, mesmo que a pessoa tenha parado de se exercitar, a temperatura não desce facilmente por conta própria. Uma das razões para isso é que nessas temperaturas altas o próprio mecanismo regulador de temperatura frequentemente falha (Cap. 73). Uma segunda razão é que na intermação a temperatura corporal elevada aproximadamente dobra as taxas de todas as reações químicas, liberando assim ainda mais calor.

O tratamento da intermação é reduzir a temperatura corporal o mais rápido possível. A maneira mais prática de se fazer isso é remover toda a roupa, borrifar água em todas as superfícies corporais e ligar um ventilador. Experimentos mostraram que esse tratamento pode reduzir a temperatura tão rápido, ou quase tão rápido, quanto qualquer outro procedimento, embora alguns médicos prefiram uma imersão total do corpo em água contendo um pouco de gelo picado, se houver disponibilidade.

## Líquidos Corporais e Sal no Exercício

Cerca de 2,5 a 5 kg de perda de peso corporal foram registrados em atletas dentro de um período de 1 hora, durante uma atividade de resistência sob condições quentes e úmidas. Toda essa perda corporal resulta essencialmente da perda de suor. O suor que é liberado em quantidades suficientes para causar uma perda de peso de apenas 3% pode significativamente diminuir o desempenho de uma pessoa; 5% a 10% de rápida diminuição do peso pode frequentemente ser séria, levando a câibras musculares, náuseas e outros efeitos. Por isso, é essencial repor esses líquidos assim que eles são perdidos.

**Reposição de Cloreto de Sódio e Potássio.** O suor contém uma grande quantidade de cloreto de sódio, por isso há muito tempo foi afirmado que todos os atletas teriam que trazer tabletes de sal (cloreto de sódio) para tomar em dias quentes e úmidos de exercício. Entretanto, o uso excessivo de tabletes de sal pode fazer tanto mal quanto bem. Além disso, se um atleta se torna aclimatado ao calor através de uma exposição excessiva gradual a ele pelo período de 1 a 2 semanas, em vez de realizar atividades máximas no primeiro dia, as glândulas sudoríparas também tornam-se aclimatadas, assim a quantidade de sal perdida no suor torna-se apenas uma fração daquela que seria perdida antes da aclimatação. Essa aclimatação da glândula sudorípara resulta principalmente do aumento da secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. A aldosterona, por sua vez, tem um efeito direto nas glândulas sudoríparas, aumentando a reabsorção do cloreto de sódio do suor antes que ele passe dos túbulos das glândulas sudoríparas para a pele. Uma vez que o atleta está aclimatado, apenas raramente deve-se considerar a utilização de suplementos de sal em atividades atléticas.

Experiências com unidades militares expostas a exercícios pesados no deserto demonstraram ainda outro problema eletrolítico — a perda de potássio. A perda de potássio resulta parcialmente do aumento da secreção de aldosterona durante a aclimatação ao calor, o que aumenta a perda de potássio na urina assim como no suor. Como consequência desses achados, alguns líquidos suplementares para atletas contêm quantidades apropriadamente proporcionais de potássio juntamente com sódio, geralmente na forma de suco de frutas.

## Drogas e Atletas

Sem insistir muito nessa questão, vamos listar alguns dos efeitos das drogas nos atletas.

Primeiro, acredita-se que a *cafeína* aumente o desempenho atlético. Em uma experiência com um maratonista, seu tempo total foi melhorado em cerca de 7% pelo uso legal de cafeína, em quantidades similares àquelas achadas em uma a três xícaras de café. Outros experimentos não puderam confirmar nenhuma vantagem, deixando esse assunto em dúvida.

Segundo, o uso de *hormônios sexuais masculinos (andrógênios)* ou outro esteroide anabolizante para aumentar a força muscular, sem dúvida pode aumentar o desempenho atlético sob determinadas condições, especialmente em mulheres e até mesmo em homens. Porém, esteroides anabolizantes também aumentam bastante o risco de danos cardiovasculares porque eles frequentemente causam hipertensão, diminuição das lipoproteínas de alta densidade e aumento das de baixa densidade, que favorecem ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais.

Em homens, qualquer tipo de preparação de hormônio sexual masculino também leva a uma diminuição da função dos testículos, incluindo tanto a diminuição da formação do esperma, quanto a diminuição da secreção natural de testosterona com efeitos residuais que algumas vezes duram por muitos meses, podendo durar por tempo indeterminado. Em uma mulher, efeitos mais tenebrosos podem ocorrer porque ela não está normalmente adaptada ao hormônio sexual masculino — cabelo na face, engrossamento da voz, ruborização da pele e cessamento da menstruação.

Outras drogas, como *anfetaminas* e *cocaína*, têm sido acusadas de aumentar o desempenho atlético. Também é verdade que o uso excessivo dessas drogas pode levar a uma deterioração do desempenho. Além disso, os experimentos falharam em provar o valor dessas drogas, exceto como estimulante físico. Sabe-se de alguns atletas que morreram durante eventos esportivos por causa da interação entre essas drogas e a norepinefrina e epinefrina liberadas pelo sistema nervoso simpático durante o exercício. Uma das possíveis causas da morte sob essas condições é a hiperexcitação do coração, levando à fibrilação ventricular que é letal em poucos segundos.

## A Forma Física Prolonga a Vida

Diversos estudos demonstraram até agora que as pessoas que mantêm seus corpos em forma, utilizando meios legais de se exercitar e controlar o peso, têm o benefício adicional de prolongar a vida. Especialmente entre as idades de 50 a 70 anos, os estudos demonstraram que a mortalidade era três vezes menor nas pessoas que estavam mais em forma.

Mas por que um corpo em forma prolonga a vida? As razões a seguir são algumas das mais importantes.

Deixar o corpo em forma e controlar o peso reduz bastante as doenças coronarianas. Isso resulta de (1) manutenção de uma pressão sanguínea moderadamente baixa e (2) redução do colesterol total e das lipoproteínas de baixa densidade, assim como o aumento das lipoproteínas de alta densidade. Como foi mostrado antes, essas mudanças todas juntas trabalham para reduzir o número de ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e doenças renais.

A pessoa que está em forma tem mais reservas corporais para serem utilizadas quando ficar doente. Por exemplo, um homem de 80 anos de idade fora de forma pode ter um sistema respiratório que limita a liberação de oxigênio para os tecidos em, no máximo, 1 L/min; isso significa *uma reserva*

*respiratória de não mais que três a quatro vezes esse valor.* Entretanto, uma pessoa idosa em forma pode ter até duas vezes mais reserva. Isso é especialmente importante para preservação da vida, quando pessoas mais velhas desenvolvem alguma condição como, por exemplo, pneumonia, que pode rapidamente requisitar toda a reserva respiratória disponível. Além disso, a capacidade de aumentar o débito cardíaco quando se precisa ("a reserva cardíaca") é frequentemente 50% maior nos idosos que estão em forma.

Exercícios e bom condicionamento físico total também reduzem o risco de muitos distúrbios metabólicos crônicos associados à obesidade, tais como resistência à insulina e diabetes tipo II. Exercícios moderados, mesmo na ausência de perda de peso significativa, têm mostrado melhora na sensibilidade à insulina e redução, ou em alguns casos eliminação da necessidade de tratamento com insulina em pacientes com diabetes tipo II.

Um condicionamento físico aperfeiçoado também reduz o risco de vários tipos de câncer, incluindo o de mama, próstata e câncer de cólon. Muito dos efeitos benéficos dos exercícios podem estar relacionados com a redução da obesidade. No entanto, estudos experimentais em animais e em humanos também têm mostrado que exercício regular reduz o risco para muitos distúrbios crônicos através de mecanismos que não são completamente entendidos, mas são, pelo menos em certa medida, independentes da perda de peso ou diminuição da adiposidade.

## Referências


Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms, *Physiol Rev* 88:287, 2008.

Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ: The evolution of physical activity recommendations. How much is enough? *Am J Clin Nutr* 79:913S, 2004.

Cairns SP, Lindinger MI: Do multiple ionic interactions contribute to skeletal muscle fatigue? *J Physiol* 586:4039, 2008.

Favier FB, Benoit H, Freyssenet D: Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use, *Pflugers Arch* 456:587, 2008.

Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue, *J Appl Physiol* 104:551, 2008.

Glass JD: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atropy. *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1973.

Levine BD: Max: what do we know, and what do we still need to know?, *J Physiol* 586:25, 2008.

Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production, *Physiol Rev* 88:1243, 2008.

Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE, et al: Control of the size of the human muscle mass. *Annu Rev Physiol* 66:799, 2004.

Romer LM, Polkey MI: Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance, *J Appl Physiol* 104:879, 2008.

Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy, *Physiology (Bethesda)* 23:160, 2008.

Schiaffino S, Sandri M, Murgia M: Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity, *Physiology (Bethesda)* 22:269, 2007.

Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, et al: Habitual exercise and arterial aging, *J Appl Physiol* 105:1323, 2008.

Sjöqvist F, Garle M, Rane A: Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society, *Lancet* 371:1872, 2008.

Tschakovsky ME, Hughson RL: Interaction of factors determining oxygen uptake at the onset of exercise. *J Appl Physiol* 86:1101, 1999.

(página deixada intencionalmente em branco)

# Índice

Nota: Página com número seguido por *q*, indica quadros; *f*, figuras; *t*, tabelas.


A
Aberração cromática, 668
Absorção. *Ver* Rim(ns), reabsorção pelo; Intestino grosso, absorção no; Intestino delgado, absorção no.
Absorção de líquido nos capilares 191, 196. *Ver também* Pressão de reabsorção efetiva.
Abundância de energia, insulina e, 987–988
Acalasia, 807, 841
Aceleração da cabeça
  angular, 715, 715f
  linear, 714–715
Acetato, vasodilatação causada por, 210
Acetazolamida, 420, 527
Acetil-CoA. *Ver* Acetilcoenzima A (acetil-CoA).
Acetil-CoA carboxilase, 868
Acetilcoenzima A (acetil-CoA), 23
  a partir da beta-oxidação de ácidos graxos, 864, 865f, 865
  ácido acetoacético produzido pela, 865
  ácido pantotênico e, 900
  aminoácidos convertidos para, 868
  conversão do ácido pirúvico para, 854–855
  na síntese de acetilcolina, 774
  no ciclo do ácido cítrico, 855–856, 855f
    após oxidação de ácido graxo, 864–865
  síntese de ácido graxo a partir de, 865, 867f, 868
  síntese de colesterol a partir da, 870
  síntese de esteróide partir da, 1046
Acetilcolina
  ações farmacológicas de, 782
  como neurotransmissor do músculo liso, 99, 100
  como transmissor do sistema nervoso central, 580
  das terminações nervosas colinérgicas, 773–774
    drogas com efeito potencializador da, 782
  doença de Huntington e, 733
  dos neurônios reticulares do tronco encefálico, 749
    sono e, 762
  efeitos cardíacos da, 125, 126
    bradicardia como, 154
  estrutura molecular da, 773
  fluxo sanguíneo coronário e, 259
  músculo liso gastrointestinal e, 797, 798
  na junção neuromuscular
    secreção de, 75, 87–90, 88f
    síntese de, 87, 90
  nos gânglios da base, 731–732, 731f
  secreções gástricas e, 820, 821
  secreções pancreáticas e, 824
  síntese de, 774
Acetilcolina transferase, 580, 774
Acetilcolinesterase
  em terminações nervosas parassimpáticas, 774
  na junção neuromuscular, 87, 88f, 89, 90
Acetona, 865
  cetose e, 865
  na respiração, 1003
Acidente vascular encefálico
  circulação cerebral e, 787–788
  controle do sistema motor e, 711
  hipertensão e, 230
Acidente vascular encefálico por calor (hipertermia), 923–924, 1099
Ácido (s)
  definição de, 401
  forte e fraco, 401–402
  não volátil, 407, 409, 410, 412
    intervalo aniônico e, 418
  sabor do, 683, 684t
Ácido acetilsalicílico. *Ver* Aspirina® (ácido acetilsalicílico).
Ácido acetoacético, 865, 882
  falta de insulina e, 993
  no diabetes mellitus, 416, 1003
Ácido araquidônico 937
Ácido ascórbico. *Ver* Vitamina C.
Ácido carbônico
  absorção intestinal de bicarbonato e, 837
  fluxo sanguíneo cerebral e, 786
  no sistema de tamponamento com bicarbonato, 32, 403
  nos eritrócitos, 526–527
  secreções pancreáticas e, 823, 824–825, 824f
Ácido cetoglutárico–α, 878
Ácido cítrico, na vesícula seminal, 1028
Ácido cólico, 827, 870
Ácido desoxirribonucleico. *Ver* DNA (ácido desoxirribonucleico).
Ácido esteárico, 861
  ATP a partir da oxidação do, 865
Ácido etacrínico, 419
Ácido fólico, 900
  absorção prejudicada de, 844
  no feto, 1076
  produção de eritrócitos e, 441, 444, 900
Ácido fosfórico, como componente do DNA, 27, 28*f*
Ácido gama-aminobutírico. *Ver* GABA (ácido gama-aminobutírico).
Ácido gástrico. *Ver* Ácido gástrico hidroclórico.
Ácido glicurônico, esteroides conjugados para, 972
Ácido glutâmico, 878
Ácido hialurônico, 20
  nos filamentos de proteoglicanas, 190
Ácido hidroclórico, gástrico
  deficiência de, 820, 842
  digestão de proteína e, 833
  estímulo emocional e, 822
  liberação de secretina causada pelo, 824
  organismos destruídos pelo, 457
  pH do, 402, 402t, 819
    atividade da pepsina e, 833
  secreção de pepsinogênio e, 820, 821
  secreção de, 819–820, 819f, 820f
    estimulação do, 820, 821
  úlcera péptica e, 842, 843
    tratamento e, 843
Ácido hidrolases, dos lisossomos, 20, 20
Ácido lático
  a partir da glicólise anaeróbica, 859, 906–907
  a partir do glicogênio muscular, 1091–1092, 1091f
  choque e, 295
  como fonte de energia, para coração, 859
  dor isquêmica e, 618
  no músculo esquelético, 80
    como vasodilator, 255–256
  no suor, 916
  reconversão para ácido pirúvico, 859
  remoção de, 1091–1092
Ácido nicotínico. *Ver* Niacina.
Ácido oléico, 861
Ácido oxaloacético, no ciclo do ácido cítrico, 855, 855f
  deficiência de, 867
  início com ácidos graxos, 864–865
Ácido palmítico, 861
Ácido pantotênico, 854–855, 900
Ácido para-amino-hipúrico (PAH), 348
  fluxo plasmático renal e, 360–361, 361f
Ácido pirúvico, 23
  a partir da glicólise, 854, 854f
  alanina derivada do, 878, 878f
  conversão para acetil-CoA, 854–855
  conversão para ácido lático, 859
  conversão para glicose, 859
  produção a partir do ácido lático, 859
Ácido pteroilglutâmico. *Ver* Ácido fólico.
Ácido quenodesoxicólico, 827
Ácido ribonucleico. *Ver* RNA (ácido ribonucleico).
Ácido titulável, 411–412
Ácido β-hidroxibutírico, 865
  cetose e, 865, 897
Ácidos biliares. *Ver também* Sais biliares.
  colesterol e, 870, 872
  funções dos, 825
Ácidos graxos
  a partir da hidrólise de triglicerídeos, 831, 834

absorção de, 839
sais biliares e, 827
beta-oxidação de, 864, 865f, 882
como fonte de energia, 864–868, 865f
cortisol e, 977
indisponibilidade de carboidratos e, 867
na ausência de carboidratos, 865, 868
para músculo cardíaco, 260
regulação de, 868–869
conversão da glicose para, 860
insulina e, 990
conversão de aminoácidos para, 879
degradação hepática de, 863–864
difusão placentária de, 1063
estruturas químicas dos, 861
glucagon e, 997
liberação de colecistocinina e, 825
liberação de quilomícron, 861–862, 862f
livre. *Ver* Ácidos graxos livres.
não esterificada, 862
no plasma
cortisol e, 977
formas de, 862
hormônio do crescimento e, 945, 947, 948
proteína de ligação, 330, 862, 863
transporte de, 862–863, 864
síntese de
a partir do excesso de carboidrato, 868
insulina e, 991
no fígado, 867, 867f
síntese de triglicerídeos a partir de, no epitélio intestinal, 839, 861
transporte dentro da mitocôndria, 864
tríade mais comum, 861
Ácidos graxos livres. *Ver também* Ácidos graxos.
no sangue, 862–863, 864
durante exercício, 868
insulina e, 991–993, 992f
no tecido adiposo, 868
Ácidos não voláteis, 407, 409, 410, 412
intervalo aniônico e, 418
Acidose. *Ver também* Distúrbios ácido-básicos.
cálcio e
ligado à proteína, 387
reabsorção do, 389
características da, 414t
correção renal de, 413
crônica, excreção de amônia na, 411, 413
definição de, 401, 402
depressão neuronal na, 586
homeostasia do potássio e, 384, 387
metabólica, 413, 414t
causas clínicas de, 415–416
correção renal de, 413
definição de, 404
diagnóstico de, 417
hiperclorêmica, 418, 418t
homeostasia do potássio e, 382
intervalo aniônico na, 418, 418t
no diabetes mellitus, 1000
secreção do íon hidrogênio na, 412
na insuficiência renal, 428
no choque, 295
no neonato, 1080
reabsorção do bicarbonato na, 408, 409, 412
respiratória, 404, 407, 413, 414t
causas clínicas de, 415
correção renal de, 413
diagnóstico de, 416–417
secreção do íon hidrogênio na, 412
tratamento de, 416
Acidose metabólica hiperclorêmica, 418, 418t
Acidose respiratória. *Ver* Acidose, respiratória.
Acidose tubular renal, 415, 431
Acidúria beta-aminoisobutírica, 431
Acinesia, 732
Ácinos
das glândulas salivares, 815, 816f, 817, 818
do pâncreas, 815, 822–823, 987, 987f
Aclimatização para altitude, 537
capacidade de trabalho e, 556, 556t
$PO_2$ alveolar e, 553, 554–556
Aclimatização para o calor, 924
sudorese e, 917, 924
Aclimatização para o frio, termogênese química e, 919
Acloridria, 820, 842
Acomodação
dos mecanorreceptores, 592
ocular, 635, 635f
controle autônomo da, 668, 777
reação pupilar à, 669
Acoplamento de excitação-contração
no músculo cardíaco, 109–110, 110f
no músculo esquelético, 91, 93, 92f, 93f
Acromegalia, 950, 951f
diabetes mellitus na, 1001
Acrossoma, 1027, 1027f, 1029
ACTH. *Ver* Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH; corticotropina).
Actina
das plaquetas, 475, 478
cavidades revestidas (*coated pits*) e, 18–20, 19f
do músculo cardíaco, 107, 109
mecanismo de Frank-Starling e, 116
volume ventricular e, 115
do músculo esquelético
características estruturais do, 73, 74f, 75f, 76f, 77, 77f
hipertrofia e, 84
mecanismo de contração e, 76, 76f, 77–78, 77f, 78f
tensão muscular e, 79, 80f
do músculo liso, 96, 96f, 97–98
na fagocitose, 20
na mitose, 39
nas microvilosidades intestinais, 836
no apoio da membrana celular, 16
no movimento amebóide, 24
Acuidade visual, 639–640, 638f
acomodação e, 668
na retina central, 656
Acupuntura, 622
Adaptação
das sensações olfativas, 688
do paladar, 686
dos receptores sensoriais, 592–593, 591f
Adaptação à luz e ao escuro, 650–651, 650f
Adenilil ciclase. *Ver também* Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).
ACTH e, 981
atividade hormonal e, 936–937, 936t, 936f
glucagon e, 997
hormônio antidiurético e, 952
memória e, 746–747
no músculo liso, 101
nos cílios olfatórios, 687, 687f
receptores adrenérgicos e colinérgicos e, 775
receptores hormonais e, 934
secreção de hormônio do crescimento e, 948
secreção do hormônio tireoidiano e, 962
Adenina, 27, 28, 28*f*, 29, 31*t*
Adeno-hipófise. *Ver* Glândula pituitária (hipófise anterior), anterior.
Adenoma da tireoide, 964
Adenosina
choque irreversível e, 295
controle do fluxo sanguíneo e, 202–203
na parede intestinal, 803
no músculo cardíaco, 259
no músculo esquelético, 255–256
isquemia coronária e, 260
Adenosina difosfato (ADP)
agregação plaquetária e, 476
controle da glicólise por, 857
conversão para ATP, 851–852
na mitocôndria, 857f, 857
taxa metabólica e, 908
uso de oxigênio e, 525, 525f
Adenosina monofosfato (AMP), 851–852. *Ver também* Monofosfato de adenosina cíclica (AMPc).
Adenosina trifosfato (ATP), 22–24
a partir da oxidação do ácido graxo, 865
como fonte de energia, 851–852, 851f, 905–907
anaeróbico *vs.* aeróbico, 906–907
funções energizadas pela, 905, 906
nutrientes degradados para, 905
resumo da, 907, 907f
tampão de fosfocreatina da, 906
como vasodilator, no músculo esquelético, 255–256
controle da glicólise pela, 857
conversão em AMPc, 936
depletada no choque irreversível, 295
energia liberada por mole de, 851–852
estrutura da, 22
estrutura química da, 851, 852f
fosfocreatina e, 1091, 1091f
gradientes iônicos das fibras nervosas e, 68
ligações de alta energia e, 22, 851, 905
movimento ciliar e, 25
movimento flagelar e, 1027
na síntese de RNA, 29
na síntese proteica, 34, 34*f*
nas terminações nervosas pós-ganglionares, 774
no músculo cardíaco, 260
no músculo esquelético, 75, 76, 77, 78, 80–81
de atletas, 1090–1092, 1091f, 1092t
no músculo liso, 97, 98
no transporte ativo, 51–53
pela bomba de cálcio, 53
pela bomba de sódio e potássio, 53, 54f
tubular renal, 342–343, 343f, 344, 344f
nos cílios olfatórios, 687, 687f
produção de, 854
acetil-CoA e, 854–855
ciclo do ácido cítrico e, 855–856, 855f
fosforilação oxidativa e, 856–857, 857f
glicólise e, 854, 854f
resumo da, 857
secreções gastrointestinais e, 816
síntese mitocondrial de, 16, 23, 22*f*
sistema glicogênio–ácido lático e, 1091, 1091f
usos da, 23–24, 23f
ADH. *Ver* Hormônio antidiurético (ADH; vasopressina).
Adipocinas, 927
Adipócitos (células gordurosas), 12, 863
deficiência de, 864
hormônios citocinas produzidos por, 927
obesidade, e, 895
ADP. *Ver* Adenosina difosfato (ADP).
Aeroplano. *Ver* Aviação.
Afasia, 742
Afasia de Wernicke, 742
Afasia global, 742
Afasia motora, 742
Afasia receptiva auditiva, 742
Afasia receptiva visual, 742
Agente(s) vasoconstritor(es), 209

angiotensina II como, 209, 233
óxido nítrico e, 207
efeito de longo prazo limitado do, 211
endotelina como, 207
hormônio antidiurético como, 209, 952
Agentes anti-inflamatórios não esteroidais, mucosa gástrica e, 843
Agentes vasodilatadores, 209–211
efeito de longo prazo limitado, 211
no músculo cardíaco, 259
no músculo esquelético, 255–256
no trato gastrointestinal, 803
para angina pectoris, 265
para hipertensão essencial, 238
Aglutinação
na tipagem sanguínea, 471, 471t
pelo sistema complemento, 463
pelos eritrócitos, 470
por anticorpos, 462
Aglutininas, 470, 470f, 470t
anti-Rh, 471
na tipagem sanguínea, 471, 471t
Aglutinogênios, 469, 470t, 471
Agrupamento venoso de sangue, 296
Agrupamentos neuronais, 594–599
inibitórios, 600
prolongamento do sinal nos, 598
revezamento de sinais em, 595–598, 595f, 597f, 598f
Água
absorção intestinal de
no colo, 839–840
no intestino delgado, 836, 837
corporal total
medição de, 307
regulação de, 363
difusão através de poros capilares, 189–190, 190t
difusão pela membrana celular, 46, 47, 50–51, 51*f*, 308
excreção renal de, hipotálamo e, 755
ingestão de, diária, 303, 304t
na célula, 11
nas fezes, 840
nas secreções gastrointestinais, 816–817
nas secreções pancreáticas 823, 824, 825f
perda de, diária, 303–304, 304t
pressão de vapor, 510, 511
altitude e, 553
no alvéolo, 553
reabsorção renal, 342, 346, 347f
angiotensina II e, 357–358, 357f
concentração inulina e, 353, 352f
estrogênio e, 1048
hormônio antidiurético e, 358, 358f, 363, 755
na alça de Henle, 348–350, 348f
na gravidez, 1067
peptídio natriurético atrial e, 358
regulação renal de, 321
secreção intestinal de, 828–829
Água corporal total
medida da, 307
regulação da, 363
AIDS. *Ver* Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).
Albinos, acuidade visual de, 647
Albumina, 877. *Ver também* Proteínas plasmáticas.
filtração glomerular da, 331–332, 331t
hormônios tireoidianos ligados à, 957–958
ligada ao cortisol, 972
para medição do volume plasmático, 308
pressão coloidosmótica plasmática e, 194, 194t, 877
transporte ácido graxo pela, 862, 863
transporte de bilirrubina pela, 883, 886
Alça de Henle, 324, 324f
concentração de urina e, 364, 364f, 371–372, 370f
medula hiperosmótica e, 366–367, 367t, 367f
equilíbrio glomerulotubular da, 354
propriedades de transporte dos, 348–350, 348f, 349f
reabsorção cálcio na, 388–389
reabsorção de magnésio na, 390
Alcaçuz, 972–973
Álcali, definição de, 401
Alcalose. *Ver também* Distúrbios ácido-básicos.
ataque do "grande mal" e, 766
cálcio e,
ligado à proteína, 387
reabsorção do, 389
características da, 414t
correção renal da, 413–415
definição de, 401, 402
excitabilidade neuronal na, 586
excreção de bicarbonato na, 407, 412
metabólica, 414t, 415
causas clínicas de, 416
definição de, 404
diagnóstico de, 417
excesso de aldosterona e, 974
excreção de bicarbonato na, 409
homeostasia do potássio e, 382
secreção do íons hidrogênio e, 412
vômito como causa de, 416, 846
no excesso de aldosterona, 412
respiratória, 414t, 415
causas clínicas de, 415
diagnóstico de, 417
em alta altitude 555
secreção do íons hidrogênio e, 412
tratamento da, 416
Álcool
absorção gástrica do, 835
cirrose e, 882
gastrite causada pelo, 841
pancreatite causada pelo, 843
úlcera péptica e, 843
Álcool metil, acidose causada pelo, 416
Aldosterona, 972–976
absorção de sódio intestinal e, 837, 839, 974
ações não genômicas da, 975
angiotensina II e, 233–234
concentração da, no sangue, 972
controle da pressão arterial e, 233–234, 239f, 240
cortisol e, 972–973
deficiência de, 972, 983
efeitos circulatórios da, 973–974, 974f
efeitos renais da, 973–974, 974f
excesso de, 973–974, 974f
alcalose causada pela, 412
alcalose metabólica causada por 416
hipernatremia causada pela, 315
hipertensão causada pela, 429
fórmula química da, 970, 971f
glândulas salivares e, 974
glândulas sudoríferas e, 974
gravidez e, 1065
homeostasia do potássio e, 381
secreção renal na, 356–357, 384–386, 384f, 385f, 386f, 973
ligação à proteína plasmática, 972
mecanismo de ação, 937, 974–975, 975f
na insuficiência cardíaca, 273
obesidade e, 237
osmolaridade do líquido extracelular e, 378–379
propriedades da, 970, 972t
reabsorção de sódio e, 346, 356–357, 396, 973
reabsorção tubular e, 346, 356–357, 356t
regulação da secreção da, 975–976, 976f
síntese de, 969–970, 971f
sódio do líquido extracelular e, 378–379, 378f
sudorese e, aclimatização, 917, 924
Aldosteronismo, primário, 985
alcalose no, 412
hipertensão causada por, 231–232
hipocalemia no, 381, 385
Alergia, 467–468
na infância, 1082
Alergias atópicas, 467
Alergia de reação tardia, 467
Alimento(s)
composições dos, 887, 888t
disponibilidade de energia nos, 851–852, 887–889, 888t
regulação da ingestão e, 887, 889–894, 890f, 891f, 892t
efeito termogênico do, 911, 913
utilização metabólica do, 889
Aloenxerto, 473
Alta altitude
aclimatização para, 537
alveolar $PO_2$ e, 553, 554–556
capacidade de trabalho e, 556, 556t
aumento da vascularização tecidual em,207–209
capacidade de trabalho em, 556, 556t
doença da montanha
aguda, 556
crônica, 556–557
hipóxia aguda em, 554
aclimatização de nativos, 555–556, 556f
aclimatização, 554–555
$PCO_2$ alveolar em, 553, 554t, 555
$PO_2$ alveolar em, 523, 553, 554t
respiração com oxigênio puro, 554, 554t
policitemia em, 446
pressão barométrica em, 553, 554t
produção de eritrócitos em, 440
saturação arterial de oxigênio em, 553, 554f, 554t
ventilação alveolar em, 537
Alternante elétrico, 155–156, 155f
Altitude. *Ver* Alta altitude.
Alucinações, convulsões hipocampais com, 758
Alvéolo(s), pulmonar, 513, 513f, 514f
equilíbrio dos líquidos com o interstício, 506, 506f
Ambiente frio, 924. *Ver também* Temperatura corporal.
aclimatização para, 919
hormônio estimulante da tireoide e, 963
Ameloblastos, 1020, 1021
Amido
alimentar, 831–832
digestão de, 832, 832f
no neonato, 1081
Amígdala, 758–759
alimentação e, 893
comissura anterior e, 744
α-Amilase(s)
pancreática, 823, 832
no neonato, 1081
salivar. *Ver* Ptialina.
Amilina, 987
Amiloidose, síndrome nefrótica associada à, 426
Amilorida, 351, 351f, 421
síndrome de Liddle e, 431
Aminoácidos
armazenamento de, 877
como fonte de energia, 878–879
na inanição, 879

como produtos da digestão das proteínas, 833
co-transporte de sódio de, 53–56, 836–837, 837f, 839
desaminação de, 878–879, 882
difusão facilitada de, 50
essencial, 876f, 878
deficiência de, 887
estruturas dos, 875, 876f
hormônio do crescimento e, 945, 947
insulina e, metabolismo de, 993–994
na síntese proteica
códons de RNA para, 29*f*, 29, 31–32, 31*t*, 32*f*
transferência de RNA e, 31, 32, 32*f*, 34, 34*f*
não essencial, 876f
síntese de, 878, 878f, 883
no sangue, 875–877
equilíbrio entre proteínas e, 877–878, 878f
glicocorticoides e, 879, 977
regulação dos níveis de, 877
secreção de glucagon e, 997
proteínas plasmáticas como fonte de, 877
reabsorção renal da, 329–330, 343, 344f
limite máximo de, 877
secreção de insulina e, 995–996
síntese de glicose a partir de, 860
cortisol e, 976
tirosina, hormônios derivados da, 928–930
transporte ativo dentro das células, 876–877
Aminoacidúria, 431
Aminopolipeptidase, 833
Aminotransferases, 878
Amitriptilina, 767
Amnésia
anterógrada, 748, 758
retrógrada, 748
Amônia
coma hepático e, 879
da desaminação de aminoácidos, 878, 879
ureia derivada da, 879, 882–883, 905
Amorfosíntese, 609
AMP (adenosina monofosfato), 851–852. *Ver também* Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).
Ampola, do ducto semicircular, 713f, 714, 714f
Anáfase, 38*f*, 39
Anafilaxia, 467
Anastomoses arteriovenosas, cutâneas, 914, 914f
condução de calor e, 914
Androgênios. *Ver também* Testosterona.
desempenho atlético e, 1099
produção ovariana de, 1032, 1045, 1046, 1046f, 1047f
produção testicular de, 1031–1032, 1032f
suprarrenal, 969, 983, 1032
excesso de, produção tumoral, 985
na gravidez 1064
síntese de, 970, 971f
Androstenediona
síntese ovariana de, 1045
síntese suprarrenal de, 970, 971f
síntese testicular de, 1031
Androsterona, 1032
Anemia, 444–446
aplásica, 444
características dos eritrócitos na, 439f
cianose e, 548
efeitos circulatórios da, 245, 444–446
hematócrito na, 305
hemolítica, 445
hipóxia na, 444–446, 547
macrocítica, na deficiência de ácido fólico 899
megaloblástica, 439f, 444
microcítica, hipocrômica, 439f, 444
na gravidez, 1066
na insuficiência renal crônica, 428
no neonato, 1081
perniciosa, 441, 444, 820, 842, 900
Anemia aplásica, 444
Anemia de células falciformes, 439f, 445
estrutura da hemoglobina na, 442
Anemia hemolítica, 445
Anemia hipocrômica, 444
microcítica, 439f, 444
Anemia megaloblástica, 439f, 444
Anemia perniciosa, 441, 444, 820, 842, 900
Anestesia
depressão respiratória causada por, 539
espinal
choque neurogênico causado por, 296
débito cardíaco e, 252, 251f
geral
choque neurogênico causado por, 296
parada cardíaca causada por, 296, 298
parada cardíaca durante, 163
paralisia da deglutição na, 841
Anestesia espinal. *Ver* Anestesia, espinal.
Anestésicos
local, com estabilizadores de membrana, 72
transmissão sináptica e, 586
Anfetaminas
desempenho atlético e, 1099
para perda de peso, 896
Angina pectoris, 265. *Ver também* Isquemia miocárdica.
cirurgia de derivação (*bypass*) para, 265
curso da lesão na, 150
hipertrofia cardíaca levando à, 286
nitratos na, 207
tratamento com fármacos para, 265
Angiogênese, 207, 209
crescimento do câncer e, 41
em alta altitude, 555
inibidores da, 209
Angiogenina, 209
Angioplastia, artéria coronária, 266
Angiostatina, 209
Angiotensina I, 232–233
Angiotensina II, 232–233, 233f
como vasoconstritor, 209
efeito de longo prazo limitado, 211
óxido nítrico e, 207
efeitos renais da, 233–234, 234f
excreção renal de água e sódio e, 395–396, 395f
hipertensão envolvendo, 235–236, 235f
no choque hipovolêmico, 291
obesidade e, 237
osmolaridade do líquido extracelular e, 378–379
reabsorção renal e, 356, 357–358, 357f, 356t, 397
receptores de células endoteliais para, óxido nítrico e, 207
secreção de aldosterona e, 969–970, 975–976
sede e, 377
sódio do líquido extracelular e, 378–379
taxa de filtração glomerular e, 337, 339–340
Angiotensinases, 233
Angiotensinogênio, 232
Anidrase carbônica
no rim 403
reabsorção de bicarbonato e, 408–409, 408f, 412f
nos eritrócitos 437, 526, 527f, 527
secreção de ácido gástrico e, 819–820
secreções pancreáticas e, 823, 824f
zinco no, 902
Anorexia, 896–897
Anorexia nervosa, 896–897
ANP. *Ver* Peptídeo natriurético atrial (ANP).
Antagonistas da aldosterona, 351, 351f, 420t, 421
Antagonistas do receptor de angiotensina II, 395
Antagonistas do receptor mineralocorticóide, 421
Anticoagulantes
no sangue, 482
nos tecidos, 477
para uso clínico, 484
Anticódons, 32
Anticolinesterases. *Ver* Inibidores da acetilcolinesterase.
Anticorpos 461–462, 461f. *Ver também* Imunoglobulina(s).
autoanticorpos, hipertireoidismo causado por, 964
classes de, 462
infusão de, 466
mecanismo de ação dos, 462, 462f, 463f
na saliva, 818
no leite, 1073
no neonato, 1081–1082
opsonização e, 449
Antidepressivos tricíclicos, 767
Antígeno(s), 458
auto-antígenos, 458–459
liberado por macrófagos, 460, 461
ligação ao anticorpo, 462
nas células sanguíneas, 469
Antioncogenes, 40
Antiperistalsia, 845, 846
Antipiréticos, 923
Antipirina, 307
Antitrombina III 482
heparina e, 482
Antro, gástrico, 808, 807f
Anúria, 421, 423
Aparelho de Golgi e, 15, 15*f*, 20–22
da fibra muscular. *Ver* Retículo sarcoplasmático.
plaquetas e, 475, 478
vesículas secretórias e, 16
ribossomas e, 13, 20, 21f, 33–34, 34*f*
membrana nuclear e, 18, 17*f*
funções específicas do, 20, 21f
Aparelho justaglomerular, 205, 339, 339f, 350
Aparelho mitótico 39, 38*f*
Aparelho vestibular, 712–714, 713f, 714f. *Ver também* Equilíbrio.
aceleração linear e, 714–715
conexões com o sistema nervoso central, 716, 717f, 733
doença do movimento e, 846
equilíbrio estático e, 714, 716
rotação da cabeça e, 714, 715, 715f
Apêndice, vias de dor a partir do, 623–624, 624f
Apetite 889. *Ver também* Fome.
centros cerebrais superiores e, 893
diminuição do, 896–897
hipotálamo e, 891–892
secreção gástrica e, 821
Apetite por sal, 379
Aplasia da medula óssea, 444
*Aplysia*, 746, 745f, 747
Apneia do sono, 539
Apoferritina, 883
Apolipoproteína (s), 872
Apolipoproteína B, mutações da, 870
Apolipoproteína E
doença de Alzheimer e, 768
remoção do quilomícron do sangue e, 862, 862f

Apoproteína B, 861
Apoptose, 41
Apraxia motora, 707
Aprendizado de habilidade, 748
Aquaporinas 47, 952
aquaporina-2, hormônio antidiurético e, 358, 358f
Ar alveolar, 511–513, 511t
ar expirado e, 511t, 513, 513f
taxa de reposição do, 511–512, 512f
Ar do espaço morto, ar expirado e, 513, 513f
Ar expirado, 511t, 513, 513f
Área de associação límbica, 737f, 738
Área de associação parieto-occipitotemporal, 737–738, 737f
área de associação pré-frontal e, 738
no hemisfério não dominante 740
Área de associação pré-frontal, 737f, 738, 740–741
Área de Broca, 706–707, 707f, 737f, 738, 743–744
Área de Wernicke, 737–738, 737f, 739, 739f
afasia relacionada à, 741, 743
áreas auditivas e, 740, 743–744, 742f
dominância de hemisfério e, 739, 740, 744
informação visual e, 739, 740, 742f, 744
significado dos sons e, 679
Área do apetite do cérebro, 818
Área do giro angular, 738, 739, 740, 742f, 744
Área motora suplementar, 706, 706f, 707, 736, 737f
gânglios da base e, 729f, 730–731, 730f
Área postrema, barreira hematoencefálica e, 791
Área pré-motora, 705–706, 706f, 736, 737f
área de Broca e, 706–707, 707f, 738, 740, 743
comunicação cerebelar com, 720, 724, 726
gânglios da base e, 729f, 730–731, 730f
habilidades manuais e, 707
movimento voluntário dos olhos e, 707
Área quimiossensitiva, do centro respiratório, 533–534, 533f
Área vasoconstritora, da medula, 214, 214f, 215
sinais barorreceptores e, 218
Área vasodilatadora, da medula, 214f, 215
Áreas de associação, 737–739, 737f
área de Wernicke e, 739
límbica, 737f, 738
neurônios granulares nas, 735
núcleo caudado e, 730, 731
parieto-occiptotemporal, 737–738, 737f, 740
pré-frontal, 737f, 738, 740–741
Áreas de associação somatossensitivas, 609
Áreas de associação visuais, 660–661
Áreas de Brodmann, 606–607, 608f
Áreas de reconhecimento facial, 738–739, 739f
Áreas sensitivas, do córtex cerebral, 736, 736f, 737f
Arginina, síntese de óxido nítrico a partir da, 205, 206f
Aromatase, 1045, 1046, 1046f, 1047f
Arritmia sinusal, 154, 154f
Arritmias, cardíaca, 153–163
anormalidades do ritmo sinusal, 153–154, 153f, 154f. *Ver também* Bradicardia; Taquicardia(s).
bloqueio atrioventricular, 154–155, 154f, 155f
bloqueio intraventricular parcial, 155–156, 155f
bloqueio sinoatrial, 154, 154f
causas de, 153
como contrações prematuras. *Ver* Contrações prematuras.
fibrilação atrial, 161–163, 163f
na doença valvular mitral, 283
fibrilação ventricular como. *Ver* Fibrilação ventricular.
*flutter* atrial, 163–163, 163f
hipercalemia e, 974
hipertrofia cardíaca desencadeando, 286
nas síndromes do QT longo, 157, 158f
parada cardíaca, 163
parada circulatória e, 298
taquicardia paroxística, 158–159
atrial, 158, 158f
ventricular, 158–159, 159f
taquicardias supraventriculares, 158
*torsades de pointes*, 157, 158f
Artéria cerebral média, bloqueio da, 787
Artéria hepática, 881f, 882
Artéria retinal, central, 647
Artérias
distensibilidade das, 177–178, 178f
função das, 167
inervação simpática das, 213, 214f
volume sanguíneo nas, 167
Artérias coronárias, 258, 258f
arranjo no músculo cardíaco, 259, 259f
circulação colateral envolvendo, 262, 262f
oclusão aguda das, 261. *Ver também* Infarto do miocárdio.
causas de morte após, 263–264
circulação colateral e, 262, 264, 268
Artéria(s) pulmonar(es), 501
distensibilidade da, 177
Artérias umbilicais, 1061, 1062f, 1078, 1078f
Arteríolas 187, 188f. *Ver também* Metarteríolas.
agentes vasodilatadores e, 203
bradicinina como, 209
histamina como, 209–211
do encéfalo, 785, 785f, 786, 787
função das, 167
hepáticas, 881
inervação simpática das, 213, 214f
no controle nervoso da pressão arterial, 217
renal. *Ver* Arteríola(s) aferente(s), renal; Arteríola(s) eferente(s), renal.
tônus simpático das, 779
volume de sangue nas, 167
Arteríola(s) aferente(s), renal, 322–323, 323f, 326f, 329f
controle fisiológico de, 336–337, 337
*feedback* tubuloglomerular e, 339, 339f
mecanismo miogênico e, 340
reabsorção rate e, 355
taxa de filtração glomerular e, 333, 334, 334f
Arteríola(s) eferente(s), renal, 322–323, 323f, 324, 326f, 329f
angiotensina II e, 357, 358
controle fisiológico de, 336–337
*feedback* tubuloglomerular e, 339, 339f
taxa de filtração glomerular e, 333, 334, 334f
taxa de reabsorção e, 355
Arteríolas hepáticas, 881
Arteríolas penetrantes, do cérebro, 785, 785f
Arteriosclerose. *Ver também* Aterosclerose.
acidente vascular encefálico associado à, 787
definição de, 870
deposição de cálcio nas, 1008
diabetes mellitus e, 1003
induzida pela aterosclerose, 871
pulso de pressão nas, 178–179, 179f
Articulação, da fala, 743
Ascites, 317, 319, 882
Asma, 468, 497, 546
obstrução das vias aéreas na, 543, 546
Aspirina® (ácido acetilsalicílico)
absorção gástrica do, 835
acidose causada por, 416
febre e, 923
gastrite causada por, 841
úlcera péptica e, 843
Astereognosia, 609
Astigmatismo, 637, 637f, 638f
Astrócitos, na regulação do fluxo sanguíneo cerebral, 785, 785f, 786
Astronautas. *Ver* Espaçonave.
Ataxia, 728
Atelectasia, 545, 545f
na toxicidade do oxigênio, 563
Aterosclerose, 870–872. *Ver também* Arteriosclerose.
artéria renal, 425
aumento da pressão sistólica, 181
colesterol e, 871, 872
coronária, 260
circulação colateral e, 262
cirurgia de derivação (***bypass***) para, 265
fatores de risco para, 872
oclusão aguda causada por, 261
diabetes mellitus, 1003
doença de Alzheimer e, 768
fatores de risco para, 871–872
no hipotireoidismo, 966
prevenção de, 872
Atetose, 730
Ativador de plasminogênio tecidual (t-PA)
lise do coágulo e, 482
para choque cardiogênico, 271
para embolismo pulmonar, 483
para oclusão trombótica, 483
Ativador de protrombina, 477, 477f, 478–481, 479f, 480f
Atletas, bradicardia em, 153–154. *Ver também* Fisiologia do esporte.
Ato sexual
feminino, 1054
lubrificação para
pelas glândulas femininas, 1054
pelas glândulas masculinas, 1031
masculino, 1030–1031
Átomos de hidrogênio
a partir da oxidação de ácido graxo, 865
a partir da via da pentose fosfato, 859–860, 859f
oxidação dos, 856–857
ATP sintetase 23, 857
ATP. *Ver* Adenosina trifosfato (ATP).
ATPase(s). *Ver também* Cálcio ATPase; Hidrogênio ATPase; Bomba de hidrogênio e potássio ATPase; Bomba de sódio e potássio ATPase.
da cabeça da miosina, 77, 78
mitocondrial, 857f, 857
no transporte ativo, 53, 54f, 53
nos rins, 342–343, 343f
Atraso sináptico, 586
Átrio direito, estiramento do, aumento da velocidade cardíaca e, 116
Átrios
como bombas, 110–112
eletrocardiograma e, 141–142, 141f
impulso cardíacos nos, 124, 125f
potencial de ação nos, 123
Atrofia gástrica, 842
Atrofia, do músculo esquelético, 84, 85
Audição, 671–643
anormalidades da, 680, 680f
cóclea na, 672–677
anatomia funcional e, 672–673, 672f, 673f
órgão de Corti (órgão espiral) e, 672–673, 672f, 674–676, 674f, 675f, 679–680
sistema ossicular e, 671–672, 671f
trajetória da onda e, 673, 673f, 674f
condução óssea e, 672, 680, 680f

de padrão de sons, 678–679
direção do som e, 679
fala e, 741, 743–744, 742f
frequência do som e, 676–677, 677f
córtex auditivo e, 678
vias auditivas e, 677–678
intensidade do som e, 676–677, 677f
reflexo de atenuação e, 672
vias auditivas e, 677
mecanismos centrais na, 677–680, 677f, 678f
vias retrógradas na, 679–680
membrana do tímpano na, 671–672, 671f
reflexo de atenuação na, 672
sistema ossicular na, 671–672, 671f
Audiograma, 680, 680f
Audiometria, 680
Auscultação, dos sons cardíacos, 280, 280f
Auto-antígenos, 458–459
Autócrinas, 927
Autoenxerto, 473
Autólise, 20
Autoregulação do fluxo sanguíneo, 175–176, 175f, 204–205, 205f, 211, 229
cerebral, 786–787, 787f
renal, 336, 337–340, 338f, 339f
Aviação. *Ver também* Alta altitude; Espaçonave.
ar respirado *vs.* oxigênio respirado na, 554
forças de aceleração na, 557–559, 558f
forças de desaceleração no paraquedas na, 558–559
hipóxia aguda na, 554
Axonema, 25, 1027
Axônio, 571, 572f, 575, 575f
Azatioprina, para imunossupressão, no transplante, 473
Azotemia. *Ver* Uremia.

**B**

Baço
como reservatório sanguíneo, 186, 186f
macrófagos do, 451–452
Bactéria
cáries dentárias e, 1022
eliminação lisossomal, 20
evolução da, 18, 18*f*
fagocitose de, 20, 20. *Ver também* Fagocitose.
febre e, 922–923
nas fezes, 840
no colo, 840, 901
Bainha de mielina, 69, 70f, 70, 71f. *Ver também* Desmielinização.
deficiência de tiamina e, 898
esfingomielina da, 869
Balanço. *Ver* Equilíbrio.
Banda H, 74f
Bandas A, do músculo esquelético, 73, 74f
Bandas I, do músculo esquelético, 73, 74f
Barorreceptores aórticos, 217–218, 218f
Barorreceptores do seio carotídeo, 217–218, 218f, 219
Barras densas, da junção neuromuscular, 87, 88f
Barreira gástrica, 820, 841–842
Barreira hematoencefálica, 791
Barreira sangue–líquido cerebrospinal, 791
Base(s)
como componentes do DNA, 27, 28, 28*f*, 29
definição de, 401
fortes e, fracas, 401–402
Basófilos, 447, 447t, 448f, 455
alergias e, 467
fator quimiotático dos eosinófilos, 454
fragmentos do complemento e, 463, 463f
heparina produzida por, 455, 463, 482
Bastonetes, 645
adaptação ao escuro por, 650–651
células ganglionares excitadas pelo, 656
circuito neural e, 652–654, 653f
vias para células ganglionares, 654, 653f
condução eletrotônica nos, 654
curva de absorção para, 650, 650f
da retina periférica, 656
estrutura dos, 645, 646f
fotoquímica dos, 647–650, 647f, 649f
neurotransmissores liberados por, 654
número de, 656
Bastonetes de Corti, 675, 675f
Batimento ectópico. *Ver* Contrações prematuras.
Batorodopsina, 647–648, 647f
Bebida, limiar para, 377
Beribéri, 898, 899
débito cardíaco no, 244
hipóxia no, 547
insuficiência cardíaca associada ao, 276, 277, 276f, 898
vasodilatação periférica no, 204, 898
Betabloqueadores, 782
hipercalemia causada por, 381–382
para angina pectoris, 265
Beta-oxidação de ácidos graxos, 864, 865f, 882
Bexiga tabética, 328
Bexiga urinária. *Ver também* Micção; Reflexo de micção.
alteração de pressão na, 327, 327f
anatomia da, fisiológica, 324–327, 326f
atônica, 328
esfíncter externo da, 325, 326f, 328
esfíncter interno da. *Ver* Uretra, posterior.
inervação da, 326, 326f
irritação da, atividade intestinal e, 814
Bexiga urinária neurogênica, 328
Bicamada lipídica, 12–13, 14f, 45, 46, 46*f*. *Ver também* Membrana celular.
Bicarbonato. *Ver também* Bicarbonato de sódio.
absorção intestinal de, 837
excreção renal de, 411, 412
na alcalose, 415
na bile 826, 827
na saliva, 816f, 817
no líquido cerebrospinal, em alta altitude, 555
no muco gastrointestinal, 817
duodenal, 828
no plasma
medição de, 416–418, 416f
transporte de dióxido de carbono e, 437
perda relacionada à diarreia, 415
perda relacionada ao vômito, 416
reabsorção renal de, 351–352, 350f, 407, 408–410, 408f, 410f
fatores que afetam, 412–413, 413t
inibidores da anidrase carbônica e, 420
secreção de ácido gástrico e, 819–820, 820f
secreção intestinal
no intestino delgado, 829, 837
no intestino grosso, 829, 837, 839
secreção pancreática de, 822–824, 824f
proteção da mucosa e, 842
regulação de, 824–825, 825f
transporte de dióxido de carbono como, 526–527, 527f
Bicarbonato de sódio. *Ver também* Bicarbonato.
alcalose metabólica causada por, 416
para acidose 416
2,3-Bifosfoglicerato (BPG), 524, 524f
Bile, 825–828
armazenamento e, concentração de, 826, 826f, 827
composição da, 826–827, 827t
excreção de, cálcio na, 883
excreção de, hormônios na, 932
funções da, 825, 827
liberação no duodeno, 826f, 827
secreção de, 825–826, 827
secretina e, 826, 826f, 827
Bilirrubina, 444,825, 883–886
coloração fecal e, 840
concentração na bile, 826, 827t
concentração no plasma, 886
conjugada, 883, 886, 885f
formação e, transformações de, 883–886, 885f
icterícia e, 886
no neonato, 1080
não conjugada, 883, 886, 885f
no neonato, 1080, 1080f
por reações à transfusões, 1081
Biliverdina, 883
Blastocisto,1060, 1060f, 1061f
progesterona e, 1064–1065
Bloqueadores do canal de sódio, 351, 351f, 420t, 421
Bloqueio atrioventricular (A-V)
causas de, 154
marcapasso ectópico associado ao, 125
primeiro grau, 154–155, 154f
segundo grau, 155, 155f
terceiro grau (completo), 155, 155f
Bloqueio atrioventricular completo, 155, 155f
Bloqueio A-V. *Ver* Bloqueio atrioventricular (A-V).
Bloqueio cardíaco de segundo grau, 155, 155f
Bloqueio cardíaco incompleto de primeiro grau, 154–155, 154f
Bloqueio do ramo do feixe
desvio do eixo no, 144–145, 144f, 145f
onda T e, 151
prolongamento QRS no, 146, 151
Bloqueio do ramo do feixe direito, desvio do eixo direito no, 144–145,145f
Bloqueio do ramo do feixe esquerdo
desvio o eixo para esquerda, 144, 144f
onda T e, 151
Bloqueio intraventricular incompleto, 155–156, 155f
Bloqueio intraventricular parcial, 155–156, 155f
Bloqueio sinoatrial, 154, 154f
Bócio
endêmico, 965
hipotireoidismo com, 965
idiopático não tóxico, 965
substâncias antitireoidianas e, 963, 965
tóxico. *Ver* Hipertireoidismo.
Bócio coloide, 965
Bolsa de Rathke, 941
Bomba de ATPase sódio-potássio, 53–53, 54f
absorção intestinal e, 836–837
captação de iodo e, 956, 956f
hormônios tireoidianos e, 960
no músculo cardíaco, 110, 110f
atividade da digitális e, 270
no restabelecimento dos gradientes iônicos, 68
potencial de membrana de repouso e, 61, 61f, 62, 62f
reabsorção renal e, 342, 343, 343f, 345–346
de bicarbonato, 408–409, 408f
na alça de Henle, 350, 349f
no túbulo coletor, 351, 351f, 356
no túbulo distal, 350–351, 350f, 351f
secreção de ácido gástrico e, 819, 820f
secreção de potássio e, 382, 383–384, 383f, 387
síntese de, 974–975, 975f

Bomba linfática, 198, 199
Bomba pilórica, 809, 810
Bomba venosa, 181, 183–185
Bombas de ATPase hidrogênio-potássio, 342–343
reabsorção de potássio e, 384.
secreção de ácido gástrico e, 819–820, 820f
Bombas de cálcio, 53
do músculo cardíaco, 110, 110f
renal, 388–389, 388f
do músculo esquelético, 76, 93, 92f, 93f
do músculo liso 101, 102
Borda em escova, intestinal, 832, 833, 836, 836f
BPG (2,3-bifosfoglicerato), 524, 524f
Bradicardia sinusal, 153–154, 153f
Bradicinina, 209, 211
como estímulo para dor, 617, 618
de mastócitos e, basófilos 455
na asma, 546
na parede intestinal 803
nas glândulas salivares 818
taxa de filtração glomerular e, 337
Broncoespasmo
na anafilaxia, 467
na asma, 468
Bronquíolo respiratório, 496–497, 513, 513f
Bronquíolos, 496–497
partículas nos, 498
Brônquios, 496–497
Bulbo olfatório, 687f, 690, 689f
células granulares no, 688, 690
Bumetanida, 350, 349f, 419

C
Cadeia de transporte de elétrons, 856–857, 857f
Cadeia leve da cinase da miosina, 97–98, 98f
calmodulina e, 937
Cadeias simpáticas, 771, 772f
Cafeína, 586
desempenho atlético e, 1099
Cãimbra muscular, 704
Cajal, células intersticiais de, 796
Calafrios, e, febre, 923, 922f
Calbindina, 1012
Calcificação metastática, no hiperparatireoidismo, 1019
Cálcio, 902
absorção intestinal de, 838, 1006–1007, 1007f
paratormônio e, 838, 1015
vitamina D e, 838, 901, 1012, 1015
acúmulo fetal de, 1076, 1076f
canais de sódio e, 67, 72
como segundo mensageiro, na ação hormonal, 937, 937
contra-transporte de sódio, 56, 55f, 56f
excreção de, na bile, 883
excreção fecal de, 387, 388, 1006–1007, 1007f
excreção renal de, 388, 389t, 1007, 1007f
exocitose e, 22
de secreções gastrointestinais, 816
ligação à proteína plasmática, 330
na contração do músculo esquelético, 77–78, 93, 92f, 93f
nas terminações nervosas pós-ganglionares, 774
necessidade neonatal para 1081, 1082, 1082
no líquido extracelular e plasma, 1005–1007, 1007f
ativação da vitamina D e, 1012, 1011f
calcitonina e, 1013f, 1017
como estabilizador da membrana do nervo, 72
contração do músculo cardíaco e, 109–110, 110f, 119
do músculo liso, 101–102
excesso ou deficiência de, 387, 902, 1006, 1006f
formas de, 1005, 1006f
no raquitismo, 1019
paratormônio e, 1014–1017, 1013f, 1013f, 1018
regulação do, 387–388, 388f
resumo, 1017–1018
variação normal de, 7, 7*t*
no músculo cardíaco
acoplamento de excitação-contração e, 109–110, 110f
estimulação simpática e, 126
no músculo liso gastrointestinal
contração tônica e, 797
potencial de ação e, 796–797
no músculo liso, 97–98, 98f, 101–102
no osso, 1007
deposição de, 1008
paratormônio e, 1014–1015
troca com líquido extracelular, 1008, 1018
nos tecidos não ósseos, 1008
permutável, 1008, 1018
potencial de ação e, 67
no músculo liso gastrointestinal 796–797
reabsorção renal de, 358, 388–389, 388f
paratormônio e, 1015
sangue, coagulação e, 477, 477f, 478, 479, 479f, 481, 480f
prevenção de, 484
secreção de hormônio peptídico e, 928
vasoconstrição induzida por, 211
Cálcio ATPase, 342–343
do músculo cardíaco, 110, 110f
Calcitonina, 1013f, 1017
reabsorção renal de cálcio e, 388–389
Calcitriol, 322
Cálculo renal, no hipoparatireoidismo, 1019
Cálculos biliares, 828, 828f
bloqueando o ducto pancreático, 843
icterícia obstrutiva e, 886
Calicreína, 209
nas glândulas salivares, 818
Calidina, 209, 803
Calmodulina, 97–98, 98f
ação hormonal e, 937
Calor. *Ver também* Receptores de calor.
como produto metabólico final, 908
medida da taxa metabólica e, 908–909
na termogênese sem tremor, 911
Caloria, 908
Calorimetro, 908, 909
Calsequestrina, 93, 92f
AMPc. *Ver* Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).
proteína cinase dependente de AMPc, 936
Calvície, 1034
Camada de células granulares, do cerebelo, 722–723, 722f
Camada molecular, do cerebelo, 722–723, 722f
Camada pigmentar, da retina, 645–647, 646f
Campo estimulatório, 595
Campo nasal de visão, 663
Campo receptor, da fibra nervosa, 594
Campo temporal de visão, 663
Campos de visão, 663, 663f
Campos visuais, 663, 663f
Canais. *Ver* Canais iônicos; Canais de proteínas.
Canais de cálcio e sódio lentos, no músculo cardíaco, 69, 121
potencial de ação do nó sinoatrial e, 122
potencial de ação ventricular e, 121–122
Canais de cálcio lentos, 67
no músculo cardíaco 108–109
Canais de cálcio-sódio.
no músculo cardíaco, 108–109
no músculo liso gastrointestinal, 796–797
Canais de Havers, 1009–1011, 1010f
Canais de liberação de cálcio, 93, 92f, 109
Canais de potássio sensíveis ao ATP, das células beta pancreáticas, 994, 994f
Canais de proteínas, 45, 46–48, 46*f*, 48*f*. *Ver também* Canais iônicos.
dependentes, 47, 48, 48*f*,
permeabilidade seletiva dos, 47, 48f
Canais de sódio rápidos, 67
no músculo cardíaco, 69, 108, 121
potencial de ação do nó sinoatrial e, 122
potencial de ação ventricular e, 121–122
Canais de vazamento de potássio, 61, 61f, 62, 65
Canais dependentes de ligantes, 47, 48
Canais dependentes de voltagem, 47, 48, . *Ver também* Canais iônicos de cálcio dependentes de voltagem; Canais iônicos de potássio dependentes de voltagem; Canais iônicos de sódio dependentes de voltagem.
da membrana do nervo 63–65, 63f, 65f
Canais dependentes, 47, 48, 48*f*,
Canais iônicos de cálcio. *Ver também* Canais de sódio e cálcio
dependente de voltagem, 67
das células beta pancreáticas, 994, 994f
do músculo liso, 100
na junção neuromuscular, 87, 88f, 90
no terminal pré-sináptico, 576
do músculo cardíaco, 108–109, 110f
do músculo liso, 101
receptores hormonais e, 937
sistema de memória de Aplysia e, 746, 747
Canais iônicos de cloreto
da membrana neuronal pós-sináptica, 576, 578, 583
inibição pré-sináptica e, 583
intestinal, 837
diarreia e, 838
Canais iônicos de potássio, 47, 48, 48*f*
células ciliadas da cóclea, 675
de células beta pancreáticas, 994, 994f
dependente de voltagem
da membrana do nervo, 63, 64–65, 65f
no músculo cardíaco, 69
do músculo cardíaco, 69, 121
no nó sinoatrial, 122
potencial de ação ventricular e, 121–122
do músculo liso, 101
memória e, 747
na da membrana do neurônio pós-sináptico
excitação e, 578
inibição e, 578, 583
proteína G ativada, 578, 577f
Canais iônicos de sódio, 47, 48, 48*f*. *Ver também* Canais de sódio e cálcio.
da membrana do neurônio pós-sináptico, 576, 578
dependente de voltagem, da fibra muscular, 75–76
dependente de voltagem, da membrana do nervo, 48, , 63–65, 63f, 65f, 67
anestésicos locais e, 72
concentração iônica de cálcio e, 67
período refratário e, 72
propagação do impulso e, 67–68
do músculo liso 101
dos fotorreceptores, 648–649, 649f, 649–650
epitelial, aldosterona e, 974–975, 975f
ligado a acetilcolina, 75–76, 88, 88f, 89, 89f
nos cílios olfatórios, 687, 687f
Canais iônicos, 13. *Ver também* Canais iônicos dependentes de acetilcolina;

Canais iônicos de cálcio; Canais iônicos de cloreto; Canais iônicos de potássio; Canais iônicos dependentes de acetilcolina, 48,75–76, 87–88, 88f, 89, 89f. *Ver também* Receptores de acetilcolina.Canais iônicos de proteínas; Canais iônicos de sódio; Canais iônicos de dependentes de voltagem.
ativado pela proteína G
hormônios e, 933
na membrana pós-sináptica, 578, 577f
das células intersticiais de Cajal, 796
de receptores adrenérgicos e colinérgicos 774–775
na membrana pós-sináptica, 576, 578
ativado pela proteína G, 578, 577f
receptores ligados à, 933
Canais receptores de rianodina
no músculo cardíaco, 109
no músculo esquelético, 93
Canais vesiculares, no endotélio capilar, 188
Canal de potássio de domínio em tandem, 61, 61f
Canalículos biliares, 825–826, 881, 881f
Câncer
anorexia–caquexia no, 897
mecanismos genéticos do, 41
Capacidade de difusão 515–516, 516f
em alta altitude, 555
Capacidade de difusão do oxigênio, 1095, 1096t
Capacidade inspiratória, 493, 493f
Capacidade pulmonar total, 493, 493f
determinação da, 494
Capacidade refratária, 633f, 634, 634f
ocular, 634, 634f
Capacidade residual funcional (CRF), 493, 493f
determinação da, 494
na asma, 546
no neonato, 1080
Capacidade vital, 493, 493f
Capacidade vital expiratória forçada (CVF), 543, 543f
Capacidades pulmonares, 493–494, 493f, 495t
Capacitância vascular, 177. *Ver também* Complacência vascular.
controle simpático da, 178
Capilares
área de superfície dos, 187
aumento da permeabilidade nos
edema causado pelo, 315
induzido pela histamina,209–211
induzido por bradicinina, 209
no choque circulatório, 293
aumento no número de, 207, 208f
em alta altitude, 555
cerebrais, 785, 785f, 787
barreiras nos, 791
edema e, 791
difusão pela parede dos, 4–5, 5f, 189–190, 189f
diferença de concentração e, 190
tamanho molecular e, 189–190, 190t
diminuição da permeabilidade nos, induzida por cortisol, 979
distância de qualquer célula, 4–5, 187
do músculo esquelético, fluxo sanguíneo durante o exercício, 255
estrutura da parede dos, 187, 188f
fendas intercelulares dos, 187–188, 188f
difusão por, 189–190
filtração de líquidos pelo, 191–196, 191f
excesso, causando edema, 315
nos espaços potenciais, 319
fluxo de sangue nos
característica intermitente dos, 188–189
médio, 189
velocidade dos, 168
função dos, 167
glomerular. *Ver* Capilares glomerulares.
linfáticos, 197f, 197, 198f, 198, 199f
bomba pelos, 198–199
no trato gastrointestinal, poros dos, 188
organização dos, 187, 188f
peritubulares. *Ver* Capilares peritubulares
poros no, 167, 168, 187–188, 188f
difusão por, 4–5, 189–190
filtração de líquidos e, 191
permeabilidade para várias moléculas, 189–190, 190t
pressão nos
gravidade e, 183–185
hidrostática. *Ver* Pressão capilar.
pulmonar, 168
sistêmica, 168
pulmonar. *Ver* Capilares pulmonares.
volume sanguíneo nos, 167
Capilares fenestrados, glomerulares, 330
Capilares glomerulares, 322–324, 329, 329f, 330–332, 331f
fenestrações dos, 188, 330
permeabilidade seletiva dos, 188, 189–190, 331–332, 331f, 331t
pressão coloidosmótica, 332, 332f, 333, 333f, 334
pressão hidrostática nos, 192, 330, 332, 332f, 333–334
Capilares linfáticos, 197f, 197, 198f, 198, 199f
bombeamento pelos, 198–199
Capilares peritubulares, 322–323, 323f, 324, 326f, 329, 329f. *Ver também* Vasos retos.
reabsorção e, 341–342, 342f
forças físicas e, 354–356, 354f, 355t, 355f
Capilares pulmonares, 513, 514, 514f
como fluxo laminar, 505, 513
comprimento da estase sanguínea em, 505
lesão dos, causando edema pulmonar, 506
oxigenoterapia (hiperbárica) e, 548f
pressão nos, 168, 169f, 502, 502f, 505
receptores J adjacentes, 539
troca de líquido nos, 505–507, 506f, 506t
Capilaridade tecidual, alta altitude e, 555
Cápsula de Bowman, 323–324, 323f, 328–329, 329f, 330, 331f
pressão na, 332–333, 332f
Cápsula interna, do cérebro, 729, 729f
Caquexia, 897
Carbacol, 90
Carbamino-hemoglobina, 527
Carboidratos
absorção de, 838
armazenamento de. *Ver* Glicogênio.
ausência de, utilização da gordura nos, 865, 868
cáries dentárias e, 1022
como fonte de energia. *Ver* Glicose, produção de energia a partir da.
da membrana celular, 13
digestão de, 831–832, 832f
enzima pancreática para, 823, 832
excesso de, metabolismo da gordura e, 868
fontes da dieta, 831–832
hormônio do crescimento e, 945–947
metabolismo de. *Ver também* Glicose.
funções hepáticas nos, 882
hormônios tireoidianos e, 960
insulina e, 989–991, 990f, 996
na célula, 12
na dieta dos atletas, 1092, 1093, 1093f
nos alimentos
energia disponível nos, 887–889
utilização metabólica de, 889
síntese de, no aparelho de Golgi, 20
triglicerídeos sintetizados a partir dos, 865–868, 867f
Carbonato de cálcio, do sistema vestibular, 714
Carboxipolipeptidase, 823, 833
Carcinógenos, 41
Cardíaco. *Ver também* Coração.
Cardiopatia congênita. *Ver também* Ducto arterioso patente
causas de, 286
desvio do eixo na, 143–144, 144f
dinâmica circulatória na, 283–285, 284f, 285f
hipertrofia cardíaca na, 286
valvular, 281
Cardiopatia valvular
congênita, 281
dinâmica circulatória na, 282–283
estenose na, 281
exercício e, 283
hipertrofia cardíaca na, 286
lei de van't Hoff, 309
reação de van den Bergh, 886
regurgitação na, 281
reumática, 280–281
sopros (bulhas) causados por, 281–282
Cardiotacômetro, 154
na arritmia sinusal, 154, 154f
Cáries, dentárias, 1022
fluoretos e, 1022
Carne, digestão de
colágeno na, 833
elastina na, 833
Carnitina, 864
Carotenoides, 898
Cartilagem, hormônio do crescimento e, 947–948
Caspases, 40
CaSR (receptor sensível ao cálcio), 1015
Catalases, 562–563
Catarata, 639
Catecolaminas. *Ver* Epinefrina (adrenalina); Norepinefrina (noradrenalina).
Catecol-O-metil transferase
degradação da epinefrina (adrenalina) por, 774
degradação da norepinefrina (noradrenalina) por, 774
Cateter venoso central, 185
Cateterização cardíaca, contrações prematuras causadas por, 156
Cavéolas
das células endoteliais capilares, 188, 188f
das fibras do músculo liso, 102, 102f
Caveolinas, 188, 188f
Cavidade nasal, 497f, 498
Cavidades revestidas (*coated pits*), 18–19, 19f
na junção neuromuscular, 90
síntese de hormônio adrenocortical e, 970
CCK. *Ver* Colecistocinina (CCK).
Ceco, esfíncter ileocecal e, 812
Cefaleia, 624–626, 625f
Cefaleia alcoólica, 626
Cefaleia do tipo migrânea (enxaqueca), 626
Cefalinas
estrutura química das, 869, 869f
tromboplastina e, 869
Cegueira de cores, 652, 653f
Cegueira de palavras (afasia receptiva visual), 739, 742
Cegueira noturna, 648
Cegueira para odor, 688
Cegueira para sabor, 684
Cegueira, prematura da infância, 207–209, 1082
Célula(s), 3, 11–25, 11*f*, 13f
características básicas comuns às, 3

comparada à vida pré-celular, 18, 18*f*
danificadas, remoção por lisossomas, 20
sistemas funcionais das, 18–24
para digestão, 20, 20f. *Ver também* Lisossomas.
para extração de , 22–24, 22*f*
para ingestão, 18–20, 18*f*
para síntese, 20–22, 21f
ciclo de vida das, 37
locomoção das, 24–25, 24f, 25f
estruturas membranosas das, 12–13, 14f
evolução das, 18
número das, no corpo humano, 3
citoesqueleto da, 11, 17, 17*f*
organelas das, 12, 13f, 13–18. *Ver também* Retículo endoplasmático; Aparelho de Golgi; Lisossomas; Mitocôndria; Peroxissomas.
membrana nuclear das, 11, 11*f*, 12, 18, 17*f*
vesículas secretórias, 16, 16*f*, 22
nucléolo das, 13f, 18, 17*f*, 32
núcleo das, 11, 11*f*, 18, 17*f*
citoplasma da, 11, 11*f*, 13
substâncias básicas das, 11, 12
estrutura geral, 11, 11*f*, 12, 13f
Células "em cesta", 723
Células acidófilas, 942f, 942
Células amácrinas, 646f, 654, 653f
contraste visual e, 655
funções das, 655
neurotransmissores liberados pelas, 654
potenciais de ação das, 654
via visual e, 654, 653f
Células apresentadoras de antígenos, 464, 464f
Células B de memória, 461
Células bipolares, 645, 646f, 652–654, 653f
dois tipos de, 655, 656–657
transmissores de sinapses das, 654
via visual e, 654, 653f
Células brancas sanguíneas. *Ver* Leucócitos (células brancas sanguíneas).
Células C, tireoide, 1017
Células cervicais mucosas, gástricas, 819, 819f, 820
Células ciliadas
da cóclea, 672–673, 674–676, 674f, 675f
intensidade do som e, 676
vias retrógradas para, 679–680
do aparelho vestibular, 714–714, 713f, 714f, 715, 715f
Células complexas, do córtex visual, 662, 663
Células da decídua, 1061, 1064
Células da teca, 1043, 1043f, 1044
do corpo lúteo, 1045
síntese de androgênio nas, 1046, 1047f
Células de Betz, 707–708. *Ver também* Células piramidais.
Células de gastrina, 821
Células de Kupffer, 451, 451f, 881, 882
Células de Leydig, 1026f, 1027, 1031–1032, 1032f
Células de Renshaw, 694–695
Células de Schwann, 69, 70f
na junção neuromuscular, 87
na terminação nervosa do músculo liso, 99
Células de Sertoli, 1026, 1026f, 1027, 1028
estrogênio formado por, 1032
hormônio estimulante do folículo e, 1037
inibina secretada pelas, 1037
Células dendríticas, 464
Células do glomo, 536
Células em tufos, 690
Células endoteliais
coagulação e, 476, 482, 483
das artérias e, arteríolas
estresse de cisalhamento nas, 205–207
óxido nítrico e, 205–207, 206f
dos capilares 187–188, 188f
difusão pelas, 189–190
dos capilares linfáticos,197, 198f, 198–199
dos sinusoides hepáticos, 881
fusão plaquetária nas, 476
Células espumosas, 870–871, 871f
Células estrelares
do cerebelo, 723
do córtex cerebral. *Ver* Células granulares.
Células fetais, transplante de, para doença de Parkinson, 732
Células fusiformes, do córtex cerebral, 735, 736f
Células G, secreção de ácido gástrico e, 821
Células ganglionares, da retina, 646f, 654, 653f
excitação das, 654, 656–657, 657f
número de, 656
três tipos de, 656
via aferente cortical a partir do, 661, 662
via aferente talâmica, 660
via visual e, 654, 653f
Células ganglionares W, 656, 666
Células ganglionares X, 656, 660, 661
Células ganglionares Y, 656, 660, 661, 662, 666
Células germinativas primordiais, 1025, 1026f
Células gigantes piramidais, 707–708
Células globosas, do trato gastrointestinal, 815
nas criptas de Lieberkühn, 828, 828f
Células gordurosas. *Ver* Adipócitos (células gordurosas).
Células granulares, do córtex cerebral, 735, 736f
Células granulares, no bulbo olfatório, 688, 690
Células granulosas, 1041, 1043, 1043f, 1044. *Ver também* Coroa radiada.
do corpo lúteo, 1045
inibina secretada pelas, 1045, 1051
síntese de estrogênio nas, 1046, 1047f
Células gustativas, 684, 685, 685f
Células gustatórias, 684
Células horizontais, 645, 646f, 654, 653f
função das, 655
inibitórias, 657, 657f
neurotransmissores liberados pelas, 654
Células I, intestinais, 825
Células intercaladas, renais, 351–352, 350f
reabsorção de potássio pelas, 384
secreção do íons hidrogênio pelas, 54, 352, 409–410, 410f
Células interplexiformes, 654
Células intersticiais de Cajal, 796
Células justaglomerulares, 232, 339, 339f
Células luteínicas, 1045
Células mitrais, 690, 689f, 690
Células mucosas
da superfície gástrica, 819, 821
das glândulas pilóricas, 820
do trato gastrointestinal, 815
Células nucleares profundas, 722–723, 722f, 725
Células olfatórias, 687, 687f, 690
estímulo das, 687–688, 687f
Células osmorreceptoras, 374, 375, 375f, 377, 952
Células oxifílicas, 1014, 1013f
Células oxínticas. *Ver* Células parietais (oxínticas).
Células parafoliculares, tireoide, 1017
Células parietais (oxínticas), 819, 819f
grelina liberada pelas, 893
secreção de ácido hidroclórico pelas, 819–820, 819f, 820f
estimulação das, 820, 821
secreção do fator intrínseco pelas, 820
Células pépticas (chefes), 819, 819f, 820, 821
Células piramidais, 735, 736f
no córtex motor, 707–708, 709, 710
*feedback* somatossensitivo para, 710
Células principais, renais, 351, 350f
aldosterona e, 356
potássio e, 382–384, 383f
Células Purkinje, 722–723, 722f, 724
Células reticuloendoteliais
do baço, 186
dos sinusoides hepáticos, 801–802, 881
Células S, intestinais, 824
Células sanguíneas, gênese das, 438–439, 438f. *Ver também* Leucócitos (células brancas); Eritrócitos (hemácias).
Células semelhantes às enterocromafins, 821
Células simples, do córtex visual, 662, 663
Células sustentaculares
da membrana olfativa, 687, 687f
dos botões gustativos, 684
Células T auxiliares (*helper*), 460, 461, 464–465, 465f
ciclosporina e, 473
Células T citotóxicas, 464, 465, 465f
Células T de memória, 464
Células T regulatórias, 466
Células T supressoras, 465, 465f, 466
Células trofoblásticas, 1060, 1060f, 1061, 1061f
estrogênio e progesterona secretadas pelas, 1064
glicose para feto e, 1063
gonadotropina coriônica humana secretada pelas, 1063–1064, 1064f
nutrição para o embrião e, 1061, 1061f
placenta e, 1061, 1062f
Células-chefe
gástricas. *Ver* Células pépticas (chefes).
paratireoide, 1014, 1013f
Células-tronco
hematopoiética pluripotencial, 438–439, 438f, 447–448
óssea, 1011
Células-tronco comprometidas, 438, 439, 447–448
Células-tronco hematopoiéticas pluripotenciais, 438–439, 438f, 447–448
Celulose, 832, 840
Cemento, 1020, 1020f, 1021
troca mineral no, 1022
Centríolos, 13f, 18, 39, 38*f*
Centro da alimentação, hipotalâmico, 889
Centro da deglutição, 806, 806f, 807
Centro da saciedade, 755, 889, 894
Centro da sede, 377, 755
Centro do vômito, 845, 845f, 846
doença de von Willebrand, 483
fator de von Willebrand, plaquetas e, 476
náusea e, 846
Centro pneumotáxico, 531, 532, 532f
Centro respiratório, 531–533, 532f
alta altitude e, 555
apneia do sono e, 539
controle químico direto do, 533–534, 533f, 534f
edema cerebral e, 539
estimulação relacionada ao exercício, 537, 538
respiração de Cheyne-Stokes e, 539
respiração ofegante e, 917
transmissão quimiorreceptora para, 533, 534, 534f, 536
Centro vasomotor do tronco encefálico, 214–216, 216f
barorreceptores e, 6
choque progressivo e, 293
exercício e, 256
ondas respiratórias e, 222

quimiorreceptores e, 220
resposta isquêmica do SNC e, 221
Centrômero, 38, 38*f*, 39
Centros de punição, 756
memória e, 748
Centros de recompensa/gratificação, 756
memória e, 748
Centrossomo, 38
Ceratocone, 639
Cerebelo 719–728
anormalidades clínicas do, 728
progressão suave dos movimentos e, 726
áreas anatômicas funcionais do, 719–720, 720f
células inibitórias no, 723, 724
controle motor geral pelo, 719, 724–728, 726f
correção de erros motores pelo, 724
eferentes gama e, 697
fibras do córtex motor levando ao, 708
função de amortecimento do, 725–726, 728
gânglios da base e, 729f
movimentos balísticos e, 726
no controle motor integrado, 733
núcleos profundos do, 721–722, 722f, 723
pregas anatômicas do, 720, 720f
representação do corpo no, 720, 720f
sinais de "liga" ou "desliga" a partir do, 723–724, 733
sinais eferentes a partir do, 721–722, 722f
sistema vestibular e, 715, 716, 717f
unidade funcional do, 722–723, 722f
vias aferentes para, 720–721, 721f
vias auditivas e, 677
Cerebrocerebelo, 724, 726–728
Cetoácido
conversão de aminoácidos para, 878, 879
no diabetes mellitus, 1003
oxidação de, 879
síntese de aminoácido a partir de, 878, 878f, 883
Cetogênese, 879
Cetose 865
induzida por hormônios, 868
pelo hormônio do crescimento, 945
na inanição, 897
perda de insulina e, 993
CFU (unidade formadora de colônia), 438f, 439
cGMP. *Ver* Monofosfato de guanosina cíclico (cGMP).
Cheiro, 686–690. *Ver também* Olfato.
adaptação à, 688
estimulação das células olfatórias no, 687–688, 687f
intensidade detectável por, 688
limiar para 688
membrana olfatória no, 686–687, 687f
natureza afetiva do, 688
paladar e, 683
sensações primárias, 688
transmissão de sinal no sistema nervoso central, 690, 689f
Choque. *Ver* Choque anafilático; Choque cardiogênico; Choque circulatório; Choque hipovolêmico; Choque séptico
Choque anafilático, 296, 467
fármacos/drogas simpatomiméticos para 298
Choque cardiogênico, 245, 263, 271, 289. *Ver também* Choque circulatório.
Choque circulatório 246, 289–299. *Ver também* Choque cardiogênico.
acidente vascular encefálico por calor (hipertermia), 923
anafilático, 296
fármacos/drogas simpatomiméticos para, 298
causas de, 289
definição de, 289
deterioração tecidual no, 289–290, 293–295, 294f
estágios do, 290
hemorrágico. *Ver* Choque hipovolêmico.
hipovolêmico. *Ver* Choque hipovolêmico
induzido por histamina, 296
isquemia renal no, 423
na deficiência de aldosterona, 973
neurogênico, 296
fármacos/drogas simpatomiméticos para, 298
parada circulatória e, 298
pressão arterial no, 289
séptico, 296
tratamento do, 297
vasoconstrição gastrointestinal durante, 804
Choque elétrico
desfibrilação com
atrial, 163
ventricular, 161, 161f
fibrilação causada por 160, 160f
Choque espinal, 704
Choque hemorrágico. *Ver* Choque hipovolêmico.
Choque hipoglicêmico, 991
Choque hipovolêmico, 290–296
débito cardíaco e, 290–291, 290f
irreversível, 295–296, 294f
na desidratação, 296
terapia com líquidos para, 296
na perda de plasma, 296
não progressivo (compensado), 291–292
no trauma, 296
pressão arterial e, 290–291, 290f
progressivo, 291, 291f, 292–295, 292f
tratamento do, 297
vasoconstrição gastrointestinal no, 804
volume de sangramento e, 290–291, 290f
Choque insulínico, 1003
Choque neurogênico, 296
fármacos/drogas simpatomiméticos para, 298
Choque séptico, 296
coagulação intravascular disseminada no, 483
Cianose, 548
Ciclo cardíaco, 110–113, 111f
diagrama de volume–pressão durante, 115–116, 114f, 115f
fluxos ao redor do coração, 132, 132f
Ciclo de Krebs. *Ver* Ciclo do ácido cítrico.
Ciclo do ácido cítrico, 23, 855–856, 855f, 857
ácido acetoacético e, 865
com excesso de glicose, 991
oxidação de ácido graxo e, 864–865
produtos da degradação dos aminoácidos no, 879
síntese de ácido graxo e, 868
Ciclo endometrial, 1049, 1049f
Ciclo menstrual, 1042, 1049, 1049f. *Ver também* Ciclo ovariano.
anovulatório, 1052, 1055
ausente, 1053
hormônios tireoidianos e, 962, 1053
irregular, 1053
Ciclo ovariano, 1042–1045. *Ver também* Hormônios femininos; Ciclo menstrual.
fase folicular do, 1043–1044, 1043f, 1044f
fase lútea do, 1045
hormônio hipotalâmico-hipofisário e, 1049–1052, 1051f, 1052f
hormônios gonadotrópicos e, 1042–1043
níveis plasmáticos hormônios no, 1042, 1042f
ovulação no, 1044, 1044f
resumo do, 1045 de
supressão do, 1072
Ciclos anovulatórios, 1052, 1055
Ciclosporina, para imunossupressão, no transplante, 473
Cifose, na acromegalia, 950
Cílios, 25–25, 25f. *Ver também* Estereocílios.
das células ciliadas vestibulares, 714, 713f, 714
das tubas uterinas, 1047–1048, 1059, 1060
do epitélio respiratório, 497
Cílios olfatórios, 687, 687f
Cinesiologia, 84
Cinestesia, 613
Cininas, 209
Cininogênio, alto peso molecular, 479
Cinocílio, 714–715, 713f
Circuito caudado, 729f, 730–731, 730f
Circuito de inibição, recíproco, 597, 598f
Circuito do putame, 729–730, 729f, 730f
Circuito neuronal inibitório, 600
Circuitos neuronais
inibitórios, 600
instabilidade e estabilidade dos, 600, 599f
Circuitos oscilatórios. *Ver* Circuitos reverberatórios.
Circuitos reverberatórios, 598, 598f, 599f
débito contínuo, 599, 599f
débito rítmico a partir de, 599
na epilepsia focal, 766
Circulação. *Ver também* Fluxo sanguíneo; Circulação sistêmica.
fetal, 1078–1079, 1078f
microcirculação, 187–188, 188f
neonatal
ajustes na, 1078–1079
problemas específicos na, 1080, 1080f
partes da, 167, 168f
áreas transversais, 167, 168, 168t
pressões na, 168, 169f
volumes de sangue na, 167, 168f
princípios básicos da, 4, 5f, 168–169
regulação nervosa da, 213–216, 214f, 216f. *Ver também* Controle da pressão sanguínea arterial, nervoso.
Circulação brônquica, 501
derivação do sangue (*shunt*) e, 520, 520f
Circulação colateral, 209
cardíaca, 262, 262f
Circulação entero-hepática, de sais biliares, 827
Circulação esplâncnica, 801–802, 802f
vasoconstrição na, no exercício ou choque, 804
Circulação extracorporal, na cirurgia cardíaca, 286
Circulação maior, 167
Circulação periférica, 167
Circulação pulmonar, 167, 168f, 501–508
anatomia da, fisiológica, 501
dinâmica capilar na, 505–507, 506f
distribuição do fluxo sanguíneo
concentração alveolar de oxigênio e, 503
taxa de ventilação-perfusão e, 516–518
zonas de pressão hidrostática e, 503–505, 503f, 504f
dois componentes da, 501
exercício e, 504, 505f
insuficiência cardíaca do lado esquerdo e, 502–503, 505
pressão na, 168, 169f, 501–502, 502f
volume sanguíneo na, 167, 502–503
Circulação sistêmica, 167. *Ver também* Circulação.

distribuição do volume sanguíneo na, 167, 168f
pressão em diferentes porções da, 168, 169f
Círculo de Willis (círculo arterial do cérebro), 9, 785
Cirrose, 882
edema na, 317, 398–399, 877
Cirurgia cardíaca, circulação extracorporal durante, 286
Cirurgia de banda gástrica, 896
Cirurgia de derivação da artéria coronária (*bypass*), 265, 271
Cirurgia gástrica de derivação (*bypass*), 896
Cistinúria, essencial, 431
Cistite, 425–426
Cistometrograma, 327, 327f
Citocinas 927
febre e, 922–923
receptores ligados à enzima para 934
Citocinas inflamatórias, anorexia-caquexia e, 897
Citocromo oxidase, 856
intoxicação/envenenamento por cianeto e, 547
Citocromos, da cadeia transportadora de elétrons, 856
Citoesqueleto, 11, 17, 17*f*
Citosina, 27, 28, 28*f*, 29, 31*t*
Citosol, 13
Citrato
como anticoagulante, 481, 484
inibição da fosfofrutocinase por, 857
vasodilatação causada por, 211
Clatrina, 18–20, 19f
na junção neuromuscular, 90
Climatério masculino, 1037
Clônus, 698, 698f
Cloreto. *Ver também* Cloreto de sódio.
absorção de
no intestino delgado, 837
no intestino grosso, 837, 839
absorção intestinal de, 836, 837, 837f, 839
concentração plasmática de, com GFR reduzido, 426, 427f
difusão pelos poros dos capilares, 189, 190t
intervalo aniônico e, 418
membrana do soma neuronal e, 581, 581f, 582
na saliva, 816f, 817, 818
na secreção das glândulas sudoríferas, 916–917
no líquido cerebrospinal, 789
nos eritrócitos, 526–527
reabsorção renal de, 346
secreção de ácido gástrico e, 819–820, 820f
secreção intestinal de água e, 829
Cloreto de amônio, para alcalose 416
Cloreto de sódio. *Ver também* Cloreto; Ingestão de sal; Sódio.
deficiência de mineralocorticoide e, 972
*feedback* tubuloglomerular e, 337–339, 339f, 340
perda na diarréia, 838
reposição de, em atletas, 1099
retenção renal de, angiotensina II e, 233–234, 234f
transporte renal de
concentração de urina e, 366–367, 367t, 372
no túbulo distal 350–351, 350f
Coagulação. *Ver* Coagulação sanguínea.
Coagulação articular, receptores de posição e, 613
Coagulação intravascular disseminada, 483
no choque séptico, 296
Coagulação sanguínea. *Ver também entradas com* Coágulo; Hemostasia.
anormalidades da
com sangramento, 482–483
com tromboembolismo, 483
em vasos rompidos, 476, 476f
exterior do corpo, 484
fatores de coagulação na, 477t, 477
síntese hepática de, 883
*feedback* positivo no, 8, 9
início da, 478–481, 479f, 480f
mecanismo da, 477–478
no neonato, 1081
prevenção de, no sistema vascular normal, 481–482
testes de, 484–485, 485f
Coarctação da aorta, 236, 283
Cobalamina. *Ver* Vitamina B12.
Cóclea. *Ver* Audição, cóclea na.
Código genético, 29, 29*f*
Códons, 29*f*, 29, 31–32, 31*t*, 32*f*
Códons de RNA, 29*f*, 29, 31–32, 31*t*, 32*f*
Coeficiente de filtração, capilar, 191, 195
glomerular, 330, 332
peritubular, 355
Coeficiente de solubilidade, dos gases, 509–510, 510t
Coeficiente de um gás, 511, 511t
membrana respiratória e, 514–515
Coeficiente de utilização, 523
Coeficiente osmótico, 309
Coenzima A. *Ver* Acetilcoenzima A (acetil-CoA).
Colágeno
ácido ascórbico e, 900
dentário, 1021
digestão de, 833
do sarcolema, 73
ósseo, 1007, 1008
pulmonar, 491
Colchicina, 39
Colecalciferol. *Ver* Vitamina D.
Colecistocinina (CCK), 800, 800t
estrutura molecular da, 822
esvaziamento da vesícula biliar e, 810, 827, 826f
esvaziamento do estômago e, 810
ingestão de alimentos e, 891, 890f, 891f, 893
peristalsia do intestino delgado e, 811
secreções pancreáticas e, 824, 825
Cólera, 838, 844
Colesterol, 869–870
absorção de, sais biliares e, 827
absorção intestinal de, 835
como lipídio, 861
da alimentação, 834
da membrana capilar, 188, 188f
da membranas celulares, 12, 13, 870
distúrbios genéticos que afetam, 870
endógeno, 869, 870
estrutura do, 869f, 870
na bile, 825, 826, 827t, 828
cálculos biliares e, 828, 828f
nas lipoproteínas, 863, 863t
nível sanguíneo de
aterosclerose e, 871, 872
controle do, 870
hormônios tireoidianos e, 960, 966
insulina e, 993
nos quilomícrons, 861
nos remanescentes de quilomícron, 862
nos túbulos seminíferos, 1029
sais biliares sintetizados a partir de, 827
síntese de hormônio esteroide a partir de, 870, 928
síntese de, 869–870
no fígado, 864, 869, 882
no retículo endoplasmático 20
síntese hormônio adrenocortical, 970, 971f
usos do, 870
Colesterol desmolase, 970, 971f
Colesterol éster hidrolase, 834–835
Colesterol esterase, 823
Colículo inferior, 677–678, 677f
Colículo superior
distúrbio visual e, 666
fibras visuais para, 659
fixação visual involuntária e, 665
Colina, na síntese da lecitina, 869
Colinesterase, 580
Colite ulcerativa, 813, 844–845
Colo, 839. *Ver* Intestino grosso (colo).
Colo absortivo, 839, 840
Coloide, da glândula tireoide, 955, 955f, 956, 957
Colostro, 1070
Coma
hepático, 879
*vs.* sono, 761
Combinação da impedância, pelo sistema ossicular, 671–672
Comissura anterior, 744
Compartimentos de líquidos, 304, 304f. *Ver também* Fluido extracelular; Fluido intracelular; Espaços potenciais.
medição dos volumes nos, 305–308, 307f, 308t
Complacência, pulmonar
dos pulmões e tórax, 492
dos pulmões, 491, 491f
Complacência tardia dos vasos, 178, 178f
Complacência vascular, 177. *Ver também* Capacitância vascular.
arterial, 177
pressão de pulso e, 178–179
redução da pressão de pulso pela, 178, 180
velocidade da pressão de pulso e, 179–180
venosa, 177
Complexo de histocompatibilidade principal (MHC)
proteínas, 464, 464f, 465f
Complexo do antígeno leucocitário humano (HLA), 473
Complexo lítico, 463, 470
Complexo microprocessador, 32–33
Complexo QRS 129, 129f
análise vetorial do, 139–141, 140f
anormalidades de voltagem dos 145, 145f
ciclo cardíaco e, 111, 111f
contração ventricular e, 130–131
lesão e, 146, 147f
padrões bizarros do, 146, 150
potencial de ação monofásico e, 130, 130f
prolongado
a partir do bloqueio do sistema Purkinje, 144f, 146
após infarto do miocárdio, 145, 145f, 150
contrações ventriculares prematuras com, 156
definição de, 146
na hipertrofia ventricular ou dilatação, 145–146
voltagem normal do, 131
Complexo silenciador induzido de RNA (RISC), 32–33
Complexo ventrobasal do tálamo, 606, 607f, 608f
fibras de dor terminando no, 619
rotação articular e, 612f
sinais para o córtex motor a partir do, 708
sinais térmicos que terminam no, 628
via anterolateral e, 614, 614f
Componente ionoforo, do receptor pós-sináptico, 576

Comportamento sexual
amígdala e, 759
hipotálamo e, 756
Compostos de fosfato de alta energia. *Ver* Adenosina trifosfato (ATP); Fosfocreatina.
Comprimento focal, 631f, 632–633, 633f
Concepto, 1061
Concussão, edema cerebral secundário à, 791
Condições tromboembólicas, 483
Condução axonal, 580
Condução decremental, 585, 585f
Condução eletrotônica, 584, 585, 585f
nos neurônios da retina, 654
Condução saltatória, 70, 71f
Condutância dos vasos sanguíneos, 173
no circuito paralelo, 174
Cones, 645
adaptação ao escuro pelos, 650–651
cegueira de cores e, 652
circuito neural e, 652–654, 653f
via para células ganglionares, 654, 653f
condução eletrotônica nos, 654
da fóvea central, 656
estrutura dos, 645, 646f
fotoquímica o, 647, 649, 649f, 650, 650f
neurotransmissor liberado pelos, 654
número de, 656
sensibilidade espectral dos, 651, 652f
Congelamento, 924
Congestão pulmonar
ducto arterioso patente com, 284
na insuficiência cardíaca, lado esquerdo, 271
Conhecimento reflexivo, 748
Consciência, 745
Constante de afinidade, 462
Constante de dissociação, 403
Constipação, 844
Consumo de oxigênio
débito cardíaco e, 242, 242f
determinação da taxa metabólica a partir do, 909
basal, 909
durante exercício, 537, 536f, 1094, 1094f, 1095t
débito e, 1096, 1096f
geração de calor e, 1099
máxima, 1095, 1095f, 1098
fluxo sanguíneo coronário e, 259, 260
no metabolismo celular, 524–526
concentração de ADP e, 524, 526, 525f
difusão limitada, 526
fluxo sanguíneo limitado, 526
$PO_2$ do líquido intersticial e, 520f, 521
$PO_2$ intracelular e, 524–526, 525f
pelo coração 116, 262
pelo tecido cerebral, 786
Contagem de eritrócitos, no neonato, 1080, 1080f
Contagem de espermatozóides, 1030
Contração isométrica
do músculo esquelético, 81, 81f
do ventrículo, 112
Contração isotônica, do músculo esquelético, 81, 81f
Contração isovolumétrica, 111f, 112, 115, 114f, 115f
Contração muscular
calor dissipado no, 908
energia do ATP para, 23, 23f, 24, 905
Contração, músculo esquelético, 81
Contração tônica, do músculo liso gastrointestinal, 797, 798
Contracepção,
hormonal 1055
método do ritmo de, 1055
Contrações atriais prematuras, 156, 156f
Contrações da fome, 808
Contrações de Braxton Hicks, 1068
Contrações de segmentação
do colo, 812
do intestino delgado, 810–811, 811f
Contrações prematuras do nó atrioventricular (A-V), 156, 156f
Contrações prematuras, 156–157
atriais, 156, 156f
causas de, 156
definição de, 156
na taquicardia paroxística ventricular, 158–159
nas síndromes do QT longo, 157, 158f
nó A-V ou feixe A-V, 156, 156f
ventriculares, 156–157, 157f
período refratário e, 109, 109f
Contraste visual, 655, 662
Contratilidade, cardíaca. *Ver* Músculo cardíaco, força contrátil do.
Contra-transporte, 54, 56, 55f, 56f
tubular renal, 344, 344f
Contra-transporte de iodo e cloreto, 956
Contra-transporte de sódio, 56, 55f, 56f
Contra-transporte de sódio e cálcio renal, 388–389, 388f
Contra-transporte de sódio-hidrogênio, renal, 408–409, 408f
Controle da pressão sanguínea arterial, 169
aldosterona e, 973, 974f
sistema integrado para, 238–240, 239f
nervoso, 216–221, 393–395
débito cardíaco e, 244, 244f
hipotálamo e, 753
hormônio antidiurético e, 376
mecanismos reflexos no, 217–221, 218f, 219f
na resposta isquêmica do SNC, 221, 222–223, 222f
nervos e músculos esqueléticos no, 246
ondas respiratórias e, 222
ondas vasomotoras e, 222–223, 222f
parassimpático, 778
sede e, 377
simpático 777–778
tronco encefálico no, 781
pelo sistema renal–líquidos corporais, 225–232, 239–240, 239f, 392–393, 391f, 392f
diurese de pressão no, 225–230, 226f, 227f
hipertensão crônica e, 230–232, 231f, 233f
resistência periférica total e, 228–229, 229f, 229f
sal no, 229–230, 397. *Ver também* Natriurese por pressão.
pelo sistema renina-angiotensina, 232–234, 233f, 233f, 234f
hipertensão e, 235–236, 235f
como mecanismo homeostático 6, 7–8
Controle do fluxo sanguíneo
humoral, 209–211
local, 201
agudo, 201, 202–207, 202f, 203f
autoregulação no, 175–176, 175f, 204–205, 205f, 211, 229
débito cardíaco e, 242–243
fatores teciduais que afetam 101
longo prazo, 201–202, 207–209, 208f
necessidades teciduais e, 168–169
Controle por alimentação direta (*feed-forward*), 9
Controle respiratório, 531–540
anestesia e, 539
centro respiratório no. *Ver* Centro respiratório.
durante exercício, 537–538, 536f, 537f
edema cerebral e, 539
na apneia central do sono 539-540
na respiração periódica, 539–540, 539f
quimiorreceptores periféricos no,533, 535–537, 534f, 535f, 536f
receptores irritantes no, 539
receptores J no, 539
voluntário, 539
Convergência, nas vias neuronais, 597, 597f
Convulsão psicomotora, 766f, 766
Convulsões. *Ver também* Epilepsia.
hipocampal, 758
na intoxicação por oxigênio, 562
Convulsões tônico-clônicas, 765
Convulsões tônicos, 765
Coordenadas espaciais do corpo
córtex parietal posterior e, 731, 737, 737f
córtex pré-frontal e, 738
COPD (doença pulmonar obstrutiva crônica), anormalidades de ventilação e de perfusão na, 518
Cópia de eferência, 721, 725
Coração. *Ver também* entradas com Cardíaco.
ácido lático como energia para, 859
aumento do. *Ver* Hipertrofia cardíaca.
como reservatório de sangue, 186
consumo de oxigênio por, 116
correntes elétricas na região do, 132, 132f
débito de trabalho do, 113–116, 114f, 115f, 116
durante exercício, 1096, 1096f
estrutura do, 107f
fetal, 1075
fluxo sanguíneo pelo, 107, 107f
mecanismo de Frank-Starling e, 116–118, 241
regulação autônoma do, 116, 118, 117f, 125–126, 776t, 777
regulação da bomba por, 116–119, 243
ruptura do, 264
sistema de condução e excitatório do, 121–124, 122f. *Ver também* Ramos do feixe; Fibras de Purkinje.
ciclo cardíaco e, 110–111
controle do, 124–126
difusão e tempo do impulso,124, 125f
fibras musculares do, 107
velocidade de condução no, 109, 123
treinamento de atletas e, 1096, 1096f, 1097t, 1098, 1098f, 1097t
Coração hiperefetivo, 243, 243f
Coração hipoefetivo, 243, 243f
Corante azul de Evans, 308
Corda do tímpano, 685, 686f
Cordas tendíneas, 113, 113f
Cordotomia, 620
Coreia, 730
Corno intermediolateral, 771, 772f
Coroa, do dente, 1020, 1020f
Coroa radiada, 1043f, 1044, 1059, 1060f
Coroide, 647
Corpo albicans, 1045
Corpo aórtico, 220, 533, 535, 534f, 536
alta altitude e, 555
Corpo caloso, 740, 744
Corpo carotídeo, 220, 533, 535, 534f, 536, 535f
alta altitude e, 555
sinal de débito rítmico e, 599, 599f
Corpo ciliar, humor aquoso formado por, 641, 641f
Corpo geniculado lateral, 659–660, 659f
Corpo lúteo, 1043f, 1045
inibina secretada pelo, 1045, 1051
na gravidez, 1064
relaxina secretada pelo, 1065

Corpo polar
primeiro, 1059
segundo, 1059
Corpo residual, de vesículas digestivas, 20, 20f
Corpo sináptico, do bastonete ou cone, 645, 646f
Corpos cetônicos, 865
na inanição, 897
perda de insulina e, 993
Corpos densos, do músculo liso, 96, 96f
Corpúsculo de Krause, 590f
Corpúsculos de Meissner, 590f, 603, 604
vibrações detectadas pelos, 604, 612
Corpúsculos de Pacinian, 590f, 591–592, 591f, 604
adaptação dos, 592, 591f, 593
angulação articular e, 613
intensidade do estímulo e, 612
vibrações detectadas pelos, 604, 612
Corpúsculos de Ruffini, 604
angulação articular e, 613
Corrente de Eddy, 171
Córtex auditivo, 677, 677f, 678–679, 678f
fala e, 743–744, 742f
Córtex cerebral, 573–574
áreas funcionais do, 705, 706f, 736, 736f, 737f. *Ver também* Áreas de associação.
no hemisfério não dominante, 740
para reconhecimento facial, 738–739, 739f
audição e. *Ver* Córtex auditivo.
camadas do, 735
centro vasomotor controlado pelo, 216
conexões entre os hemisférios do, 740, 744
controle motor pelo. *Ver* Córtex motor.
dimensões do, 735
divisões anatômicas do, 606–607, 608f
estado de equilíbrio e, 716
estrutura histológica do, 735, 736f
límbico, 752–753, 752f, 758
linguagem e, 737–738, 737f, 742–744, 742f. *Ver também* Fala.
pensamento e, 744–745
percepção da dor e, 620
sinais corticofugais do
a partir do córtex visual primário, 660
aferência sensorial e, 614–615
sinais excitatórios do tronco encefálico e, 749–750, 750f
somatossensorial. *Ver* Córtex somatossensorial.
tálamo e, 735–736, 736f
visão e. *Ver* Córtex visual.
Córtex estriado, 660
Córtex límbico, 752–753, 752f, 758
Córtex motor primário, 705, 706f
lesão do, 711
Córtex motor, 705–711. *Ver também* Área pré-motora; Área motora suplementar.
aferência somatossensitiva para, 607, 608f, 609, 708
área de associação pré-frontal e, 738
áreas especializadas do, 706–707, 707f
arranjo colunar de neurônios no, 709–710
cérebro e cerebelo e, 726
excitação da medula espinal pelo, 709–711, 710f
excitação do centro vasomotor pelo, 216
fala e, 743–744
*feedback* somatossensitivo para, 710
função do, 733–734
gânglios da base e, 728, 729f, 730
lesões no, 711
movimentos voluntários e, 705, 711, 724
representações do corpo no, 705, 706f
subáreas do, 705–706, 706f
via aferentes cerebelar a partir do, 720, 721, 724, 725, 726f
vias a partir do, 707–708, 707f
núcleo vermelho e, 708–709, 709f
vias sensitivas de, 708
Córtex parietal posterior
coordenadas espaciais do corpo e, 731, 737, 737f
lesões do, 731
Córtex pré-frontal
alimentação e, 893
esquizofrenia e, 767
Córtex somatossensitivo, 606–609, 608f, 609f
comunicação cerebelar com, 720, 724, 726
córtex motor e, 705, 706f
gânglios da base e, 730, 730f
sinais térmicos para, 628
trato corticospinal e, 707
Córtex suprarrenal. *Ver também* Hormônios adrenocorticais.
anatomia do, 969, 969f
colesterol usado pelo, 870
fetal, 1064
hipofunção neonatal do, 1082
Córtex visual, 659, 660–662, 660f, 661f
fusão de duas imagens e, 666
leitura e, 742f, 744
Corticosteroides. *Ver* Hormônios adrenocorticais.
Corticosterona
atividade da, 976
propriedades da, 970, 972t
síntese de, 970, 971f
Corticotropina. *Ver* Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH; corticotropina).
Corticotropos, 941, 943t, 942, 982–983
Cortisol, 969
atividade mineralocorticóide do, 972–973
concentração no sangue, 972
deficiência de, 983
efeitos anti-inflamatórios do, 979–980
nas reações alérgicas, 980
estresse e, 977, 979, 978f
excesso de, 984–985
fórmula química do, 970, 971f
gliconeogênese e, 860
ligação à proteína plasmática do, 972
linfocitopenia causada pelo, 980
mecanismo de ação do, 980
metabolismo das proteínas e, 976–977
metabolismo dos carboidratos e, 976
metabolismo dos lipídios e, 977
propriedades do, 970, 972t
regulação do, pelo ACTH, 980–983, 981f
ritmo circadiano da secreção, 982, 982f
secreção de insulina e, 996
síntese de, 970, 971f
Cortisona, 970, 972t
Co-transporte de cloreto e sódio, diuréticos tiazidas e, 420
Co-transporte de cloreto-sódio-potássio, diuréticos de alça e, 419–420
Co-transporte de sódio 53–56, 55f, 56f
de aminoácidos e peptídios, 53–56, 836–837, 837f, 839
de glicose, 343–344, 344f, 836–837, 837f, 838, 853
Co-transporte, 53–56, 55f, 56f. *Ver também* Co-transporte de sódio.
tubular renal, 343–344, 344f
CPR (ressuscitação cardiopulmonar), 161, 163
Creatina fosfato. *Ver* Fosfocreatina.
Creatinina
difusão placentária de, 1063
excreção de, 347
com GFR reduzido, 426, 427f
insuficiência renal crônica e, 428
plasma concentração da, 360, 360f, 361f
com GFR reduzido, 426, 427f
Crescimento celular, 39
de células malignas, 41
Crescimento, hormônios tireoidianos e, 960
Cretinismo, 966, 1082
CRF (fator liberador de corticotropina). *Ver* Hormônio liberador de corticotropina (CRH).
CRH (hormônio liberador de corticotropina), 943, 944t, 980–981
supressão do apetite pelo, 894
Criança, crescimento e, desenvolvimento da, 1082–1084, 1084f. *Ver também* Infante.
Criptas de Lieberkühn, 815, 828–829, 828f
diarreia extrema e, 838, 844
do intestino grosso, 829
Criptorquidismo, 1029–1030
Crise Addisoniana, 984
Crise, febril, 923, 922f
Crista ampular, 713f, 715, 714f, 715
Cristalino, olho
acomodação do, 635, 635f
controle autônomo do, 668, 777
reação pupilar, 669
catarata no, 639
em analogia com uma câmera, 634, 634f
Cromátides, 39
Cromossomos 18, 38
regulação transcricional e, 36, 38
Cromossomos sexuais, 1026–1027, 1034, 1059, 1060
CSF. *Ver* Líquido cerebrospinal (CSF).
Cumarinas, 484
Cúpula, 715, 714f, 715
Curare, 89
Curso da lesão, 146–150
complexo QRS e, 146, 147f
isquemia miocárdica ou infarto e, 146, 148–150, 149f, 150f
ponto J e, 146–148, 147f
tendência à fibrilação e, 263–264
Curva da pressão ventricular direita, 501, 502f
Curva de adaptação de Dark, 650–651, 650f
Curva de complacência expiratória, 491, 491f
Curva de complacência inspiratória, 491, 491f
Curva de débito de trabalho do batimento,116, 117f
Curva de débito do volume ventricular, 116, 117f
Curva de débito renal, 225, 226f
angiotensina II e, 234, 234f
crônica, 227–228, 227f
determinantes de pressão e, 226–227, 227f
*feedback* infinito e, 226, 226f
Curva de dissociação do dióxido de carbono, 527, 528f
Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina, 522, 522f, 523f
de residentes em altas altitudes, 556, 556f
em altas pressões, 561–562, 562f
fetal, 1062, 1062f
mudanças nas, fatores que causam, 523–524, 524f
tamponamento da hemoglobina e, 523
Curva de pressão diastólica, 115, 114f
Curva de pressão sistólica, 115, 114f
Curvas de débito cardíaco, 243, 243f, 246–247
com curvas de retorno venoso simultâneas, 250–253, 250f
combinações de padrões de, 247, 248f
dinâmica circulatória na.
exercício e, 257, 257f
na insuficiência cardíaca. *Ver* Insuficiência cardíaca

no choque hipovolêmico 292, 292f
pressão externa no coração e, 246, 247f, 247
Curvas de função renal de carga de sódio, 238, 238f
Curvas de função renal, sobrecarga de sódio, 238, 238f. *Ver também* Curva de débito renal.
Curvas de função ventricular, 116–118, 117f
Curvas de pressão-volume, do pulmão neonatal, 1077, 1078f
Curvas de retorno venoso, 246, 247–249
com curvas de débito cardíaco simultâneas, 250–253, 250f
combinações de padrões das, 249, 250f
exercício e, 257, 257f
na insuficiência cardíaca. *Ver* Insuficiência cardíaca, análise gráfica quantitativa das.
normal, 247–248, 248f
pressão de enchimento sistêmica média e, 247, 247*f*, 248–249, 248f
resistência ao retorno venoso e, 249, 250f
Curvas de volume-pressão, dos sistemas arterial e venoso, 177–178, 178f

**D**

DAG (diacilglicerol), 937
Débito cardíaco, 241
anemia e, 245, 445
após infarto miocárdico, 263
choque e, 289
hipovolêmico, 290–291, 290f
séptico, 296
com fístula arteriovenosa, 244, 252, 251f, 253
contração do músculo esquelético e, 222
definição de, 170
do neonato, 1080
durante exercício, 222, 242, 242f, 244, 256, 257, 257f
treinamento de atletas e, 1096, 1096f, 1098, 1098f
em alta altitude, 555
estimulação simpática e, 250–252, 251f
hipertensão de sobrecarga de volume e, 231, 233f
hormônios tireoidianos e, 961
inibição simpática e, 252, 251f
limites alcançáveis, 243, 243f
métodos de aferição para, 253–254, 253f, 254f
na gravidez, 1066
patologicamente alto, 244–245, 245f
patologicamente baixo, 244, 245–246, 245f
pressão arterial e, 119, 119f, 229f, 229, 229f
regulação do
análise quantitativa do, 246. *Ver também* Curvas do débito cardíaco; Curvas de retorno venoso.
pelo retorno venoso. *Ver* Retorno venoso, débito cardíaco e.
pelo sistema nervoso, 118, 117f, 244, 244f
por fluxo tecidual local, 169, 242–243, 246
resistência periférica total e, 242–243, 242f
reduzida, 244–245
valores normais do, 170, 241
volume sanguíneo e, 250, 250f
Débito de oxigênio, 907, 1092, 1093f
Débito de oxigênio alático, 1092, 1093f
Débito de oxigênio de ácido lático, 1092, 1093f
Débito de trabalho
cardíaco, 113–116, 114f, 115f, 116
do músculo esquelético, 80
Débito de trabalho do acidente vascular encefálico, 113–115
Débito de trabalho por minuto, cardíaco, 113–115
Débito de volume do acidente vascular encefálico, 112, 115f
lesões da valva aorta e, 282
pressão de pulso e, 178–179
treinamento de atletas e, 1098, 1098f
Débito urinário, pressão sanguínea arterial e, 356
Decarboxilases, 856
Decíduos, 1061
Defecação, 813–814
estimulação parassimpática e, 829
Deficiência de triptofano, 900
Déficit de pulso, contrações prematuras e, 156
Deglutição, 805–807, 806f
distúrbios da, 841
secreções esofageanas e, 818–819
Demência, 766
doença cerebrovascular e, 768
na doença de Alzheimer, 767–768
na doença de Huntington, 733
Dendritos, 571, 572f, 575, 575f
excitação e, inibição transmitida por, 584–585, 585f
Dente, 1020–1023
anormalidades dos 1022–1023
desenvolvimento dos, 1021–1022, 1021f
funções dos, 1020
partes dos, 1020, 1020f
troca mineral no, 1022
Dentina, 1020, 1020f, 1021
cáries e, 1022
desenvolvimento da, 1021, 1021f
troca mineral na, 1022
Depressão sináptica, 87, 88f
Depressão, mental, 766–767
Depuração (*clearance*) da creatinina, 360
Depuração (*clearance*) da inulina, 358–360, 359t, 360f, 362
Depuração (clearance) osmolar, 373
Depuração de água livre, 373
Derivação (*shunt*)
congênita, 283. *Ver também* Ducto arterioso patente.
fisiológica, 517, 518
oxigenoterapia (hiperbárica) e, 547
Derivação (*shunt*) da direita para esquerda, 283
na tetralogia de Fallot, 285, 285f
Derivação (*shunt*) da esquerda para direita 283. *Ver também* Ducto arterioso patente.
Derivação pré-cordial, 134, 134f
Dermátomos, 614, 615f
Desaminação de, aminoácidos, 878–879, 882
Descarga maciça, 780
Descarga pós-sináptica, 598
Descolamento de retina, 647
Descriminação de dois pontos, 611, 610f
Desfibrilação
atrial, 163
ventricular, 161, 161f
na ressuscitação cardiopulmonar, 161
Desidratação
choque hipovolêmico na, 296
terapia com líquido para, 296
diarreia com, 838
hipernatremia causada por, 314, 313t
na hiponatremia, 313–314, 313t
no diabetes mellitus, 999
no neonato, 1080
secreção de aldosterona na, 837
Desidratação hiperosmótica, 314, 313t
Desidratação hiposmótica, 313–314, 313t
Desidroepiandrosterona (DHEA), 970, 971f, 972t, 983, 1032
síntese de estrogênio placentário a partir da, 1064
Desidrogenase lática, zinco na, 902
Desidrogenases, 855, 856, 857
Desintoxicação, enzimas para 20
Desiodinase, 957
deficiência de, 965
Desmaio
dilatação venosa aguda no, 245
emocional, 216
na síndrome de Stokes-Adams, 125, 155
nas síndromes do QT longo, 157
Desmielinização
mediação osmótica, 314
na vitamina B12, deficiência, 900
Desmopressina, 373
Desnervação parassimpática, 779
Desnervação simpática, 779
Desnervação, do músculo esquelético, 85
Desoxicorticosterona, 970, 971f, 972t
Desoxirribose 27, 28*f*
Despolarização, do potencial de ação 63, 63f, 67–68
canais de cálcio e, 67
Destro, 740
Desvio coronário, 264–265
Desvio do eixo, 143–145, 143f, 144f, 145f
Detecção de coceira, 604–605
reflexo de coçar e, 703
sistema anterolateral e, 605
Determinação do sexo, 1060
Deuteranopia, 652
Dexametasona, 970–972, 972t
α–Dextrinase, 832
DHEA. *Ver* Desidroepiandrosterona (DHEA).
Diabetes *insipidus*, 314
central, 373
nefrogênico, 373, 374, 431
Diabetes mellitus, 987, 999–1003
ácidos graxos no sangue no, 863
acidose no, 416
arteriosclerose e, 1003
aterosclerose e, 872
cetose no, 865
débito urinário no, 419
diagnóstico de, 1001–1003, 1002f
doença renal em estágio causada por, 424, 425
excreção urinária de glicose no, 345
gigantismo com, 950
hipercalemia no, 381
materna, 1082
metabolismo cerebral no, 791
taxa de filtração glomerular no,340
tipo I, 999–1000
características clínicas do, 1001t
morbidade fetal com mães com, 1082
peptídio C no, 988
tratamento do, 1003
tipo II, 999, 1000–1001
bebês grandes de mães com, 1082
características clínicas do, 1001t
tratamento do, 1003
triglicerídeos hepáticos no, 864
utilização metabólica de nutrientes no, 889
Diabetes suprarrenal, 976
Diacilglicerol (DAG), 937
Diafragma urogenital, 326f, 326
Diagrama de volume-pressão, do ciclo cardíaco, 115–116, 114f, 115f
Diálise renal, 432–433, 432f
hipertensão associada à, 231
Diâmetro pupilar, 635–636, 636f
adaptação ao escuro por, 651
controle autônomo do, 669, 776t, 777
Diapedese, 439
por linfócitos, 449
por monócitos, 449
por neutrófilos, 448f, 449, 452, 453f

Diarreia, 844–845
acidose metabólica causada por, 415
capacidade de absorção intestinal e, 839–840
como resposta à irritação, 829
grave, 838, 839–840
hiponatremia causada pela, 313–314
perda de cálcio na, 1017
psicogênica, 844
Diástole, 111, 111f
duração da, velocidade cardíaca e, 111
enchimento dos ventrículos durante, 111f, 112
Dieta. *Ver* Ingestão de alimentos.
Dieta rica em gordura, adaptação para, 865
Diferenciação celular, 40
Difusão
como movimento iônico e molecular, 46
de gases. *Ver também* Dióxido de carbono, difusão de; Oxigênio, difusão de.
física da, 509–511, 510f
pela membrana respiratória, 509, 510, 511, 513–516, 516f
osmose e, 308
Difusão através da parede capilar, 4–5, 5f, 189–190, 189f
diferença de concentração e, 190
tamanho molecular e, 189–190, 190t
Difusão facilitada, 46, 46*f*, 49–50,
na reabsorção da glicose, 344, 344f
na reabsorção de sódio 343
Difusão mediada por carreadores. *Ver* Difusão facilitada.
Difusão pela membrana respiratória, 509, 510, 511, 513–516, 516f. *Ver também* Dióxido de carbono, difusão do; Oxigênio, difusão do.
Difusão pelo interstício, 190–191
Difusão pelo membrana celular, 18, 45, 46–47, 46*f*. *Ver também* Canais iônicos; Canais de proteínas.
da água, 46, 47, 50–51, 51*f*
facilitada, 46, 46*f*, 49–50,
na reabsorção de glicose, 344, 344f
na reabsorção de sódio 343
nos poros e canais, 46–48, 46*f*, 48*f*,
simples, 46, 46*f*
*vs.* difusão facilitada, 49,
velocidade dos, 49,
fatores que afetam, 49–50, 50*f*
*vs.* transporte ativo, 45–46
Digestão, 831–835
de gordura, 831, 833–835, 833f
de proteínas, 831, 832–833, 833f
enzima pancreáticas na, 823, 833
reflexos enterogástricos e, 809, 810
dos carboidratos, 831–832, 832f
enzima pancreática para, 823, 832
Digitális
diurese causada por, 276
na insuficiência cardíaca, 270
com edema pulmonar aguda, 274
descompensada, 276, 276f
no choque cardiogênico 271
taquicardia ventricular causada por, 159
Diidrotestosterona, 1031, 1032, 1034–1035
estrutura química da, 1032f
Diisopropilfluorofosfato, 90
Dilatação venosa, aguda, débito cardíaco e, 245
Dilatação ventricular
energia química dispensada e, 116
movimento circular secundário à ,264
prolongamento do QRS na, 145–146
Dilatação ventricular direita, prolongamento QRS na, 145–146
Dilatação ventricular esquerda, prolongamento de QRS na, 145–146
Dineína, dos cílios, 25
Dinorfina, 621
Dioptria, 634, 634f
Dióxido de carbono
a partir do metabolismo
dos carboidratos, 854–855, 855f, 856, 859–860, 859f
mitocondrial, 23
capacidade de difusão para 515–516, 516f
coeficiente de difusão do, 511t
como vasoconstritor, 211
como vasodilator, 101, 211
no músculo esquelético, 255–256
controle respiratório pelo, 533–534, 533f, 534f
difusão do. *Ver também* Difusão, de gases.
das células para os capilares dos alvéolos, 521–522, 521f, 522f, 526
pela membrana dos capilares, 189
difusão placentária de, 1063
na síntese da uréia, 879
no intestino grosso 846
no líquido extracelular
equilíbrio ácido-básico e, 406
regulação de, 6, 7
variação normal de, 7*t*
remoção pelos pulmões, 5
solubilidade lipídica do, 46
transporte no sangue, 519, 526–529, 527f, 528f
mudança de pH causada pelo, 529
Dipeptidases, 833
Disartria, 728
Disbarismo. *Ver* Doença da descompressão.
Disco óptico, edematoso, 790
Disco Z, do músculo esquelético, 73, 74f, 75, 75f
mecanismo de contração e, 76, 76f, 77, 78
Discos de Merkel, 604, 604f
Discos intercalados, 107–108, 108f
das fibras de Purkinje, 123
Disdiadococinesia, 728
Disfunção erétil, 1038–1039
fosfodiesterase-5, inibidores para, 207
Dislexia, 739, 742
Dismetria, 728
Dispneia, 548
Dissacarídeos
digestão de, 829, 831, 832, 832f
fontes dietéticas, 831–832
Disse, espaços de, 881, 881f, 882
Dissolução do coágulo ou organização fibrosa, 477
Distensibilidade, vascular 177–178, 178f. *Ver também* Complacência vascular.
Distúrbios ácido-básicos. *Ver também* Acidose; Alcalose.
causas clínicas de, 415–416
diagnóstico de, 416–418, 416f
misto, 417–418, 416f
tratamento de, 416
Distúrbios ácido-básicos mistos, 417–418, 416f
Distúrbios bipolares, 767
Distúrbios respiratórios, 541
de constrição, 542, 542f
fisiopatologias específicas, 543–546
asma, 546
atelectasia, 545, 545f
enfisema, 543–544, 544f
pneumonia, 544–545, 544f, 545f
tuberculose, 546
hipóxia nos, 546
métodos para estudar, 541
capacidade vital expiratória forçada, 543, 543f
estudos da função pulmonar, 493–494, 493f
fluxo expiratório máximo, 542–543, 542f
gases e pH do sangue, 541–542
volume expiratório forçado em, 543, 543f
Diurese de pressão, 225–230, 226f, 227f, 337, 356, 392–393
excesso de secreção de aldosterona e, 396, 973
hormônio antidiurético e, 396–397
Diurese osmótica, 999
Diuréticos, 419–421, 420f, 420t
Diuréticos de alça, 350, 349f, 419–420, 420t
Diuréticos osmóticos, 419, 420t
Diuréticos poupadores de potássio, 351, 351f, 421
Diuréticos tiazida, 351, 350f, 420, 420t
alcalose metabólica causada por, 416
hiponatremia causada por, 313–314
na insuficiência cardíaca, 270
com edema pulmonar agudo, 274
para hipertensão essencial, 238
Divergência, nas vias neuronais, 597, 597f
DNA (ácido desoxirribonucleico), 27, 27*f*. *Ver também* Transcrição.
estrutura do, 27–29, 28*f*, 29*f*
localização nuclear do, 18, 17*f*
metilação do, 36
mitocondrial, 16
replicação do, 37–38
viral, 18
DNA ligase, 37–38
DNA polimerase, 37–38
DNA revisor, 37–38
Doença celíaca, 843
Doença cerebrovascular, demência na, 768
Doença da artéria coronária, 258, 261–263
dor na, 265. *Ver também* Angina pectoris.
tratamento baseado em cateter da, 266, 271
Doença da descompressão, 563, 564–565, 564f
Doença da membrana hialina, 1078. *Ver também* Síndrome da angústia respiratória neonatal.
Doença da montanha
aguda, 556
crônica, 556–557
Doença de Addison, 983–984
depleção de volume na, 396
hipercalemia na, 381, 385
hiponatremia na, 313–314, 379
apetite por sal e, 379
Doença de Alzheimer, 767–768
Doença de Caisson. *Ver* Doença da descompressão.
Doença de Cushing, 984
Doença de Graves, 964
Doença de Hashimoto, 965
Doença de Hirschsprung, 844
Doença de Huntington, 733
Doença de movimento
na espaçonave, 559
náusea na, 846
vômito na, 846
Doença de Paget, calcitonina na, 1017
Doença de Parkinson, 730, 732–733, 767
Doença do mergulhador . *Ver* Doença da descompressão.
Doença hepática gordurosa, não alcoólica, 882
Doença isquêmica cardíaca, 258, 261–263. *Ver também* Isquemia miocárdica.
Doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), anormalidade de ventilação e perfusão na, 518
Doença renal, 421. *Ver também* Insuficiência renal.
anemia na, 322
distúrbios tubulares, 431
edema na, 317
hipertensão e, 428, 429

na doença renal em estágio terminal, 424
na nefrosclerose, 425
osteomalácia e raquitismo na, 1020
síndrome nefrótica na, 426
Doença renal em estágio terminal (ESRD), 423–424, 425f, 424t. *Ver também* Insuficiência renal, crônica.
diálise para, 432–433, 432f, 433t
hipertensão associada à, 231
transplante para, 432
Doenças autoimunes, 466
Doenças pulmonares de constrição, 542, 542f
Dopamina
como transmissor do sistema nervoso central, 580
esquizofrenia e, 767
na síntese da norepinefrina (noradrenalina), 774
nos gânglios da base, 731–732, 731f
doença de Parkinson e, 732
secreção de prolactina e, 1072
Dor
área excitatória do tronco encefálico e, 749
da cefaléia, 624–626, 625f
da neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*), 624
do herpes zoster, 624
do trabalho de parto, 1069
estimulação elétrica para tratamento da, 622
função protetora da, 617
hiperalgesia e, 617–618, 624
inibição por sinais táteis, 621–622
lesão tecidual e, 617, 618
na doença da artéria coronária 265. *Ver também* Angina pectoris.
parietal, 623–624, 624f
rápida *vs.* lenta, 617
refletida, 622, 622f
cefaleia como, 626
de órgãos viscerais, 622, 623, 624f
sistema de analgesia do cérebro e, medula espinal, 620–622, 621f
vias duplas para transmissão da, 618–620, 619f
interrupção cirúrgica da, 620
visceral, 622–624, 624f
Dor de fome, 808
Dor espasmódica (de contração), visceral, 622–623
Dor lenta, 617
Dor parietal, 623–624, 624f
Dor rápida, 617
Dor reflexa, 622, 622f
a partir de órgãos viscerais, 622, 623, 624f
cefaleia como, 626
Dor visceral, 622–624, 624f
Dores no trabalho de parto, 1069
Drogas parassimpatomiméticas, 782
Ducto arterioso, 283–284, 284f, 1078, 1078f. *Ver também* Ducto arterioso patente.
fechamento do, 284, 1079
Ducto arterioso patente, 283–285, 284f, 1079
pulso de pressão da aorta associado ao, 179, 179f
sopro (bulha) do, 281f, 284
Ducto cístico, 825–826
Ducto coletor, 324, 324f, 326f
concentração de urina e, 367t, 368, 368f, 370f, 372
propriedades de transporte dos 352–353, 351f
Ducto coletor medular, 352–353, 351f
Ducto ejaculatório, 1025, 1025f, 1028
Ducto pancreático, 822–823
Ducto torácico, 196, 197f, 861
velocidade do fluxo pelo, 197
Ducto venoso, 1078, 1078f, 1079
Ductos alveolares, 513, 513f
Ductos bilíferos, 825–826, 881, 881f
obstrução dos, 886
Ductos semicirculares, 712, 713f, 715, 714f, 677, 715f
dos lobos floculonodulares e, 716, 728
Duodeno. *Ver também* Intestino delgado.
esvaziamento do estômago e, 809–810
muco secretado no, 828
úlcera péptica de, 842, 842f, 843

## E

ECG. *Ver* Eletrocardiograma (ECG).
Eclampsia, 1067
Ecocardiografia, débito cardíaco estimado pela, 253
Ectoplasma, 16
Edema, 315–319
cerebral. *Ver* Edema cerebral.
depressível (com cacifo), 318
do disco óptico, 790
espaços potenciais, 319
extracelular, 315
causas específicas de, 315–317
causas gerais de, 315
diminuição de proteína plasmática, 317
excesso de líquido e, 393, 394f
fatores de segurança que previnem, 317–319, 317f, 393
na cirrose, 317
na doença renal, 317
na insuficiência cardíaca, 317
filtração capilar e, 195–196
generalizado, na insuficiência renal, 428
hipoproteinêmico, no neonato, 1082
hipóxia associada ao, 547
induzido por histamina, 209–211
intracelular, 315
líquido intersticial livre no, 191, 318
mixedema, 965–966, 966f
na síndrome nefrótica, 398
não depressível (sem cacifo), 318
pressão do líquido intersticial e, 199
Edema depressível (com cacifo), 318
Edema encefálico/cerebral, 791
depressão respiratória no, 539
forças de aceleração negativas que causam, 557–558
hiponatremia com, 314, 314f
na doença aguda da montanha, 556
tratamento de 791
Edema intracelular, 315
Edema pulmonar, 506–507, 506f
após infarto miocárdico, 263, 268
causas comuns de, 506
ducto arterioso patente com, 284
na cardiopatia valvular
valva atrioventricular esquerda (mitral), 283
valva da aorta 282, 283
na doença da descompressão, 564
na doença da montanha aguda, 556
na insuficiência cardíaca, 268, 317
como edema agudo, 274
descompensada, 270
lado esquerdo, 271, 506, 507
lesões da válvula da aorta e, 282, 283
na toxicidade do oxigênio, 563
no choque, hipovolêmico, 293
oxigenoterapia (hiperbárica), 547, 548f
EEG. *Ver* Eletroencefalograma (EEG).
Efeito de Bohr, 524, 524f
duplo, 1062
sanguíneo fetal e, 1062
Efeito Donnan, 194, 305
l -Dopa 732, 767
Efeito em escada, 83
Efeito Fenn, 78
Efeito Haldane, 527–529, 528f
Efeito termogênico do alimento, 911, 913
Efetores, 571
Eficiência, da contração cardíaca, 116
Efusão, 319
Efusão pericárdica, 319
ECG de baixa voltagem associada à, 145
Efusão pleural, 319, 507
ECG de baixa voltagem associado à, 145
Eixo elétrico médio dos ventrículos, 142–145, 143f
condições que causam desvio do, 143–145
Eixo nervoso motor esquelético, 571–572, 572f
Ejaculação, 1031
como função simpática, 780, 1031
Ejeção lenta, período de, 112
Ejeção, período de, 111f, 112, 115, 114f, 115f
Ejeção rápida, período de, 112
Elastase, 833
Elastina, dos pulmões, 491
Elemento de resposta hormonal, 934, 935f
para cortisol, 980
para hormônios tireoidianos, 958, 959f, 961f
Elemento de resposta. *Ver* Elemento de resposta hormonal.
Elementos traço, 902
Eletrocardiograma (ECG)
alta voltagem, 143f, 144f, 145
contrações ventriculares prematuras com, 156–157
análise vetorial do, 137–151
com contrações ventriculares prematuras, 157, 157f
complexo QRS no, 139–141, 140f
curso da lesão, 146–150, 147f, 149f, 150f
de potenciais de cada lead 138–139, 138f, 139f
desvio do eixo no, 143–145
direção do vetor no, 137, 138f
do ECG normal, 139–142, 140f, 141f
eixo elétrico médio no, 142–145, 143f
eixos no, 138, 138f
onda P no, 141–142, 141f
onda T atrial no, 141–142, 141f
onda T no, 141, 141f
princípios do, 137–139
vetor médio instantâneo no, 137, 137f
vetor projetado no, 138, 138f, 139, 139f
vetorcardiograma no, 142, 142f
anormalidades da voltagem no, 144f, 145, 145f
baixa voltagem, 145, 145f
ciclo cardíaco e, 111, 111f
com contrações prematuras
atrial, 156, 156f
feixe A-V nodal ou A-V, 156, 156f
ventricular, 156–157, 157f
contração atrial e, 130
contração ventricular e, 130–131
eletrodos usados para, 132–135, 133f, 134f
eixos do, 138, 138f
fluxo corrente e, 132, 132f
métodos de registro para 131
na angina pectoris, 150
na bradicardia sinusal, 153f
na fibrilação atrial, 163, 163f
na fibrilação ventricular, 160–161, 161f
na hipertrofia ventricular, 143–144, 143f, 144f, 145–146
na isquemia miocárdica ou infarto
curso da lesão e, 148–150, 149f, 150f
na isquemia leve, 151, 151f
na síndrome do QT longo 157, 158f
na taquicardia paroxística
atrial, 158, 158f
ventricular, 158–159, 159f

na taquicardia sinusal, 153, 153f
no alternante elétrico, 155–156, 155f
no bloqueio atrioventricular
primeiro grau, 154–155, 154f
segundo grau, 155, 155f
terceiro grau (completo), 155, 155f
no bloqueio do nó sinoatrial, 154, 154f
no bloqueio do ramo do feixe, 144–145, 144f, 145f, 146
onda T e, 151
no bloqueio intraventricular parcial, 155–156, 155f
no *flutter* atrial, 163, 163f
normal, 129–131, 129f
análise vetorial do, 139–142, 140f, 141f
posição do coração no tórax e, 143
prolongamento QRS no, 145–146, 150
QRS com padrões bizarros no, 146, 150
*torsades de pointes* no, 157, 158f
voltagem e, calibração do tempo do, 131
voltagens no, 131
Eletrodo de voltagem (*voltage clamp*), 64–65, 65f
Eletrodo indiferente, 134
Eletroencefalograma (EEG), 763, 764
epilepsia e, 765, 766f, 766
frequências de ondas no, 763, 764–765, 765f
no sono e na vigília, 763, 764, 765, 766f
tipos normais de ondas no, 764f, 764
voltagens no, 763, 764–765
Eletrólitos. *Ver também* eletrólitos específicos.
nas secreções gastrointestinais, 816–817
no conteúdo do estômago, 810
no intestino grosso, 839–840
diarreia e, 839, 844
regulação renal de, 321, 322f, 329–330
ELISA (ensaio de imunoabsorbância ligado à enzima), 939, 938f
Embolismo pulmonar, 483
Êmbolo, 483
Êmbolo coronário, 261
Embrião. *Ver também* Feto; Implantação.
diferenciação celular no, 40
movimento ameboide das células do, 25
nutrição inicial do, 1049, 1061, 1064
Emetropia, 636, 636f
Eminência mediana, 942, 943f, 943
Emissão, 1031
Emoções. *Ver* Sistema límbico.
Encefalinas, 621, 621f
nos gânglios da base, 731–732, 731f
Encéfalo. *Ver também* Gânglios da base; Cerebelo; Córtex cerebral; Sistema nervoso.
área inibitória reticular e, 750, 750f
capilares do, junções firmes do, 188
crescimento do, hormônios tireoidianos e, 960
desenvolvimento na infância do,1082–1084
dióxido de carbono no sangue e, 211
fluxo sanguíneo no. *Ver* Fluxo sanguíneo cerebral.
funções vegetativas do, 752, 753–756, 754f
glicose para, 998
insulina e, 990–991
lesão por aceleração, 788
metabolismo do, 791
pressão do líquido intersticial no, 193
sistema de ativação do, 749–751
área excitatória reticular, 749–750, 750f
sistema neuro-hormonal,749, 750–751, 751f
Endocitose, 18–19, 18*f*
síntese de hormônio adrenocortical e, 970
no endotélio capilar, 188
no movimento amebóide, 24, 24f
Endolinfa, 675–676, 715, 715
Endométrio
estrogênio e, 1047
implantação no. *Ver* Implantação.
progesterona e, 1048
Endometriose, infertilidade secundária à, 1055
Endorfinas, 621
β–endorfina, 982–983, 982f
Endostatina, 209
Endotelina, 207
taxa de filtração glomerular e, 337
Endotoxina
coagulação ativada por, 483
febre e, 922–923
no choque circulatório, 293
Energia aeróbica, 906. *Ver também* Metabolismo oxidativo.
para exercício, 1091, 1091f, 1092t, 1092t
recuperação após, 1092, 1093f, 1093f
Energia anaeróbica, 906–907
Energia cinética, do fluxo sanguíneo, trabalho cardíaco e, 115
Energia livre, 851
Energia potencial, da contração ventricular, 114f, 116
Enfisema, pulmonar, 543–544, 544f
anormalidades da ventilação-perfusão no, 518, 544
área de superfície respiratória no, 515
ECG de baixa voltagem associado ao, 145
Enguia, 225
Ensaio de imunoabsorbância ligado à enzima (ELISA), 939, 938f
Enterite, 844
Enterocinase, 823
Enterócitos. *Ver também* Vilosidades, intestinais.
das criptas, secreções dos, 828–829
enzimas digestivas dos, 829, 832, 833, 834
reposição de, 829
Enteropatia do glúten, 843
Enxerto cutâneo, pressão do líquido intersticial e, 193
Enzima conversora, 232–233, 233f
Enzima Dicer, 32–33, 33*f*
Enzimas digestivas, 815
gástricas. *Ver* Pepsina.
intestinais, 829, 832
pancreáticas, 822–823
carboidratos e, 823, 832
colecistocinina e, 825
fases da secreção, 824
gorduras e, 823, 834–835, 834f
perda de, 843
pH ótimo para, 825
proteínas e, 823, 833, 833f
regulação das, 824–825, 825f
salivares, 816f, 817, 832
Enzimas hidrolases, nos lisossomas, 15, 20
Enzimas proteolíticas
das células fagocíticas, 450
no acrossoma, 1027, 1029
Enzimas, 11, 27
ativação da proteínas G, 933, 934f
funções sintéticas da, 35
proteínas de membrana como, 12, 13
receptores hormonais ligados à, 934, 934f
regulação das, 35, 36–37
velocidade de reação e, 907–908, 908f
Eosinófilos, 447, 447t, 448f, 454
Epidídimo, 1025, 1025f
maturação do espermatozóide no, 1027, 1028
Epilepsia, 765–766, 766f. *Ver também* Convulsões.
circuitos neuronais na, 600
Epilepsia "petit mal" (pequeno mal), 766f, 766
Epilepsia de grande mal, 765–766, 766f
Epilepsia focal, 765, 766
Epilepsia Jacksoniana, 766
Epinefrina (adrenalina)
ativação da fosforilase pela, 854
como fármaco simpatomimético, 781
como vasoconstritor, 209, 216
no músculo esquelético, 256
dilatação broncoalveolar e, 497
disponibilidade da glicose e, 854
fluxo sanguíneo coronário e, 259, 260
glândulas sudoríferas e, 916
mobilização de ácido graxo causada por, 868
músculo liso gastrointestinal e, 797, 798, 799
para choque, 298
receptores adrenérgicos e, 775
secreção de insulina e, 996
secreção medular suprarrenal de, 772, 774, 778, 931, 969
nível basal de, 779
no choque hipovolêmico, 291
síntese de, 774, 931
taxa de filtração glomerular e, 337
taxa metabólica e, 913
termogênese e, 919
vasodilatação no músculo esqueléticos e, 216, 256
Epitélio germinal, 1041
Equação de Goldman, 60
Equação de Goldman-Hodgkin-Katz, 60
Equação de Henderson-Hasselbalch, 404
medida de $CO_2$ do sangue e, 541
Equação de Michaelis-Menten, 907
Equação de Nernst, 50, 59–60
Equilíbrio. *Ver também* Postura; Aparelho vestibular.
cerebelo e, 724–725
estática, 714–715
informação exteroceptiva e, 716
informação visual e, 716
pressão de cunha e, 716
proprioceptores cervicais e, 716
sensação da, 603
Equilíbrio de Starling, para troca capilar, 195–196
Equilíbrio do nitrogênio, 889
Equilíbrio glomerulotubular, 337, 353–354
Equilíbrio hídrico
da ingestão e, débito, 303–304, 304t
no neonato, 1080
Equilíbrio osmótico, do líquido intracelular e extracelular, 310, 310f
Equivalente de energia do oxigênio, 909
Ereção
feminina, 1054
peniana, 207, 780, 1030–1031, 1031f
Ereção peniana, 207, 780, 1030–1031, 1031f
Eritroblastos, 439f, 445. *Ver também* Pró-eritroblastos.
Eritroblastos basófilos, 439, 439f
Eritroblastose fetal, 439f, 445, 471–472, 1080
Eritrócitos (hemácias), 437–445
antígenos A e B nos, 469–471, 470f, 470t, 471t
baço como reservatório para, 186
concentração de hemoglobina na, 437. *Ver também* Hemoglobina.
concentração de, no sangue, 437
cortisol e, 980
destruição de, 883, 886
fetal, 1075, 1076
forma e tamanho dos, 437, 439f
funções de, 437
produção de, 438–441, 438f, 439f
regulação de, 440–441, 440f
radiomarcado, no medida do volume sanguíneo, 308

remoção esplênica, 186
sistemas metabólicos, 444
tempo de vida dos, 444–445, 883
testosterona e, 1034
Eritropoietina, 322, 440–441, 440f
doença renal e, 322, 428, 440
Erros refratários, 636–639, 636f, 637f, 638f
Escape autoregulatório, fluxo sanguíneo gastrointestinal e, 804
Escape de aldosterona, 973
Escorbuto, 901
Escotoma, 663
Escotopsina, 647–648, 647f
Esferocitose hereditária, 445
Esfíncter de Oddi (músculo do esfíncter da ampola hepatopancreática), 822–823, 826f, 827
Esfíncter esofageano
inferior, 807
superior, 806
Esfíncter faringoesofágico, 806
Esfíncter gastroesofágico, 807
Esfíncter ileocecal, 798, 811–812, 812f
Esfíncter pilórico, 798, 809, 810
Esfíncteres anais, 813, 814f, 814
Esfíncteres pré-capilares, 187
inervação simpática dos, 213
no controle do fluxo sanguíneo local, 203, 203f
vasomotilidade dos, 188–189, 203
Esfingolipídios, da membrana capilar, 188, 188f
Esfingomielina, 69
estrutura química da, 869, 869f
função da 869
Esmalte, do dente, 1020–1021, 1020f
desenvolvimento do, 1021, 1021f
resistência às cáries, 1022
troca mineral no, 1022
Esôfago
acalasia do, 841
úlcera de, 842
Espaço da inulina, 308
Espaço de sódio, 308
Espaço de Virchow-Robin, 785, 785f
Espaço epidural, pressão negativa no, 193
Espaço intrapleural, pressão negativa no, 193
Espaço morto
anatômico, 494–496
fisiológico, 494–496, 518
Espaço pleural, 507
Espaço sináptico, 87
Espaço subaracnóideo, 789, 789f
Espaço ventricular, 125–126, 155
Espaçonave
atmosfera, 559
doença do movimento, 559
forças de aceleração na, 557, 558, 559f
vigília na, 559–560
Espaços articulares, efusão nos, 319
Espaços de Disse, 881, 881f, 882
Espaços perivasculares, do cérebro, 788, 789, 789f
Espaços potenciais
líquidos nos, 319
pleural, 507
Espaços sinoviais, pressão negativa nos, 193
Espasmo da artéria coronária, 262
Espasmo muscular
cefaleia causada por, 626
dor causada por, 618
reflexos da medula espinal que causam, 703–704
Espasticidade muscular, acidente vascular encefálico levando a, 711
Espermátides, 1026, 1026f, 1027
Espermatócitos, 1026, 1026f
Espermatogênese, 1025–1028, 1026f
anormal, 1029–1030
estrogênio na, 1032
hormônio estimulante do folículo e, 1027, 1035, 1036f, 1037
temperatura e, 1029, 1030
Espermatogônia, 1025–1028, 1026f
Espermatozoides, 1026, 1026f, 1027, 1027f. *Ver também* Fertilização.
anormal, 1030, 1030f
armazenamento dos, nos testículos, 1027–1028
capacitação do, 1028–1029
maduro, fisiologia do, 1028
maturação do, 1027, 1028
na tuba uterina, 1054, 1059
no sêmen, 1028–1029
Espinocerebelo, 724, 725–726, 726f
Espirometria, 493, 493f, 494
capacidade vital forçada na, 543, 543f
Espironolactona, 351, 351f, 421
Esplerenona 351, 351f, 421
Espru tropical, 843
Espru, 843–844, 900
anemia no, 445, 844
Esquistossomíase, 454
Esquizofrenia, 767
ESRD. *Ver* Doença renal em estágio terminal (ESRD).
Estatinas, 872
Estatoconia, 714–714, 713f
Esteato-hepatite não alcoólica (NASH), 882
Esteatorreia
cálcio e deficiência de vitamina D na, 1020
no espru, 844
Estenose da aorta
congênita, 283
débito de trabalho associado à, 115
dinâmica circulatória na, 282
pulso da pressão aórtica na, 179, 179f
sopro (bulha) da, 281, 281f, 282
Estenose da artéria renal, 235–236, 235f, 429
Estenose da valva atrioventricular esquerda (mitral)
dinâmica circulatória na, 282–283
pressão capilar pulmonar na, 507
sopro (bulha) da, 281f, 282
Estercobilina, 883–886, 885f, 886
Estereocílios
da cóclea, 675–676
do aparelho vestibular, 714–714, 713f
Estereopsia, 640, 640f, 661, 666
Ésteres de colesterol, 869
alimentar, 834
digestão de, 834–835
síntese de esteróide a partir do, 928
Ésteres de glicerol, no plasma, 862
Esterilidade. *Ver* Infertilidade.
Estímulo doloroso mecânico, 617
Estímulo excitatório, 595
inibição recíproca e, 597, 598f
Estímulo sublimiar, 595
Estímulo supralimiar, 595
Estímulo tátil, salivação e, 818
Estímulos dolorosos químicos, 617
lesão tecidual e, 618
visceral, 622
Estímulos dolorosos térmicos, 617, 618, 618f
Estiramento sistólico, 263, 263f, 264
Estômago. *Ver também* entradas com Gastro-.
absorção no, 835
anatomia do, 808, 807f
digestão de amido no, 832
digestão de gordura no, 834
digestão de proteína no, 833, 833f
esvaziamento do. *Ver* Esvaziamento do estômago.
função de armazenamento do, 807, 808
função mista do, 807, 808
peristalsia do, 808
esvaziamento e, 808, 809
secreção de gastrina pelo, 800, 800t
secreção de motilina pelo, 801
secreções de. *Ver* Secreção gástrica.
úlceras de. *Ver* Úlcera péptica.
Estrabismo, 666–668, 667f
β-Estradiol, 1045–1046, 1046f
degradação hepática de, 1047
Estreptocinase, 271
Estresse
aumento da pressão arterial no, 217
cortisol e, 977, 979, 978f, 981–982
secreção de ACTH e, 981–982
utilização de gordura no, 868
Estresse-relaxamento do músculo liso, 97
reverso 97
Estresse-relaxamento dos vasos sanguíneos, 239, 239f
pressão intravascular e, 178, 178f
reverso, no choque hipovolêmico, 291
volume sanguíneo aumentado e, 250
Estrias gordurosas, 870–871
Estrias vasculares, 675
Estribo, 671–672, 671f, 673, 673f, 674
surdez de condução e, 680
Estricnina, 586
Estriol, 1045–1046, 1046f, 1047
Estrogênio(s), 1041, 1042f, 1045
ciclo menstrual e, 1049
contratilidade uterina e, 1067–1068
degradação hepática de, 1047
deposição de gordura no, e, 1048, 1089
deposição de proteína nos tecidos e, 880
desenvolvimento da mama e, 1048, 1070
em fármacos contraceptivos, 1055
espermatogênese e, 1027
excreção de, 1047
funções da, 1047–1048
hipersecreção de, 1053–1054
inibição da gonadotropina pelo, 1051, 1052
ligação à proteína plasmática, 1047
na fase lútea, 1045
na gravidez, 1064f, 1064
no homem, 1032
nos folículos ovarianos, 1043, 1044
onda pré-ovulatória do hormônio luteinizante e, 1051–1052
osteoporose e, 1020
química do, 1045–1046, 1046f, 1047f
síntese de
no córtex suprarrenal, 970
nos ovários, 1046, 1046f, 1047f
variações no ciclo de vida no, 1053, 1053f
Estrona, 1045–1046, 1046f, 1047
Estudos da função pulmonar, 493–494, 493f
Esvaziamento do estômago, 807, 808–809
regulação do, 809–810, 822
úlcera péptica e, 842
Eunuquismo, 1038
feminino, 1053
Excitação emocional, hormônio estimulante da tireoide e, 963
Excitação, sinais de dor e, 620
Excreção de ácido, 412
Exercício. *Ver também* Fisiologia do esporte.
ácido lático produzido, para energia cardíaca, 859
aumento da pressão arterial no, 217, 222, 244, 244f
bomba linfática durante, 198
capacidade de difusão do oxigênio durante, 515
captação de oxigênio pelo sangue durante, 519–520

circulação pulmonar e, 504, 505f
controle do fluxo sanguíneo para o músculo esquelético e, 201, 205, 207–207, 209, 255–256
curva de dissociação oxigênio-hemoglobina e, 524
débito cardíaco durante, 222, 242, 242f, 244, 256, 257, 257f
treinamento de atletas e, 1096, 1096f, 1098, 1098f
débito de oxigênio no, 907
efeito prolongador da vida, 1100
fluxo sanguíneo coronário durante, 258
gasto de energia no, 911, 911t
glândulas sudoríferas e, 916
glicólise anaeróbica no, 906–907
hipercalemia causada por, 382
lesões valvares cardíacas e, 283
obesidade e, 895, 896
reajuste circulatório no, 256–257
regulação da respiração durante, 537–538, 536f, 537f
secreção de glucagon e, 997–998
secreção de hormônio do crescimento e, 948, 948
transporte de oxigênio durante, 522–523, 523f
utilização de gordura no, 868
vasoconstrição gastrointestinal durante, 804
Exocitose, 19, 22
das catecolaminas, 931
das secreções gastrointestinais, 816
de hormônios peptídicos, 928
de hormônios proteicos, 928
no movimento amebóide, 24, 24f
Exoftalmia, no hipertireoidismo, 964, 965f
Expressão gênica, 27
diferenciação celular e, 40
regulação da, 35–36, 35*f*
microRNA na, 32–33, 33*f*
Extrasístole. *Ver* Contrações prematuras.

**F**

Facilitação dos neurônios, 573, 584, 595–597
memória e, 746–747, 745f
Facilitação pré-sináptica, memória e, 746, 745f, 747
F-actina, 77, 77f
FAD (flavina adenina dinucleotídeo), 900
Fadiga
da junção neuromuscular, 89–90
das sinapses 586
efeito estabilizador da, 600, 599f
no circuito reverberatório, 598
do músculo esquelético, 83–84
Fagócitos, no baço, 186
Fagocitose, 18, 19, 447, 449–450
agentes bactericidas e, 20, 450
após apoptose, 40
humor aquoso limpo por, 642
imunidade inata e, 457
na resposta inflamatória 452, 453
opsonização e, 463, 463f
pelos eosinófilos, 454
sistema monócito-macrófago e, 450–452
Fala, 499, 742–743. *Ver também* Linguagem.
área de Broca e, 706–707, 707f, 740, 743, 742f
articulação na, 743
lesões cerebelares e, 728
Falência cardíaca. *Ver* Insuficiência cardíaca.
Falta de peso, 559–560
Farelo de aveia, 872
Fármacos adrenérgicos, 781–782
Fármacos cardiotônicos, 270, 274
Fármacos colinérgicos, 782
Fármacos curariformes, 90
Fármacos natriuréticos, para hipertensão essencial, 238
Fármacos nicotínicos, 782
Fármacos sulfanilureias, 994
Fármacos/drogas simpatomiméticos, 781–782
para choque, 298
Fascículo, 74f
Fascículo arqueado, 743–744, 742f
Fascículo longitudinal medial, 664, 664f, 666
sinais vestibulares no, 716
Fase cefálica
da secreção gástrica, 821, 822f
da secreção pancreática 824
Fase folicular, 1043–1044, 1043f, 1044f, 1052
Fase gástrica
da secreção gástrica, 821, 822f
da secreção pancreática, 824
Fase intestinal
da secreção gástrica, 821, 822, 822f
da secreção pancreática, 824
Fase lútea, 1043f, 1045
Fator de crescimento do hepatócito, 882
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), 209
Fator de crescimento fibroblástico, angiogênese e, 209
Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (somatomedina C), 947–948
Fator de necrose tumoral (TNF), na inflamação, 454, 454f
Fator de segurança
da junção neuromuscular, 89–90
para propagação do impulso nervoso, 68
anestésicos locais e, 72
Fator determinante testicular, 1034
Fator estabilizador de fibrina, 475, 478
Fator estimulador da colônia de monócito-granulócito (GM-CSF), na inflamação, 454, 454f
Fator estimulador de colônia de monócito (M-CSF), na inflamação, 454, 454f
Fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), na inflamação, 454, 454f
Fator inibidor da luteinização, 1045
Fator intrínseco, 441, 445, 842
secreção do, 819, 820
Fator liberador de corticotropina (CRF). *Ver* Hormônio liberador de corticotropina (CRH).
Fator plaquetário 3, 479
Fator quimioatrativo eosinofílico, na asma, 546
Fator tecidual, 479, 479f, 481
tempo de protrombina e, 485
Fatores de coagulação, 476, 477t, 477
deficiências dos, 482–483
início da coagulação e, 478–481, 479f, 480f
Fatores de crescimento, 39
Fatores de crescimento semelhantes à insulina (somatomedinas), 947–948
Fatores de transcrição, 35–36, 35*f*
receptores hormonais tireoidianos como, 937
Fatores relaxantes ou constritores derivados do endotélio, 205–207, 206f
Febre, 922–924, 922f
arrepios associados à, 923, 922f
cortisol e, 979
crise de, 923, 922f
lesões cerebrais ou cirurgia e, 923
no choque séptico, 296
pirógenos e, 922–923
ponto de ajuste hipotalâmico e, 922–923, 922f
taxa metabólica e, 911
velocidade cardíaca e, 153
Febre do feno, 467
Febre reumática, 466
lesões valvulares causadas pela, 280–281
*Feedback* (retroalimentação)
negativo, 7–8, 8*f*, 9
atrasada, 9
nos sistemas hormonais, 931
positivo, 8–9, 8*f*
nos sistemas hormonais, 931
regulação de enzimas e, 37
regulação genética e, 37
*Feedback* tubuloglomerular, 205, 337–340, 339f
Feixe atrioventricular (A-V), 108, 121, 122f, 123, 123f
bloqueio de impulsos no, 154. *Ver também* Bloqueio atrioventricular (A-V).
contrações prematuras originadas no, 156
efeitos simpáticos no, 126
isquemia do, 154
marcapasso ectópico no, 125–126
tempo de impulso no, 123f, 124
uma via de condução, 123–124
Feixe de His. *Ver* Feixe atrioventricular (A-V).
Feixe medial do cérebro anterior, 753, 756
Feixes de fibras de colágeno, 190, 190f, 191
Fenda sináptica, 575, 575f, 578
da junção neuromuscular, 87
Fendas subneurais, 87, 88f
Feniltiocarbamida, 684
Ferritina, 442f, 444–445, 883
Ferro, 443, 902
a partir da degradação da hemoglobina, 883
absorção de, 444, 838
acumulação fetal de, 1076, 1076f
aterosclerose e, 872
funções do, 443
na gravidez, 1066
necessidade neonatal de, 1081
perda diária de, 444
transporte, armazenamento e metabolismo do, 443, 442f, 883
Fertilidade feminina, 1054–1056
Fertilização, 1029, 1059–1060, 1060f
limitação para um espermatozóide, 1029
muco cervical e, 1056
orgasmo feminino e, 1054
prostaglandinas e, 1028
tempo durante ciclo e, 1054–1055
Feto. *Ver também* Embrião.
circulação no, 1078–1079, 1078f
crescimento do,1075, 1076f
desenvolvimento do sistema de órgãos, 1075–1076
hemoglobina do, 1062
hormônios do, contração uterina e, 1068
movimentos respiratórios do, 1075–1076
nutrição do, 1061, 1061f. *Ver também* Placenta.
somatomamotropina coriônica humana e, 1065
testosterona no, 1032, 1034, 1033f, 1037
$FEV_1$ (volume expiratório forçado em 1 segundo), 543, 543f
Fezes
bile nas, 883
com coloração de argila, 886
composição das, 840
formação das, 839–840
gordura nas, 844
muco intestinal e, 829
nitrogênio nas, 889
perda de água nas, 303, 304t
Fibras A, 593–594, 594f
fibras de dor rápida Aδ, 618, 619, 621
fibras motoras Aα, 694, 697
fibras motoras Aγ, 694, 697
fibras para o frio Aδ, 626

Fibras adrenérgicas, 773–774
Fibras basilares, da cóclea, 673
células ciliadas e, 674f, 675, 675f
trajetória da onda e, 673, 674
Fibras C, 593–594, 594f
receptores de calor e, 626
receptores de frio e, 626
sensação de dor e, 618, 619, 620
visceral, 622
simpático, 771–772
sistema de analgesia e, 621
Fibras colinérgicas, 773–774
para glândulas sudoríferas, 916
Fibras de dor, 594
rápidas e lentas,618–619
somação espacial e, 594, 594f
Fibras de Mossy, 722–723, 722f
Fibras de Purkinje 121, 123–124
bloqueio das. *Ver também* Bloqueio do ramo do feixe.
pequenas e múltiplas, 146
prolongamento da QRS causada por, 146
contração ventricular sincrônica e, 125
marcapasso ectópico nas, 125–126
potenciais de ação nas, 108f, 109, 123
ritmicidade intrínseca da, 125
Fibras do tendão, fibras musculares e, 73
Fibras musculares com cadeia nuclear, 695–696, 695f
Fibras musculares com saco nuclear, 695–696, 695f
Fibras musculares de contração lenta, 1094, 1095t
Fibras musculares extrafusais, 694f, 695, 697
Fibras musculares intrafusais, 694, 694f, 695–696, 695f, 697, 698
Fibras musculares lentas, 81
Fibras musculares rápidas, 81, 1094, 1095t
Fibras nervosas mielinizadas, 69, 70f
classificação das, 593, 594f
condução saltatória nas, 70, 71f
período refratário absoluto das, 72
velocidade de condução nas, 70, 593
Fibras nervosas motoras, classificação das, 594f, 693, 694
Fibras nervosas não mielinizadas, 69, 70f
classificação das, 593, 594f, 594
Fibras nervosas sensitivas
classificação das, 593–594, 594f
na medula espinal, 693, 693f, 694–695, 694f
somação nas, 594, 594f, 595f
Fibras nervosas, classificação fisiológica das, 593–594, 594f
Fibras paralelas, do cerebelo, 722–723
Fibras proprioespinais, 694–695, 710f
Fibrilação atrial, 161–163, 163f
na doença valvular mitral, 283
Fibrilação ventricular , 159–161, 160f, 161f
após infarto miocárdico, 263–264
nas síndromes do QT longo, 157
parada circulatória na, 298
taquicardia paroxística desencadeando, 159
Fibrina, 477–478, 477f
na formação do tampão plaquetário, 476, 476f
Fibrinogênio, 477–478, 477f, 877
no líquido da vesícula seminal, 1028
Fibrinólise, no líquido menstrual, 1049
Fibroblastos, movimento ameboide dos, 25
Fibroplasia retrolental, 207–209, 1082
Fígado, 881–886. *Ver também* entradas com Hepático.
ação da insulina no, 990
ácido acetoacético formado no, 865
armazenamento de aminoácidos pelo, 877
armazenamento de ferro no, 883
armazenamento de vitamina, 883
capilares do, permeabilidade dos, 188, 189–190
como reservatório de sangue, 186, 882
degradação de ácido graxo no, 865
fatores de coagulação formados no, 883
função de desintoxicação do, 883
função de tampão da glicose no, 882, 998
função neonatal do, 1081
funções excretoras do, 883
funções homeostáticas do, 5
funções metabólicas do, 882–883
glicogênio no, 853, 854f
hormônios adrenocorticais metabolizados no, 972
lesão relacionada ao choque, 293, 294f
lipídios no, 863–864
macrófagos no, 451
monossacarídeos no, 852, 852f
organização anatômica do, 881, 881f
processamento dos linfócitos B no, 459
regeneração do, 882
secreção de bile pelo, 825–826, 826f, 827
síntese de sais biliares pelo, 827
síntese proteica no
cortisol e, 977
de proteínas plasmáticas, 877
sinusoides do, 881, 881f
células reticuloendoteliais do, 801–802, 881
fagocitose de bactérias no, 882
fluxo sanguíneo no, 882
sistema linfático no, 881, 881f, 882
sistema vascular do, 881f, 882
Filamentos de ancoragem, de capilares linfáticos, 197, 198f, 198
Filamentos de proteoglicanas,190–191, 190f
como espaço para células, 318
da parede glomerular capilar, 330, 331
fluxo de líquido e, 318
pressão do líquido intersticial e, 318
Filamentos, do citoesqueleto, 17
Filaríase, linfática, 315
Filtração de líquidos através de capilares, 191–196, 191f. *Ver também* Pressão de reabsorção efetiva.
Filtração efetiva, 195
Filtração glomerular, 328–332, 329f
de substâncias representativas, 341, 342t
Filtrado glomerular, composição do, 330
Fisiologia do esporte, 1089–1100. *Ver também* Exercício.
atletas do sexo feminino e do sexo masculino, 1089
calor do corpo, 1098–1099
energia para esportes específicos, 1091, 1092t
fármacos na, 1099
líquidos corporais e, sal no, 1099
músculos na, 1089–1094
comprimento do 1089, 1090
efeito do treinamento, 1093–1094, 1093f
força, 1090, 1090t, 1091
nutrientes usados na, 1093, 1093f
sistemas metabólicos na, 1090, 1091f, 1092t, 1092t
tolerância dos, 1090, 1090t, 1091
respiração no, 1093f, 1094–1096, 1095f, 1096t
sistema cardiovascular na, 1096–1098, 1096f, 1097t, 1098f, 1097t
Fisiologia, 3
Fisostigmina, 90
Fissura calcarina, 659, 660, 660f
Fissura central, do córtex cerebral 607, 608f
Fístula arteriovenosa
alterações circulatórias associadas à, 252–253, 251f
débito cardíaco com, 244, 252, 251f, 253
insuficiência cardíaca associada à, 276–277, 276f
*Fitness*, efeito prolongador da vida, 1100. *Ver também* Exercício.
Flagelo do espermatozóide, 25, 1027, 1027f, 1029
Flatos, 840, 846
Flavina adenina dinucleotídeo (FAD), 900
Flavina mononucleotídeo (FMN), 900
Flavoproteína, 856, 865
Fluido dializante, 432–433, 433t
Fluido extracelular volume. *Ver também* Volume sanguíneo.
aldosterona e, 973, 974f
apetite por sal e, 379
condições que causam aumentos grandes no, 397–399
depleção do, alcalose secundária à, 412
diuréticos e, 419, 420f
em estados anormais, 311–313, 311f, , 312t
hipertensão e, 230, 231, 233f
hormônio antidiurético e, 396–397
medição da, 307, 308t
pressão sanguínea arterial e, 229, 229f
angiotensina II e, 233, 395–396
regulação da, 390–392
pelo sistema renal–líquido corporal, 392–393, 392f
sal e, 229–230
sede e, 377
testosterona e, 1034
Fluido extracelular, 3–4, 304, 304f, 305. *Ver também* Fluido intersticial; Plasma.
cálcio no. *Ver* Cálcio, no líquido extracelular e plasma.
como ambiente interno, 3, 9
composição do 7, *7t*, 45, *45f*, 305, 306f, 306t
concentração de potássio no, 384, 384f, 385f, 386f
distribuição entre interstício e sangue, 393, 394f
líquido intracelular e, 3–4
equilíbrio osmótico do, 310, 310f
troca entre compartimentos, 308
mistura do, 4–5
na insuficiência renal crônica, 428, 428f
nutrientes no, origens de, 5
osmolalidade do, 51
osmolaridade do. *Ver* Osmolaridade do líquido extracelular.
pH do, 7, 7*t*, 402t. *Ver também* Regulação ácido-básica.
regulação de, 7
concentração de dióxido de carbono, 6, 7
concentração de oxigênio, 6
sódio no. *Ver* Sódio, líquido extracelular.
transporte pelo corpo, 4–5, 5f
volume do. *Ver* Volume do líquido extracelular.
Fluido intersticial, 190–191, 190f, 304, 304f, 305. *Ver também* Sistema linfático.
composição do, 305, 306t
concentração de proteínas no, 195, 197, 199
medular renal, hiperosmótica, 365–367, 367f, 368–371, 368f, 369f, 370f, 372
formação prejudicada de, 373
osmolaridade do, 306t, 309
pH do, 402, 402t
pressão parcial de dióxido de carbono ($PCO_2$) no, 521–522, 522f
pressão parcial de oxigênio ($PO_2$) no, 520–521, 520f
proteínas plasmáticas no, 194, 195, 199
renal, forças físicas e, 354–356, 354f, 355t, 355f
transporte entre plasma e, 4–5, 5f

vazamento de fibrinogênio para, 477–478
volume do, 199
cálculo do, 308
Fluido intracelular, 3, 304, 304f
cálculo do volume do, 308
em estados anormais, 311–313, 311f, 312t
composição do, 45, 45f, 305, 306f, 306t
do soma neuronal, 582
líquido extracelular e, 3–4
equilíbrio osmótico do, 310, 310f
troca entre compartimentos, 308
osmolalidade do, 51
osmolaridade do, 306t, 309
em estados anormais 311–313, 311f, 312t
pH do, 402, 402t
tampões no
fosfato como, 405
proteínas como, 405–406
Fluido ósseo, 1015
Fluido pleural, 489–490, 507, 508f
Fluido transcelular, 304
Flúor, 902
cáries dentárias e, 1022
9,α-Fluorocortisol, 970, 972t
Fluorose, 902
*Flutter* atrial, 163, 163f
Fluxo aerodinâmico, 171
Fluxo de desvio (*shunt*), 520
Fluxo expiratório máximo, 542–543, 542f
Fluxo laminar, do sangue, 171, 171f, 172
Fluxo sanguíneo, 170–172. *Ver também* Circulação.
cerebral. *Ver* Fluxo sanguíneo cerebral.
débito cardíaco e, 169
definição de, 170
diâmetro dos vasos e, 173–174, 173f
diferença de pressão e, 169, 170
em diferentes tecidos e órgãos, 201, 202t
gastrointestinal. *Ver* Trato gastrointestinal, fluxo sanguíneo no.
hormônios tireoidianos e, 961
laminar, 171, 171f
métodos para medição, 170–171, 170f, 171f
na circulação total, 170
na glândula tireoide, 955
na pele, perda de calor e, 914, 914f
necessidades teciduais para 201, 202–203
no fígado, 882
no músculo. *Ver* Músculo esquelético, fluxo sanguíneo no.
$PCO_2$ do líquido intersticial e, 521, 522f
$PO_2$ do líquido intersticial e, 520–521, 520f
pressão arterial e, 175–176, 175f, 176f
pulmonar. *Ver* Circulação pulmonar.
regulação do. *Ver* Controle do fluxo sanguíneo.
renal. *Ver* Fluxo sanguíneo renal.
resistência ao. *Ver* Resistência vascular.
turbulento, 171–172, 171f
unidades de, 170
uso do oxigênio metabólico e, 526
velocidade do
área transversal e, 168
perfil parabólico para 171, 171f
turbulência e, 171–172
Fluxo sanguíneo cerebral, 785–788
arquitetura dos vasos para, 785, 785f
atividade neuronal local e, 786, 787f
autoregulação do, 786–787, 787f
bloqueio do, 787–788. *Ver também* Acidente vascular encefálico.
cessação do, 785
medição do, 786
microcirculação no, 787
no choque hipovolêmico, 290–291
regulação do, 205, 785–787, 786f, 787f
taxa normal de, 785
Fluxo sanguíneo coronário
alterações fásicas no, 258, 258f
controle do, 259–260
adenosina no, 203
durante exercício, 258
em repouso, 258
epicárdico *vs.* subendocárdico, 259, 259f
no choque hipovolêmico 290–291, 292
Fluxo sanguíneo renal, 333, 334–336, 336t. *Ver também* Isquemia renal.
autoregulação do, 336, 337–340, 338f, 339f
controle fisiológico de, 336–337
diminuição relacionada à idade, 425
estimativa do, 359t, 360–361, 361f
fração de filtração calculada, 361
medular, 336, 370–371
na gravidez, 1067
Fluxo sanguíneo turbulento, 171–172, 171f
Fluxo sanguíneo venoso coronário, 258
Fluxômetro por Doppler, 170–171, 171f
Fluxômetro ultrassônico, 170–171, 171f
para medição do débito cardíaco, 253
Fluxômetros, 170–171, 170f, 171f
eletromagnético, para medição do débito cardíaco, 253, 253f
FMN (flavina mononucleotídeo), 900
Foco ectópico, causas de, 156
Folículo(s)
armazenamento de tireoglobulina, 957
ovariano. *Ver* Folículo(s) ovariano(s).
tireoide, 955, 955f
Folículo(s) ovariano(s), 1042f
atrésico, 1044
desenvolvimento do, 1043–1044, 1043f
maduro, 1043f, 1044
primário, 1043
primordial, 1041, 1043, 1043f
Folículo primordial, 1041, 1043, 1043f
Folículos antrais, 1043–1044
Folículos vesiculares, 1043
Fome, 889. *Ver também* Apetite.
hipotálamo e, 755
Fome de ar, 548
Fonação, 499
Fonocardiograma, 280, 281f
ciclo cardíaco e, 111, 111f
de sopros valvulares, 281f, 282
Fonte de energia. *Ver* Adenosina trifosfato (ATP), como energia; Gorduras, como fonte de energia; Alimento(s), disponibilidade de energia nos; Glicose, produção de energia a partir da; Proteína(s), como fonte de energia; Triglicerídeos, produção de energia a partir dos.
Forame oval, 1078, 1078f, 1079
Forças de aceleração centrífugas, 557–558
Forças de aceleração lineares, 558–559, 559f
Forças de aceleração, na aviação e espaçonave, 557–559, 558f, 559f
Forças de Starling, 191
Formação de imagem. *Ver também* Imagem(ns) visual(is).
na retina, 635
pelo cristalino, 633–634, 633f
Formação do coágulo, 476, 476f, 478. *Ver também* Coagulação sanguínea.
fora do corpo, 484
Formação do tampão plaquetário, 475–476, 476f
Fórnice, 752f, 757
Fosfatase alcalina, no hiperparatireoidismo, 1019
Fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), 937
aldosterona e, 975
Fosfato, 902. *Ver também* Hipofosfatomia.
absorção intestinal de, 838, 1007, 1012
paratormônio e, 1015–1015
vitamina D e, 1012, 1015–1015
acúmulo fetal de, 1076, 1076f
excreção fecal de, 1007
excreção renal de, 389, 1007, 1012, 1015
com GFR reduzido, 426, 427f
fosfolipídios como doadores de, 869
insuficiência renal crônica e, 429
no líquido extracelular e plasma, 1005
formas de, 1005
nível de, 1005–1006
no raquitismo, 1019
paratormônio e, 1014–1015, 1013f
ósseo, 1007
deposição de, 1008
paratormônio e, 1014–1015
Fosfato de piridoxal, 900
Fosfocreatina, 80, 906
depletada no choque irreversível, 295
na atividade muscular extrema, 906, 907, 1090–1092, 1091f
resumo da, uso de, 907, 907f
Fosfodiesterase-5, inibidores, 207, 1039
Fosfofrutoquinase, inibição da, 857
Fosfolipase A 2, 834–835
Fosfolipase C, atividade hormonal e, 937, 937t, 936f
paratireoide, 1015
tireoide, 962
Fosfolipase, pancreática, 823
Fosfolipídios, 12, 861, 869. *Ver também* Lecitina.
alimentar, 834
digestão de, 834–835
estruturas químicas dos, 869, 869f
hormônios tireoidianos e, 960
insulina e, 993
nas lipoproteínas, 863, 863t
nos quilomícrons, 861
síntese de, 869
hepáticos, 864, 882
no retículo endoplasmático, 20
sistema de segundo mensageiro usando, 937, 937t, 936f
usos do, 869
estrutural, 870
Fosforilação oxidativa, 856–857, 857f
não acoplada, 911, 919
via da pentose fosfato e, 859–860
Fosforilase, 853, 854f
ativação da, 36, 854
Fósforo, 902
Fotopsinas, 650
Fotorreceptores. *Ver* Cones; Bastonetes.
Fóvea, 645, 646f, 652, 654, 653f, 656
acomodação e, 668
fixação visual involuntária e, 665, 666f
representação do córtex visual, 660
Fração de ejeção, 112
Fração de filtração, glomerular, 330, 333
cálculo da, 361
taxa de reabsorção e, 355
Fraqueza do azul (tritanomalia), 652
Fraqueza muscular
excesso de aldosterona e, 973–974
excesso de cortisol e, 977
Fratura vertebral, forças de aceleração causando, 557, 558–559
Fraturas
espasmo muscular associado à, 703–704
no hipoparatireoidismo, 1019
reparo de, 1011
vertebral, forças de aceleração que causam, 558–559
FRC. *Ver* Capacidade residual funcional (FRC).
Frutose, 832
absorção intestinal de, 838

nas vesícula seminais, 1028
no fígado, 852, 852f
FSH. *Ver* Hormônio estimulante do folículo (FSH).
Função pulmonar, abreviações e símbolos para, 495t
Função sexual, hormônios tireoidianos e, 962
Funções motoras, 571–572, 572f
cerebelo nas. *Ver* Cerebelo.
controle cognitivo das, 730–731, 734
controle integrado das, 733–734
córtex cerebral nas. *Ver* Córtex motor.
gânglios da base no. *Ver* Gânglios da base
medula espinal nas, 693
excitação pelo córtex, 709–711, 710f
organização do, 693–695, 693f, 694f
receptores sensitivos e. *Ver* Órgãos tendinosos de Golgi; Fusos musculares.
reflexos e. *Ver* Reflexos da medula espinal.
via as partir do córtex para, 707–709, 707f, 709f
tronco encefálico nas, 711–712, 711f, 712f
anencefalia e, 716–717
eferentes gama nas, 697, 698
reflexos de estiramento e, 698
Funções vegetativas, do cérebro, 752
Furosemida, 350, 349f, 419
Fuso, mitótico, 18, 39
Fusos musculares, 590f, 694f, 695
adaptação dos, 592, 591f
angulação articular e, 613
*feedback* para córtex motor, 710
fibras nervosas a partir dos, 594, 694, 694f
função receptora dos, 695–696, 695f
reflexo de estiramento e, 696–697, 697f, 710
aplicações clínicas do, 698, 698f
via aferente cerebelar, 700, 721, 721f
FVC (capacidade vital expiratória forçada), 543, 543f

**G**

G-actina, 77
GABA (ácido gama-aminobutírico), 580
de neurônios granulares, 735
inibição pré-sináptica e, 583
nos gânglios da base, 731–732, 731f
doença de Huntington e, 731–732, 731f, 733
Galactose, 832
absorção de, 838
hepática, 852, 852f
Gamaglobulinas 877, 883. *Ver também* Anticorpos.
no neonato, 1081
Gânglio celíaco, 771, 772f, 799
Gânglio cervical superior, 668, 667f
Gânglio ciliar, 668, 667f
Gânglio de Corti (gânglio espiral da cóclea), 672f, 674–675, 674f, 677
Gânglio mesentérico, 799
Gânglio pré-vertebral, 771
Gânglios autônomos
cadeias simpáticas dos, 771, 772f
drogas que bloqueiam a transmissão por, 782
pré-vertebral, 771
receptores nicotínicos nos, 775
simpático periférico, 771
Gânglios da base, 728–733
circuito neuronal do, 729, 729f
circuito caudado, 729f, 730–731, 730f
circuito do putame, 729–730, 729f, 730f
como sistema motor acessório, 728
controle motor total pelo, 719
escalada dos movimentos e, 731
gama eferentes e, 697
momento do movimento e, 731
neurotransmissores no, 731–732, 731f
no controle motor integrado, 734
padrões de atividade motora e, 729–730, 734
relações anatômicas do, 729, 729f
síndrome de negligência e, 731, 731f
síndromes clínicas associadas ao, 732–733
doença de Huntington, 733
doença de Parkinson, 730, 732–733
sistema dopamina e, 750, 751, 751f
Gangrena gasosa, oxigenoterapia (hiperbárica) para, 566
Ganho por *feedback*, 7–8
temperatura corporal e, 920
Ganho, do sistema de controle, 7–8
para temperatura corporal, 920
Gás hidrogênio, no intestino grosso, 846
Gás, gastrointestinal, 840, 846
Gases
coeficiente de difusão dos, 511, 511t
coeficiente de solubilidade dos, 509–510, 510t
difusão dos,
física dos, 509–511, 510f
pela membrana respiratória, 509, 510, 511, 513–516, 516f
relação volume-pressão, 561
Gases sanguíneos. *Ver também* Pressão do dióxido de carbono parcial ($PCO_2$); Pressão parcial do oxigênio ($PO_2$).
aferição da, 541–542
durante o exercício, 1095
Gasto de energia, 909–911. *Ver também* Taxa metabólica.
componentes do, 909, 910f
da ventilação pulmonar, 492
hipotálamo e, 891, 894
na caquexia, 897
para alimentos processados, 911
para atividades diárias, 909
para atividades físicas, 911, 911t
para contração do músculo esquelético, 75, 76, 77, 78, 80–81
para funções metabólicas essenciais, 909–911, 910f
para termogênese sem calafrio (tremor), 911
Gastrina, 800, 800t
estrutura molecular da, 821, 822
esvaziamento do estômago e, 809, 810
peristalsia do intestino delgado e, 811
secreção de ácido gástrico e, 820, 821
secreção de, 819, 820
duodenal, 821
Gastrite, 841–842
Gastro. *Ver também* Estômago.
G-CSF (fator estimulante de colônia de granulócitos), na inflamação, 454, 454f
GDP. *Ver* Guanosina difosfato (GDP).
Gel tecidual, 190–191
Gene(s), 27–29
esquema de controle por, 27, 27*f*
localização nuclear de, 18
silenciador de, 33
GFR. *Ver* Taxa de filtração glomerular (TFG).
GH. *Ver* Hormônio do crescimento (GH; somatotropina).
GHRH (hormônio liberador do hormônio do crescimento), 943, 944t, 948–948
Gigantismo, 950
Ginecomastia, induzido por tumor, 1038
GIP. *Ver* Peptídeo inibitório gástrico (GIP).
Giro pós-central, 608f, 608, 609
Glande do pênis, 1030
Glândula de Bartholin (glândula vestibular maior), 1054
Glândula hipófise (pituitária), 941–953
adenoma da, 984, 985
anatomia da, 941, 941f
anterior
deficiências hormonais da, 948–950
hipotálamo e, 755–756, 942–943, 943f, 944t, 948–948
hormônios da, 941, 941f, 943t, 943. *Ver também* hormônios específicos.
tipos celulares na, 941–942, 942f, 943t
embriologia da, 941
gravidez e, 1065
lobo intermediário da, 983
posterior
hipotálamo e, 941, 942, 951, 951f, 952, 953
hormônios da, 941, 941, 942. *Ver também* hormônios específicos.
Glândula mucosas, 815
esofageanas, 818–819
Glândula paratireoide, 1012–1014, 1013f
Glândula pineal, 1039
barreira hematoencefálica e, 791
Glândulas. *Ver* Glândulas endócrinas.
Glândulas apócrinas, controle autônomo das, 777
Glândulas bucais, 817
Glândulas bulbouretrais, 326f, 1025, 1025f, 1031
Glândulas de Brunner, 828, 842
Glândulas de Cowper. *Ver* Glândulas bulbouretrais.
Glândulas endócrinas
controle autônomo das, 776t, 777
energia do ATP para, 905
funções regulatórias das, 5–6
locais anatômicos das, 927, 928f
na infância, problemas das, 1082
resumo das, 929t
Glândulas gástricas. *Ver* Glândulas oxínticas (gástricas).
Glândulas lacrimais, controle autônomo das, 776t, 777
Glândulas linguais, 834
Glândulas nasais, controle autônomo das, 777
Glândulas oxínticas (gástricas), 808, 819–820, 819f, 821
células pépticas, 819, 819f, 820, 821
estrutura da, 819, 819f
transporte de oxigênio, 53
Glândulas pilóricas, 819, 820, 821
Glândulas salivares, 815, 816f, 817
aldosterona e, 974
regulação nervosa de, 772–773, 773f, 776t, 777, 818, 818f
sangue, suprimento para, 818
sinais gustativos e, 686, 818
Glândulas sublinguais, 817
Glândulas submandibulares, 816f, 817
Glândulas sudoríferas, 916, 916f
aldosterona e, 974
controle autônomo das, 771–772, 772f, 773, 776t, 777, 916–917
Glândulas suprarrenais
adenoma das, 984
anatomia das, 969, 969f
Glândulas tubulares, 815, 819f. *Ver também* Glândulas oxínticas (gástricas); Glândulas pilóricas.
Glândulas ultimobranquiais, 1017
Glândulas uretrais, 1025, 1031
Glaucoma, 642
Glicerofosfato-α, 862, 865, 867f, 868
Glicerol, 831, 861
como fonte de energia, 864
hidrólise de triglicerídeos e, 862
síntese de glicose a partir de, 860

Glicerol-3-fosfato, 864
Glicina, como transmissores do sistema nervoso central, 580
Glicinúria, simples, 431
Glicocálice, 13
endotelial, ativação da coagulação e, 481–482
Glicocinase, 853, 854f, 990, 994, 994f
Glicocorticoides, 969, 976. *Ver também* Cortisol.
deficiência de, 983, 984
efeito cetogênico do, 868
efeitos não genômicos do, 980
excesso de, 984–985
gliconeogênese e, 860
gravidez e, 1065
metabolismo das proteínas e, 879
para choque, 298
para imunossupressão, no transplante, 473
propriedades dos, 970–972, 972t
síntese de, 970
Glicogênese, 853, 854f
Glicogênio, 12, 13, 20, 853–854
armazenamento da glicose como, 853, 860
como fonte de energia anaeróbica, 906–907
comparada ao armazenamento de gordura, 865–868
depletada na inanição, 897
insulina e, 989, 990
no músculo, 989
no músculo esquelético, 80, 83–84, 853, 989
durante exercício, 1090, 1090t, 1093
recuperação da, 1092, 1093f
Glicogenólise, 853–854, 854f
glucagon e, 996–997
Glicolipídios, da membrana celular 13
Glicólise, 23, 854, 854f, 857
anaeróbica, 857–859, 906–907, 1091
controle por *feedback* da, 857
glicerol usado na, 864
no músculo cardíaco, 260
no músculo esquelético, 80, 81, 1091
hipertrofia e, 84
no tecido em choque, 295
Glicólise anaeróbica, 857–859, 906–907
no músculo, 1091
Gliconeogênese, 860
a partir de aminoácidos, 879
cortisol e, 976
glucagon e, 996, 997
insulina e, 990, 993
no neonato, 1081
nos rins, 322
sangue, concentração da glicose e, 882
Glicoproteínas, da membrana celular, 13
Glicose
a partir da digestão de carboidratos, 832, 832f
absorção da, 838
ácidos graxos derivados de, 860
armazenamento de. *Ver* Glicogênio.
choque circulatório e, 293, 298
cortisol e, utilização do, 976
co-transporte de sódio de, 53–56, 55f, 56f, 343–344, 344f, 836–837, 837f, 838, 853
difusão através de poros capilares, 189, 190t
difusão facilitada de, 49, 852–853
insulina e, 853
na reabsorção renal, 344, 344f
placentária, 1063
difusão placentária de, 1063
fosforilação da, 853
função central da, no metabolismo dos carboidratos, 852, 852f
insulina e, 989–991, 990f
nível plasmático. *Ver* Glicose sanguínea.
no líquido cerebrospinal, 789
no líquido extracelular, variação normal de, 7, 7*t*
no metabolismo fetal, 1063, 1076
para atletas, 1093
para células cerebrais, 791
para gônadas, 998
produção de energia a partir de, 854
acetil-CoA e, 854–855
ciclo do ácido cítrico e, 855–856, 855f
como fonte preferencial, 868
eficiência, 857
fosforilação oxidativa e, 856–857, 857f
glicólise e, 854, 854f
pela via da pentose fosfato, 859–860, 859f
resumo da, 857
reabsorção renal de, 329–330, 343–344, 344f
transporte máximo para, 344–345, 345f
soluções de, 313
isotônica, 310
transporte através da membrana celular, 852–853. *Ver também* Difusão facilitada; Co-transporte de sódio.
insulina e, 853, 989–990, 990f, 991
urinária, 999, 1001
vasodilatação causada por, perda de, 204
Glicose fosfatase, 852, 853
Glicose sanguínea
cortisol e, 976
na síndrome de Cushing, 984–985
diagnóstico de diabetes e, 1001–1003, 1002f
excreção urinária e, 345
fluxo sanguíneo renal e, 340
fome e, 808, 894
gliconeogênese e, 882
glucagon e, 996–997, 997f
importância da regulação da, 998–999
nível normal da, 860
no neonato, 1079, 1081
de mãe diabética, 1082
prematuro, 1082
resumo da, regulação da, 998–999
secreção de insulina e, 995, 995f, 996
tamponamento hepático da, 882
Glicose sanguínea em jejum, 1001
Glicose-6-fosfato, 852, 853
síntese de glicogênio a partir da, 853, 854f
Glicosúria renal, 431
Globina, 883
Globo pálido, 729, 729f, 730–731, 730f
doença de Huntington e, 733
lesões no, 730
neurotransmissores no, 731–732, 731f
Globulina ligada a hormônio sexual, 1032
Globulina ligada ao cortisol, 972
Globulina ligante de tireoxina, 928, 957–958
Globulinas, 877. *Ver também* Imunoglobulina(s).
Glomérulo(s), do rim, 323–324
perda relacionada à idade, 425, 425f
Glomérulo(s), no bulbo olfatório, 687f, 690
Glomerulonefrite
aguda, 422
autoimune, 466
crônica, 425
hipertensão na, 429
síndrome nefrótica na, 426
doença renal em estágio terminal causada por 424
Glomerulosclerose, 425
Glucagon, 996–998
ativação da fosforilase por, 854, 997
insulina e, 996, 998
metabolismo da glicose e, 996–997
metabolismo da gordura e, 997
motilidade do intestino delgado e, 811
para choque hipoglicêmico, 1003
química do, 996
regulação de secreção de, 997–998, 997f
secreção de, por células alfa, 987, 996
somatostatina e, 998
Gluconato de sódio, para acidose, 416
Glutamato
células ciliadas cocleares e, 675
como transmissor do fotorreceptor,654
como transmissores do sistema nervoso central, 580
dos neurônios granulares, 735
esquizofrenia e, 767
nas terminações das fibras Aδ de dor, 619
nas terminações de fibras C de dor, 620
nos gânglios da base, 731–732
sabor umami e, 684
Glutamina
como doador de radical amino, 878
íon amônio produzido a partir da, 410–411, 412f
GM-CSF (fator estimulador da colônia de monócito-granulócito), na inflamação, 454, 454f
GMP (guanosina monofosfato). *Ver* Guanosina monofosfato cíclica (cGMP).
GnRH. *Ver* Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH).
Gonadotropina coriônica humana
exames fetais e, 1037, 1064
na gravidez, 1063–1064, 1064f
para infertilidade feminina, 1055
Gonadotropos, 941, 943t
Gordura. *Ver também* Lipídios; Triglicerídeos.
absorção de, 839
sais biliares e, 827
armazenamento de glicose como, 860
armazenamento de, 895. *Ver também* Tecido adiposo.
depleção na inanição, 897, 897f
insulina e, 991
como fonte de energia. *Ver também* Triglicerídeos, produção de energia a partir de.
com dieta rica em gordura, 865
fígado e, 863–864
hormônio do crescimento e, 945
insulina e, 991–993, 992f, 996
no diabetes mellitus, 1000
para atletas, 1093, 1093f
regulação hormonal de 868
como isolante térmico, 914
depósitos de, 863–864. *Ver também* Tecido adiposo.
estrogênio e, 1048, 1089
dietético
cálculos biliares e, 828
tipos de, 833–834
digestão de, 831, 833–835, 833f
ácidos biliares e, 825
enzima pancreáticas para, 823, 825f
esvaziamento da vesícula biliar e, 827
no estômago, 834
sais biliares e, 827
emulsificação da, 834, 834f
esvaziamento do estômago e, 810
má-absorção de, 844
metabolismo de, no fígado, 882
nas fezes, 840
nos alimentos
disponibilidade energética nos, 887–889
utilização metabólica de, 889
síntese de glicose a partir de, 860
utilização neonatal de, 1081, 1082

Gordura saturada, colesterol sanguíneo e, 870
Gorduras insaturadas
hepática 864
prevenção da aterosclerose e, 872
sangue, colesterol e, 870
vitamina E, e 901
Gorduras neutras. *Ver* Triglicerídeos.
Gradiente de pressão, fluxo sanguíneo e, 169, 170
Grampo, muscular, 704
Granulócitos, 447, 447t, 448, 448f. *Ver também* Basófilos; Eosinófilos; Neutrófilos.
produzidos na inflamação, 453, 454, 454f
Grânulos secretores. *Ver* Vesículas secretoras.
Gravidade. *Ver também* Aparelho vestibular.
forças de aceleração e, 557–559, 558f, 559f
hipermetropia e, 559–560
núcleo do tronco encefálico e, 711–712
Gravidez
aumento da paratireoide na, 1015
ganho de peso na, 1066
hormônios secretados na, 1063–1065, 1064f
metabolismo na, 1066
nutrição na, 1066
resposta do corpo materno, 1065–1067, 1067f
sistema circulatório durante, 1066–1067, 1067f
toxemia da, 236
Grelina, 891, 890f, 891f, 893
secreção de hormônio do crescimento e, 948
Grupo respiratório dorsal, 531–532, 532f
Grupo respiratório ventral, 531, 532, 532f
GTP. *Ver* Guanosina trifosfato (GTP).
Guanilil ciclase
ereção peniana e, 1030–1031
no músculo liso, 101
Guanina, 27, 28, 28*f*, 29, 31*t*
Guanosina difosfato (GDP), receptores hormonais e, 933, 934f
Guanosina monofosfato (GMP). *Ver* Monofosfato de guanosina cíclico (cGMP).
Guanosina trifosfato (GTP), 852, 905
receptores hormonais e, 933, 934f

**H**
Habilidade manual, controle cortical de, 707
Habituação, 745, 746, 757
Haustrações, 812
HDLs. *Ver* Lipoproteínas de alta densidade (HDLs).
*Helicobacter pylori*, 843
Helicotrema, 673, 673f
ondas em direção ao, 673, 674
Hélio, em mergulho marítimo profundo, 565
Hemácias. *Ver* Eritrócitos (hemácias).
Hematócrito, 175, 175f, 305
em alta altitude, 555, 556
no sangue, cálculo do volume, 308
reservatório esplênico de eritrócitos e, 186
viscosidade do sangue e, 175, 175f
Heme, 883
Hemianopsia bitemporal, 663
Hemianopsia homônima, 663
Hemibalismo, 730
Hemisfério dominante, 739–740
corpo caloso e, 744
Hemisfério não dominante, 740
corpo caloso e, 744
Hemofilia, 483
Hemoglobina. *Ver também* Curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina.
capacidade de transporte de oxigênio, 437
combinação com monóxido de carbono, 526–526, 525f
combinação com oxigênio, 442, 522–523, 522f, 523f
degradação da, 444, 883
desoxigenada, na cianose, 548
eritrócitos e, 437
estrutura da, 442, 442f
fetal, 1062
função do tamponamento do oxigênio a 6, 523
$PO_2$ alveolar alta, e, 562, 563
quantidade nos eritrócitos, 437
quantidade total sanguínea, 437
em alta altitude, 555
síntese de, 441, 442f
tamponamento ácido-básico pela, 405, 437
transporte de oxigênio pela, *vs.* estado dissolvido, 522, 526
Hemoglobina S, 445
Hemólise, nas reações de transfusão, 470
Hemolisinas, 470
Hemorragia. *Ver também* Tendência a sangramento.
ajuste
complicação tardia da, 178
constrição venosa na, 186
controle simpático no,178
sistema renina-angiotensina na, 233, 233f
vasopressina no, 209
volume sanguíneo e, 393–395
anemia secundária ao, 444
Hemossiderina, 442f, 443
Hemostasia. *Ver também* Coagulação sanguínea.
definição de, 475
eventos na, 475
constrição vascular, 475
dissolução do coágulo ou fibrose, 477
formação do coágulo, 476, 476f
formação do tampão plaquetário, 475–476
Heparina, 482
dos mastócitos e basófilos, 455, 463, 482
uso clínico da, 483, 484
Hepatite, icterícia na, 886
Hepatócitos, secreção de bile pelos, 825
Hepatopatias, 882. *Ver também* Cirrose.
bilirrubina e, 883, 886
deficiências de fator de coagulação nas 482–483
Hera venenosa, 467
Hermafroditismo, 1082
Herpes zóster, 624
Hexoquinase, 853
Hialuronidase, no acrossoma, 1027, 1029
Hidrocéfalo, 790
Hidrocortisona. *Ver* Cortisol.
Hidrogênio ATPase, 342–343, 409–410, 410f
Hidrólise, 831
Hidronefrose, 333
Hidroxiapatita
dentária, 1020, 1021, 1022
óssea, 1007, 1008
Hidroximetilglutaril CoA (HMG-CoA) redutase, 870
estatinas e, 872
17, α–Hidroxiprogesterona, 1046
Hiperalgesia, 617–618, 624
Hiperbarismo, 561
Hiperbilirrubinemia, fisiológica, 1080, 1080f
Hipercalcemia, 387, 1006. *Ver também* Cálcio, no líquido extracelular e, plasma.
no hiperparatireoidismo, 1019
Hipercalemia, 381
acidose secundária à, 413
deficiência de aldosterona e, 974
na deficiência de mineralocorticóide, 972
Hipercapnia, 548
dispneia secundária à, 548
Hipercolesterolemia familial, 871–872
Hiperemia
ativa, 204
reativa, 204
Hiperglicemia, gigantismo com, 950
Hiperinsulinemia, 1000, 1001
Hiperinsulinismo, 1003
Hiperlipidemia, doença da artéria coronária e, 872
Hipermetropia, 636, 636f, 637, 637f
Hipernatremia, 313, 314–315, 313t
Hiperopia, 636, 636f, 637, 637f
Hiperparatireoidismo
primário, 1018–1019
secundário, 1019
na insuficiência renal crônica, 429
Hiperplasia fibromuscular, 425
Hiperpolarização
da membrana fotorreceptora, 648–649, 654
da membrana pós-sináptica, 583
das fibras cardíacas 68f, 69, 126
do nó atrioventricular, 126
nó sinoatrial, 122, 126
do músculo liso, 101
gastrointestinal, 797
Hipersensibilidade, 467–468
Hipertensão
acidente vascular encefálico secundário à, 787
aterosclerose e, 872
causas genéticas de, 237
crônica
definição de, 230
efeitos letais da, 230
excreção renal de líquido prejudicada e, 230–232, 231f, 233f
doença da artéria coronária e, 872
doença de Alzheimer e, 768
doença renal e, 428, 429
como doença renal em estágio terminal, 424
como nefrosclerose, 425
diálise e, 231
essencial (primária), 237–238, 238f
tratamento da, 238
estenose da artéria renal e, 235–236, 235f
fluxo sanguíneo cerebral e, 786–787, 787f
hipertrofia ventricular esquerda na, 143–144, 143f, 145
induzida pela gravidez, 1065
isquemia renal e, 236
lesão endotelial na, 207
na coarctação da aorta, 236
na pré-eclampsia, 236, 1067
neurogênica aguda, 236–237
no aldosteronismo primário, 231–232
sistema renina-angiotensina e, 235–236, 235f
sobrecarga de volume, 230–231, 231f, 233f
combinada com vasoconstrição, 236–237
tipo Goldblatt, 235–236, 235f
Hipertensão de Goldblatt, 235–236, 235f, 425
Hipertensão por sobrecarga de volume, 230–231, 231f, 233f
Hipertensão portal, 882
Hipertensão pulmonar. *Ver também* Pressão arterial pulmonar.
bloqueadores do receptor de endotelina para, 207
em alta altitude, 556, 557
enfisema desencadeando, 544
Hipertireoidismo, 964, 965f
débito cardíaco no, 245
no neonato, 1082

Hipertrofia cardíaca, 286. *Ver também* Hipertrofia ventricular.
após infarto miocárdico, 268
débito cardíaco e, 243
na cardiopatia congênita, 286
na cardiopatia valvular, 286
treinamento de atletas e, 1098
Hipertrofia ventricular direita
eletrocardiograma com, 144, 144f, 145
prolongamento QRS na, 145–146
na doença da valva atrioventricular esquerda (mitral), 283
Hipertrofia ventricular. *Ver também* Hipertrofia cardíaca; Hipertrofia ventricular esquerda.
alta voltagem na, 144f, 145
desvio de eixo na, 143–144, 143f, 144f
prolongamento QRS na, 145–146
Hipertrofia ventricular esquerda. *Ver também* Hipertrofia cardíaca; Hipertrofia ventricular.
eletrocardiograma com, 143–144, 143f, 145
lesões da valva da aorta e, 282
prolongamento QRS na, 145–146
Hiperventilação, alcalose secundária à, 415
Hipocalcemia, 387, 1006, 1006f. *Ver também* Cálcio no líquido extracelular e plasma.
hiperparatireoidismo secundária à, 1019
Hipocalemia, 381
alcalose secundária à, 413
excesso de aldosterona e, 973–974
Hipocampo, 752, 752f, 757
armazenamento na memória e, 748, 758
esquizofrenia e, 767
leitura e, 758
olfato e, 690
Hipocloridria, 842
Hipofosfatemia
congênita, 1020
renal, 431
Hipoglicemia
epinefrina (adrenalina) e, 998
secreção de cortisol na, 998
secreção de hormônio do crescimento na, 948, 998
Hipogonadismo
feminino, 1053
masculino, 1038, 1038f
Hiponatremia, 313–314, 313t, 314f
Hipoparatireoidismo, 1018
Hipotálamo, 752, 752f, 753–757, 754f
amígdala e, 758
barreira hematoencefálica e, 791
centro vasomotor controlado pelo, 216
controle autônomo pelo, 781, 781f
fibras visuais para, 659
fome e centros de saciedade do, 889–891, 890f
anorexia e, 897
leptina e, 894
neurônios e, neurotransmissores no, 891–892, 891f, 892t, 894
obesidade e, 895–896
funções comportamentais do, 756
glândula pineal e, 1039
lesões no, 756
osmorreceptores no, 374, 375f, 952
pituitária e
anterior, 755–756, 942–943, 943f, 944t, 948–948
posterior, 941, 942, 951, 951f, 952, 953
recompensa e, funções de punição da, 756
regulação da temperatura e. *Ver* Temperatura, corporal, regulação hipotalâmica da.
sinais de dor e, 621
sistema vasodilator e, 216
sono e, 762
vegetativa e, controle das funções endócrinas da, 753–756
Hipotensão, hormônio antidiurético e, 952
Hipotermia, 924
artificial, 924
receptores corporais profundos de temperatura e, 918
Hipotireoidismo 965–966, 966f
débito cardíaco no, 246
irregularidades menstruais no, 1053
na vida fetal, infância, ou puberdade, 966
no neonato, 1082
Hipotonia
lesões do córtex motor com, 711
núcleo cerebelar profundo e, 728
Hipoventilação, hipóxia secundária à, 546
hipercapnia e, 548
oxigenoterapia (hiperbárica) na, 547
Hipóxia
aguda, em alta altitude, 554
causas de, 546, 547
depressão neuronal no, 586
dispneia secundária à, 548
efeitos no corpo, 547
energia anaeróbica durante, 906
na anemia 444–446, 547
no neonato, 1077
policitemia secundária ao, 446
secreção de eritropoietina no, 322, 440
Hipóxia atmosférica, 546, 547, 548. *Ver também* Alta altitude.
Histamina
anafilaxia e, 467
choque induzido pela, 296
como vasodilator, 209–211
contrição bronquiolar causada pela, 497
de mastócitos e, basófilos 455, 463
febre do feno e, 467
na asma, 546
secreção de ácido gástrico e, 820, 821, 843
urticária e, 467
Histiócitos, 450, 452
Histonas, 36, 38, 40
HLA (complexo do antígeno leucocitário humano), 473
HMG-CoA redutase, 870
estatinas e, 872
Homeostasia, 4. *Ver também* Sistemas de controle do corpo.
automacidade do corpo e, 9
nutrientes e, 5
no infante prematuro, 1082
proteção do corpo e, 6
remoção de produtos metabólicos e, 5
reprodução e, 6
sistema circulatório e, 4–5, 5f
sistema de regulação e, 5–6
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH; corticotropina), 941, 943t
deficiência de, 983
efeito cetogênico do, 868
excesso de, 984, 985
gliconeogênese e, 860
gravidez e, 1065
hormônios tireoidianos e, 961–962
química, 980
regulação de pelo hipotálamo, 980–981
secreção de aldosterona e, 975, 976
secreção de cortisol e, 980–983, 981f
síntese do hormônio adrenocortical e, 970
síntese e secreção de, 982–983
Hormônio antidiurético (ADH; vasopressina), 941, 951–952. *Ver também* Diabetes *insipidus*.
como vasoconstritor, 209, 952
concentração de urina e, 363, 364, 364f, 365–366, 367t, 368, 368f
ureia e, 368–370, 372
distúrbios associados ao, 373
estrutura química da, 951
fatores que afetam o nível de, 376, 377t
*feedback* do osmorreceptor e, 374–376, 374f, 375f, 376f, 952
hipernatremia causada por déficit de, 314
hiponatremia causada por excesso de, 314
hipotálamo e, 375, 375f, 755, 951
ingestão de sal e, 229
na insuficiência cardíaca, 273
no choque hipovolêmico 291, 296
osmolaridade do líquido extracelular e, 952
pressão sanguínea arterial e, 376, 952
reabsorção de água e, 358, 358f, 951–952
reflexo de estiramento atrial e, 220
síntese e, liberação de, 374, 375, 375f
volume do líquido extracelular e, 396–397
volume sanguíneo e, 376, 376f, 952
Hormônio do crescimento (GH; somatotropina), 941, 943t, 943–951
anormalidades dos secreção do, 948–951, 951f
cartilagem e, crescimento ósseo e, 947
células secretoras de, 941, 943t, 942
concentração plasmática de, 948
deposição de proteína nos tecidos e, 945, 951
duração de ação curta, 948
efeito cetogênico do, 868
efeito diabetogênico do, 947
efeito promotor do crescimento geral, 943–945, 945f
efeitos metabólicos do, 945
envelhecimento e, 948, 951
espermatogênese e, 1027
insulina e, 947, 994, 994f, 996
na hipoglicemia, 948, 998
regulação da secreção de, 948–948, 948t, 948f
síntese proteica e, 879, 945
somatomedinas e, 947–948
taxa metabólica e, 911
terapia com
na pessoa idosa, 951
para nanismo, 948–950
utilização da gordura e, 945
utilização de carboidratos e, 945–947
variações diárias da secreção, 948, 947f
Hormônio do crescimento humano, 948–950. *Ver também* Hormônio do crescimento (GH; somatotropina).
Hormônio estimulante da tireoide (TSH; tireotropina), 941, 943t, 962–963, 963f
bócio endêmico e, 965
captação de iodo e, 956, 962
gravidez e, 1065
hipertireoidismo e, 964
mensuração diagnóstica do, 964
substâncias antitireoidianas e, 963
nos alimentos, 965
termogênese e, 919
Hormônio estimulante de melanócitos, 982–983, 982f
forma α do, 891, 892, 891f, 894, 982–983, 982f
obesidade e, 896
forma β do, 982–983, 982f
forma γ do, 982–983, 982f
Hormônio estimulante do folículo (FSH), 941, 943t
espermatogênese e, 1027, 1035, 1036f, 1037
na mulher, 1041, 1042–1043, 1042f
após menopausa, 1053
fase folicular e, 1043–1044, 1052

fase lútea e, 1045
na gravidez, 1065
onda pré-ovulatória do, 1042f, 1051, 1052
regulação do ciclo e, 1049, 1051–1052, 1052f
no homem, 1035–1037, 1036f
Hormônio inibidor da prolactina, 943, 944t, 1072
Hormônio inibidor do hormônio do crescimento, 943, 944t, 948–948, 998
Hormônio liberador da tireotropina (TRH), 943, 944t, 962–963
dose teste do, 966
termogênese e, 919, 963
Hormônio liberador de corticotropina (CRH), 943, 944t, 980–981
supressão do apetite pelo, 894
Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), 943, 944t
na infância 1053
na mulher, 1041, 1042, 1049–1051, 1052f
no homem, 1035, 1036f
deficiência genética de, 1038, 1038f
puberdade e, 1037
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), 943, 944t, 948–948
Hormônio luteinizante (LH), 941, 943t
ciclo sexual feminino e, 1042–1045, 1044f
glândula pineal e, 1039
infertilidade feminina e, 1055
no homem, 1035–1037, 1036f
no sexo feminino, 1041, 1042–1043, 1042f
após menopausa, 1053
fase folicular e, 1043–1044
fase lútea e, 1045
na gravidez, 1065
onda pré-ovulatória do, 931, 1042f, 1051–1052, 1055
ovulação e, 1044, 1044f
regulação do ciclo e, 1049, 1051f, 1051–1052, 1052f
no sexo masculino, 1035–1037, 1036f
espermatogênese e, 1027
variação do ciclo de vida na, 1053f
Hormônios, 927–839. *Ver também* Glândulas endócrinas.
classes gerais de, 927–930
*clearance* (depuração) a partir do sangue, 932
concentrações de, no sangue 931
medição de, 937–939, 938f
estruturas de, 927–930
funções regulatórias de, 5–6
locais anatômicos de fontes de, 927, 928f
mecanismo de ação, 932–937
maquinaria genética e, 934–936, 937
receptores, 932–936
segundo mensageiros nos, 934, 936–937, 936t, 937t, 936f
sinalização intracelular nos, 933–936, 934f, 935f
resumo de, 929t
secreção de insulina estimulada por, 996
secreção de, 931, 931f
controle por *feedback* dos, 931
variações cíclicas nos, 931
síntese de, 927–930
sistemas de mensageiros químicos e, 927
transporte de, no sangue, 931–932
Hormônios adrenocorticais, 969–937. *Ver também* Androgênios, suprarrenal; Glicocorticoides; Mineralocorticoides.
anormalidades dos, 983–985, 984f, 985f
classificação dos, 969
excreção de, 972
gravidez e, 1065
ligação à proteína plasmática, 972
metabolismo dos, no fígado, 972
propriedades dos, 970–972, 972t
síntese e secreção de, 969–972, 969f, 971f, 972t
Hormônios endócrinos, 927. *Ver também* Hormônios.
Hormônios esteroidas, 928. *Ver também* Hormônios adrenocorticais; Androgênios; Hormônios ovarianos.
ações não genômicas dos, 975
colesterol usado para 870, 928
estruturas dos, 931f
mecanismo de ação dos, 937
receptores para, 937
Hormônios femininos, 1041–1042. *Ver também* Ciclo ovariano; Hormônios ovarianos.
concentrações plasmáticas de, 1042, 1042f
Hormônios gastrointestinais, 799–801, 800t, 803
esvaziamento do estômago e, 810
peristalsia do intestino delgado e, 811
secreção de insulina e, 996
secreções glandulares e, 816
Hormônios gonadotrópicos. *Ver também* Hormônio estimulante do folículo (FSH);
Hormônios hipotalâmicos inibitórios, 942–943, 944t
Hormônios hipotalâmicos liberadores, 942–943, 944t
Hormônios masculinos
androgênicos. *Ver* Androgênios; Testosterona.
eixo hipotalâmico-pituitário e, 1035–1037, 1036f
Hormônios neuroendócrinos, 927
Hormônios ovarianos, 1045–1049, 1046f, 1047f. *Ver também* Estrogênio(s); Progestinas.
anormalidades dos, 1053–1054
Hormônios peptídicos, 927, 928
depuração (*clearance*) a partir do sangue, 932
Hormônios polipeptídicos, 927, 928, 931f
Hormônios proteicos, 927, 928, 931f
Hormônios tireoidianos, 955–966. *Ver também* $T_3$ reversa ($RT_3$); Tireoxina ($T_4$);
Humor aquoso, 641, 641f
efluxo do, 642, 642f
formação do, 641, 641f
Humor vítreo, 641, 641f

## I

Icterícia, 886
nas reações de transfusão, 472
neonatal, 1080, 1080f
Icterícia hemolítica, 886
Icterícia obstrutiva, 886
IDLs (lipoproteínas de densidade intermediária), 863
Ig. *Ver* entradas com Imunoglobulinas.
IL. *Ver* entradas com Interleucina.
Ilhotas de Langerhans, 987, 987f
adenoma das, 1003
Imagem motora, 724
Imagem(ns) visual(is)
análise da
duas vias para, 662
padrões neuronais na, 662–663, 662f
fusão da, 661, 666–668
perda de, 666–668, 667f
Imipramina, 767
Implantação, 1060, 1060f, 1061f
nutrientes endometriais e, 1049, 1060, 1064
Impulso muscular, 67–68
Impulso nervoso, 67–68. *Ver também* Potencial(is) de ação, nervo.
Imunidade. *Ver* Imunidade adquirida (adaptativa); Imunidade inata.
Imunidade adaptativa. *Ver* Imunidade adquirida (adaptativa).
Imunidade adquirida (adaptativa), 457–466. *Ver também* Anticorpos; Antígeno(s); Linfócitos.
passiva, 466
tipos básicos de, 457, 458
tolerância para tecidos próprios na, 466
Imunidade humoral, 457, 458, 459f, 461–463, 461f. *Ver também* Anticorpos; Linfócitos B.
Imunidade inata, 457. *Ver também* Sistema complemento; Linfócitos *natural killer*;
Imunidade mediada por célula, 457, 458, 459f, 463–464, 464f. *Ver também* Linfócitos T.
Imunidade passiva, 466
Imunização, 457, 461, 466.
Imunoglobulina do Rh, 472
Imunoglobulina E (IgE), 455, 462
alergia e, 467–468
Imunoglobulina G (IgG), 462
Imunoglobulina M (IgM), 462
reação de transfusão causada por, 470
Imunoglobulina(s), 461–462, 461f. *Ver também* Anticorpos.
Imunoglobulinas estimulante da tireoide, 964
Imunossupressão
para transplante, 473–474
pelo cortisol, 979, 980
Inanição, 896
centro de alimentação hipotalâmico e, 889
Inanição, 897, 897f. *Ver também* Desnutrição e taxa metabólica.
ácidos graxos no sangue na, 863
cetose na, 865
degradação de proteína na, 879
secreção de hormônio do crescimento na, 948
triglicerídeos hepáticos na, 864
Incisura, na curva de pressão da aorta, 113, 179f, 181f
regurgitação da aorta e, 179
Inco, 671, 671f
Incontinência de super-fluxo, 328
Índice cardíaco, 241
idade e, 241, 242f
Índice de tensão-tempo, 116
Índice massa corporal (IMC), 895
Índice refratário, 631
da parte ocular, 634, 634f
Indutores de diferenciação, das células-tronco hematopoiéticas, 439
Indutores do crescimento, das células-tronco hematopoiéticas, 439
Inervação recíproca, 701, 710
Infante prematuro, 1082
fibroplasia retrolental no, 207–209, 1082
Infante. *Ver também* Criança; Neonato.
alergia no, 1082
prematuro, 1082
fibroplasia retrolental no, 207–209, 1082
problemas endócrinos no, 1082
Infarto miocárdico, 262–263
causas de morte após, 263–264
choque cardiogênico secundário à, 271
curso da lesão, 148–150, 149f, 150f
efeitos circulatórios. *Ver* Insuficiência cardíaca, dinâmica circulatória na.
parede anterior aguda, 148, 149f
recuperação, 150, 150f

parede posterior aguda, 148–150, 149f
recuperação, 150, 150f
recuperação
estágios do, 264–265, 264f
função cardíaca após, 265, 268–269, 268f
repouso durante, 264–265
séries de ECG de baixa voltagem após, 145, 145f
subendocárdico, 262–263
Infarto subendocárdico, 262–263
Infecção do trato urinário, choque séptico secundário à, 296
Infecção estreptocócica
glomerulonefrite secundária à, 422
resposta inflamatória, 452
Infecção por estafilococos, resposta inflamatória à, 452
Infecções clostridianas, oxigenoterapia (hiperbárica) para, 566
Infecções parasitárias, eosinófilos nas, 454
Infertilidade
feminina, 1055–1056
masculina, 1029, 1030
Inflamação, 452
aterosclerose e, 871, 872
cortisol e, 979–980
nas reações alérgicas, 980
edema intracelular secundário à, 315
estágios da, 979
macrófagos e, neutrófilos na, 452–454, 453f, 454f
mastócitos na, 455
quimiotaxia de leucócitos na, 448f, 449
sistema complemento na, 463
Informação visual, interpretação da, 739, 739f
Ingestão de alimento, 805
deglutição na, 805–807, 806f
mastigação na, 805
Ingestão de alimentos, regulação da, 887, 889–894
centros neurais para, 889–893, 890f, 891f, 892t
fatores que afetam a quantidade, 893–894
Ingestão de sal. *Ver também* Sódio; Cloreto de sódio.
diurese por pressão e, 229–230. *Ver também* Natriurese por pressão.
sistema renina-angiotensina e, 234, 234f, 240
Inibição circundante, 611–612, 610f
Inibição lateral, 611–612, 610f
na retina 655, 655f, 657, 657f
no cerebelo, 723
no sistema auditivo, 678
no sistema motor, 694
Inibição pré-sináptica, 583
memória e, 746
pela encefalina, 621
Inibição recíproca, 597–598, 598f, 701
reflexo flexor e, 701, 700f, 701, 701f
Inibidor de lipase, para perda de peso, 896
Inibidor de tripsina, 823
Inibidores da ACE (enzima conversora da angiotensina)
efeitos adversos dos, 339–340
efeitos dos anti-hipertensivos nos, 395
Inibidores da acetilcolinesterase, 90, 782
para *miastenia gravis*, 90–91
Inibidores da anidrase carbônica, 420, 420t, 527
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ACE)
efeitos adversos da, 339–340
efeitos anti-hipertensivos da, 395
Inibidores da monoamina oxidase, 767
Inibina
nas mulheres, 1045, 1051, 1052
nos homens, 1037
Inositol trifosfato (IP3), 937
Inositol, na síntese de cefalina, 869
INR (taxa normalizada internacional), 485
Instabilidade postural, na doença de Parkinson, 732
Insuficiência cardíaca, 267–277
aguda, na anemia, 446
análise gráfica quantitativa da, 275–277, 275f
com descompensação, 275–276, 276f
durante compensação, 275, 275f
na insuficiência de alto débito, 276–277, 276f
no estágio agudo, 275, 275f
baixo débito, 271
causas de, 267
débito alto, análise gráfica da, 276–277, 276f
definição de, 267
dinâmica circulatória na, 267–270
análise gráfica da, 275–277, 275f, 276f
compensada, 268f, 269, 275, 275f
descompensada 269–270, 270f, 275–276, 276f
estágio agudo, 267–268, 268f, 275, 275f
estágio crônico, 268–269, 268f
edema causado por, 317
edema periférico na, 271–274, 272f
edema pulmonar na, 268
como edema agudo, 271, 274
descompensado, 270
lado esquerdo, 271
eficiência do coração na, 116
energia química na, 116, 116
hipertensão e, 230
hipertrofia causando, 286
lado direito, enfisema evoluindo para, 544
lado esquerdo
circulação pulmonar na, 502–503, 505
edema pulmonar na, 271, 506, 507
unilateral, 271
lesões da valva da aorta com, 282, 283
na deficiência de tiamina, 276, 277, 276f, 898
produção de eritrócitos, 440
respiração de Cheyne-Stokes na, 539
unilateral, 271
volume do líquido extracelular na, 396, 397–398
volume sanguíneo na, 397–398
Insuficiência cardíaca do lado direito, enfisema desencadeando, 544
Insuficiência renal
aguda, 421
causas de, 421–423, 423t
efeitos do líquido corporal da, 428, 428f
efeitos fisiológicos do, 423
nas reações de transfusão, 472–473
no choque hipovolêmico, 293–295
crônica, 421, 423–429. *Ver também* Doença renal de estágio terminal (ESRD).
acidose metabólica na, 416
anemia na, 428
causas de, 423, 424t
efeito dos líquidos corporais, 428–429, 428f
função do néfron na, 426–427, 427f, 428t, 428f
glomerulonefrite desencadeando, 425
hipertensão desencadeando, 230
lesões vasculares levado à, 425
osteomalácia na, 428–429
pielonefrite evoluindo para, 425–426
progressão para estágio terminal, 423–424, 425f, 424t
transplante para, 432
diálise para, 432–433, 432f, 433t
síndrome nefrótica na, 426
Insuficiência renal aguda pré-renal, 421–422, 423t
Insuficiência suprarrenal. *Ver* Doença de Addison.
Insulina, 987–996
abundância de energia e, 987–988
apetite e, 891, 890f, 891f, 893
armazenamento de energia e, 894
armazenamento de gordura e, 991
armazenamento de proteína e, 879, 994
ativação do receptor por 988–989, 989f
ausência de carboidratos e, 868
choque circulatório e, 293
controle da secreção de, 994–996, 995f
cortisol e, 976
fatores que afetam secreção de, 994t
glucagon e, 998
homeostasia do potássio e, 381
hormônio do crescimento e, 947, 994, 994f, 996
mecanismo de secreção de, 994, 994f
meia-vida plasmática da, 988
metabolismo dos carboidratos e, 989–991, 990f, 996
na ligação entre carboidratos e lipídios, 996
nível plasmático de, 1001
peristalsia do intestino delgado e, 811
química da, 988, 988f
sangue, colesterol e, 870
síntese de gordura e, 868
síntese de, 988, 988f
síntese proteica e, 879, 993
sobretratamento com, metabolismo cerebral e, 791
somatostatina e, 998
transporte de glicose nas células e, 853, 989
tratamento do diabetes com, 1003
utilização de gordura e, 991–993, 992f, 996
Insulinase, 988
Insulinoma, 1003
Integrinas, nos neutrófilos, 452
Inteligência, 739
Intensidade do estímulo sensitivo
grande extensão da, 612
julgamento da, 612, 612f
Intensidade do som, 676–677, 677f
reflexo de atenuação e, 672
vias auditivas e, 677
Intérfase, 37, 38
Interleucina(s), 927
Interleucina-1 (IL-1)
febre e, 922–923, 979
na ativação de linfócitos, 460, 465f
na inflamação, 454, 454f
Interleucina-2, (IL-2), das células T auxiliares (*helper*), 464, 465
Interleucina-3, (IL-3), células-tronco hematopoiéticas e, 439
Interneurônios, no controle motor, espinal, 693f, 694
Interstício, 190–191, 190f
excesso de líquido extracelular no, 393, 394f
líquido livre no, 190f, 191, 193, 318
substância rugosa no, 20
Intervalo aniônico, 418, 418t
Intervalo P-Q, 129f, 131
Intervalo P-R, 129f, 131
prolongado 154–155, 154f
Intervalo Q-T, 129f, 131
prolongado, 157, 158f
Intestino. *Ver* Intestino grosso (colo); Intestino delgado.
Intestino delgado. *Ver também* Duodeno.
absorção no
transporte ativo no, 56–56, 55*f*, 56f
área total do, 836
base anatômica do, 835–836, 835f, 836f

capacidade total do, 836
da água, 836
de íons, 836–838, 837f
de nutrientes, 838–839
volume total do, 835
células secretoras do, 815, 816f
digestão de carboidratos, 832
digestão de gorduras. *Ver* Gorduras, digestão de.
distúrbios do, 843–844
enzimas digestivas do, 829, 832
má absorção por, 843–844
movimentos do, 810–812, 811f, 812f
obstrução do, 846, 846f
secreções do, 828–829
úlcera péptica do, 842, 843
Intestino grosso (colo)
absorção no, 839–840
de cloreto, 837, 839, 974
de sódio 837, 839, 974
transporte ativo no, 56–56, 55f, 56f
ação bacteriana no, 840, 846
distúrbios do, 844–845. *Ver também* Diarreia.
função de armazenamento do, 839
funções do, 812
gás no, 840, 846
movimentos do, 812–814, 812f, 814f. *Ver também* Defecação.
obstrução do, 846, 846f
secreções do, 829
bicarbonato no, 837
Intoxicação paratireoide, 1019
Intoxicação por cianeto, 548
Inulina, reabsorção de água e, 353
Iodina, 902. *Ver também* Iodo.
Iodinase, 956–957
Iodo
atividade antitireoidiana do, 963, 965
dieta e
absorção de, 955
deficiência de, 965, 966
requisição para, 902, 955
na síntese do hormônio tireoidiano, 956–957, 956f, 957f, 962
oxidação do, 956, 956f
radioativo, para hipertireoidismo, 965
Íon amônio
excreção de, 411, 412f, 412, 413
tamponamento por 410–411, 412f
Íon do tetraetilamônio, 65
Íons carbonato, no osso, 1007–1008
Íons hidrogênio. *Ver também* Distúrbios ácido-básicos; Regulação ácido-básica; pH.
ácidos e, 401–402
concentração nos líquidos corporais, 402, 402t
regulação precisa de, 401
contra-transporte de sódio, 56, 55f, 56f, 344, 344f
intestinal, 836–837
controle respiratório por, 533, 533f, 534, 534f
alta altitude e, 555
quimiorreceptores e, 536
dilatação ou constrição arteriolar e, 211
excreção renal de, com GFR reduzido, 426, 427f
fluxo sanguíneo cerebral e, 786
na fosforilação oxidativa, 856–857, 857f
sabor ácido e, 683
sangue arterial, quimiorreceptores e, 220
secreção renal de, 329–330, 344, 344f, 351–352, 353
excesso de aldosterona e, 974
fatores que afetam, 412–413, 413t
reabsorção de bicarbonato e, 407
408–410, 408f, 410f, 412–413, 413t
transporte ativo primário de, 53
vasodilatação associada à, 101
Íons hidroxil, de neutrófilos e macrófagos, 450
Íons tiocianato
atividade antitireoidiana dos, 963
na saliva, 818
Íons, na célula, 11
IP3 (inositol trifosfato), 937
Íris, inervação da, 668, 667f, 669
Isoenxerto, 473
Isomaltase, 829
Isomerase retinal, 647f, 648
Isopropil norepinefrina (noradrenalina), 775
Isostenúria, 427, 428f
Isquemia. *Ver também* Isquemia cerebral; Isquemia miocárdica; Isquemia renal.
como estímulo doloroso, 618
visceral, 622
edema intracelular secundário à, 315
Isquemia cerebral
paralisia vasomotora causada por, 296
resposta da pressão arterial, 221
Isquemia miocárdica. *Ver também* Angina pectoris.
dor na, 265
eletrocardiograma na
curso da lesão e, 146, 148–150, 149f, 150f
na isquemia leve 151, 151f
foco ectópico causado por, 156
metabolismo do músculo cardíaco, 260
vasospástica, 260
Isquemia renal
hipertensão causada por, 429
insuficiência renal aguda causada por, 421–422, 423t, 423
insuficiência renal crônica associada à, 425

**J**

Janela oval, 671–672, 671f, 673, 673f, 674
Janela redonda, 673, 673f
Janus cinases (JAKs), receptor de leptina e, 934, 934f
Junção neuromuscular
do músculo esquelético, 87
ação da acetilcolina na, 75, 87–90, 88f
estrutura da, 87, 88f
fadiga da, 89–90
fármacos que agem na, 89, 90
miastenia gravis e, 90–91
síntese de acetilcolina na, 87, 90
do músculo liso, 98–99, 98f
Junções comunicantes, 574
no músculo cardíaco, 107–108, 123
no músculo liso gastrointestinal, 795
no músculo liso unitário, 95
Junções de contato, do músculo liso, 99
Junções difusas, do músculo liso, 98–99
Junções firmes
da mucosa gástrica, 841–842
dos capilares cerebrais, 791
tubular renal, 342, 343f, 345–346

**K**

Kernicterus, 472
Kwashiorkor, 887, 899
hormônio do crescimento no, 948, 948f

**L**

Labirinto membranoso, 712, 713f
Labirinto ósseo, 672, 712
Lactação, 1070–1073
aumento da paratireoide na, 1015
drenagem metabólica da mãe, 1073
ocitocina e, 755, 952–953
Lactase, 829, 832
Lactato de sódio, para acidose, 416
Lactogênio placentário humano, 1065
Lactose, 831–832
Lactotropos, 941, 943t
Lâmina dentária, 1021–1022
Lâmina reticular, células ciliadas e, 675–676, 675f
Laringe, 499, 499f
LDLs. *Ver* Lipoproteínas de densidade baixa (LDLs).
Lecitina
estrutura química da, 869, 869f
na bile, 826, 827t, 828, 834
Lei de Boyle, 561
Lei de Einthoven, 134
Lei de força para intensidade do estímulo, 612, 612f
auditivo, 676
Lei de Ohm, 169, 170, 242–243
Lei de Poiseuille, 173–174
Lei do intestino, 801
Leis de Henry, 509–510
Leite
composição do, 1073, 1073t
ejeção do, 953, 1072–1073
Leite uterino, 1049, 1060
Leitura, 738, 740, 742f, 744
conectividade neuronal e, 747
hipocampo na, 758
recompensa e punição e, 757
reflexiva,e 748
Lemnisco lateral, 677, 677f
Lemnisco medial, 605, 606, 607f, 608f
Lentes de contato, 639
Lentes, princípios físicos das
cilíndrico, 632, 632f, 633f
comprimento focal do, 631f, 632–633, 633f
côncavo,e 632, 632f
convexo, 631–632, 631f
força refratária, 633f, 634, 634f
formação de imagem pelo, 633–634, 633f
ponto focal do, 631–632, 631f
Leptina, 891, 890f, 891f
armazenamento de gordura e, 894
como hormônio citocina, 927
obesidade e, 896, 911
Lesão da medula espinal
anormalidades da defecação na, 845
anormalidades da micção na, 328
Lesão em golpe, 788
Lesão encefálica/cerebral
choque neurogênico causado por, 296
parada circulatória causando, 298
respiração de Cheyne-Stokes na, 539
Lesão endotelial
aterosclerose e, 870–871, 871f, 872
liberação de endotelina na, 207
Lesão por contra-golpe, 788
Leucemia mieloide, 456
Leucemias, 456
Leucemias linfocíticas, 456
Leucócitos (células brancas sanguíneas), 447–449. *Ver também* tipos celulares específicos.
concentração de, no sangue 447
gênese de, 447–448, 448f
movimento ameboide dos, 25
tempo de vida dos, 448–449
tipos de, 447
em porcentagens, 447, 447t
Leucócitos polimorfonucleares, 447, 447t, 448f. *Ver também* Basófilos; Eosinófilos;
Leucopenia, 455
Leucorreia, durante menstruação, 1049
Leucotrienos, broncoconstrição causada por 467

LH. *Ver* Hormônio luteinizante (LH).
Liberação de energia
calor como produto final de, 908
velocidade de, 907–908. *Ver também* Taxa metabólica.
Lidocaína, para taquicardia paroxística, 158
Ligação de hidrogênio
na replicação do DNA, 37
na síntese protéica, 32
na transcrição, 29
nas proteínas, 875
no DNA, 28, 29
Ligações peptídicas, 831, 832, 875
formação de, 34, 35
gasto de energia para, 905, 908
Ligante RANK, 1010
Ligantes químicos. *Ver* Canais dependentes de ligantes.
Ligantes, 13, 19
Limiar para bebida, 377
Linfa
absorção intestinal de, 197
formação da, 197
hepática, 882
velocidade do fluxo, 197–199, 198f
Linfa do ducto torácico
concentração de proteína da, 197
gordura, 197, 802
Linfedema, 315
Linfoblasto, 447–448, 448f
Linfocinas, 460, 464–465, 465f, 927
Linfocitopenia, induzida por cortisol, 980
Linfócitos, 447, 447t, 448, 458, 459f. *Ver também* Linfócitos B; Linfócitos T.
ativação de clones de, 460
especificidade dos, 459–460, 460f
pré-processamento dos, 458–459
tolerância e, 466
tempo de vida de, 449
Linfócitos B, 457, 458. *Ver também* Anticorpos; Linfócitos.
células de memória dos, 461
células T auxiliares (*helper*) e, 460, 461, 465, 465f
como células apresentadoras de antígenos, 464
especificidade do, 459–460, 460f
interleucinas e, 465
plasmócitos formados por. *Ver* Plasmócitos.
pré-processamento do, 459, 459f, 466
Linfócitos *natural killer*, 457
Linfócitos T, 457, 458. *Ver também* Linfócitos.
ativação dos, 464, 464f
células de memória, 464
especificidade dos, 459–460
pré-processamento dos, 458–459, 459f, 466
reação alérgica tardia associada à, 467
tipos de, 464–466, 465f. *Ver também* tipos específicos.
transfusão de, 466
Linfonodos
estrutura dos, 450–451, 451f
macrófagos nos, 450–451
Linguagem, 737–738, 737f, 740, 742–744, 742f. *Ver também* Fala.
Linha focal, 632, 632f, 633f
Linha M, 75f
Linhagem linfocítica, 447–448, 448f
Linhagem mielocítica, 447–448, 448f
Lipase(s)
em macrófagos, 450
entérica, 834
intestinal, 829
lingual 834
no tecido adiposo, 863, 869, 991
glucagon e, 997
pancreática, 823, 834–835, 834f
sensível a hormônio, 862, 863, 868
insulina e, 991
Lípase entérica, 834
Lipase lingual, 834
Lipase sensível à hormônio, 862, 868
insulina e, 991
Lipídios. *Ver também* Colesterol; Gordura; Fosfolipídios.
absorção de, sais biliares e, 827
classificação dos, 861
das membranas celulares, 12
glicolipídios 13
nas células, 12
síntese de, no retículo endoplasmático, 20, 21f
transporte de, nos líquidos corporais, 861–863
Lipodistrofia, 864
Lipopolissacarídeo. *Ver* Endotoxina.
Lipoproteína lipase, 861–862, 862f
insulina e, 991
Lipoproteína(a), 872
Lipoproteínas 863. *Ver também* Lipoproteínas de alta densidade (HDLs); Lipoproteínas de baixa densidade (LDLs).
insulina e, 993
fosfolipídios nas 869
Lipoproteínas de alta densidade (HDLs), 863
aterosclerose e, 872
Lipoproteínas de densidade baixa (LDLs), 863
aterosclerose e, 871–872
receptores para
estatinas e, 872
mutações que afetam, 870, 871–872
síntese de hormônio adrenocortical e, 970
Lipoproteínas de densidade intermediária (IDLs), 863
Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), 862f, 863
β–Lipotropina, 982–983, 982f
Líquido amniótico, 1067
ingestão de, 1076
urina fetal no, 1076
Líquido cerebrospinal (CSF), 788–791
absorção do, 789
barreira entre sangue e, 791
bicarbonato no, em alta altitude, 555
espaços ocupados pelo, 788, 788f
espaços perivasculares e, 788, 789, 789f
fluxo do, 788, 788f, 789
formação do, 788, 789
função amortecedora do, 788
obstrução para o fluxo de, 790
osmolaridade do, 789
sede e, 377
Lise
pelo sistema complemento, 463, 463f
na reação de transfusão, 470
por anticorpos, 462
Lise do coágulo, 482
Lisina monoidrocloreto, para alcalose, 416
Lisoferrina, 20
Lisossomas, 13f, 15, 20, 20f
aminoácidos liberados pelos, 877
choque circulatório e, 293
glicocorticoides e, 298
de leucócitos 450
inflamação e, 979
na liberação do hormônio tireoidiano, 957
Lisozima, 20, 457
na saliva, 818
Lobo floculonodular, 716, 717f, 719, 720f
equilíbrio e, 724
lesões do, 728
núcleo vestibular e, 720f, 721
via aferente para o, 721, 721f
Lobo parietal, sinais somatossensitivos e, 607
Lobotomia pré-frontal, 740, 742
Locais de liberação, na membrana pré-sináptica, 576
*Locus ceruleus*, e sistema da norepinefrina (noradrenalina), 580, 750–751, 751f
Loquia, 1069–1070
Lumirodopsina, 647–648, 647f
Lúpus eritematoso, 466
glomerulonefrite crônica no, 425
Luteinização, 1045

**M**

Má absorção, 843–844
Má nutrição e taxa metabólica 911. *Ver também* Inanição.
Má oclusão, 1022–1023
Macrócitos, 441
Macrófagos, 449–450
alveolares, 451, 452, 498
aterosclerose e, 870–871, 871f
captação de hemoglobina pelos 444
células T auxiliares (*helper*) e, 465
como células apresentadoras de antígenos, 464
hepáticos (células de Kupffer), 451, 451f, 881, 882
movimento ameboide por, 25, 449
na ativação linfocitária, 460, 461
na inflamação, 452–454, 454f
no leite, 1073
no sistema monócito-macrófago, 450–452, 451f
opsonização e, 463
pinocitose no, 18
pirógenos liberados pelos, 922–923
quimiotaxia por, 464
teciduais, 450–452
desenvolvimento a partir de monócitos, 453
hemoglobina incorporada pelos, 883
remoção de plaquetas pelos, 475–476
resposta à infecção, 452
Mácula densa, 205, 324, 324f, 339, 339f, 350
taxa de filtração glomerular e, 337–339, 339f
Máculas 712–714, 713f, 714–715
aceleração linear e, 714–715
células ciliadas, 714–714, 713f
Magnésio, 902
absorção intestinal de, 838
concentração no líquido extracelular, 389, 390, 902
excreção renal de, 389–390
no osso, 1007–1008
Malonil-CoA, 865, 867f, 868
Maltase, 829, 832
Maltose, 832
Mamas
anatomia das, 1071f
desenvolvimento das, 1070
do neonato, 1082
estrogênios e, 1048, 1070
progesterona e, 1049, 1070
Manitol, para edema cerebral, 791
Mapas tonotópicos, 678
Máquina coração-pulmão, 286
Marcapasso
cardíaco, 124–125
arritmias e, 153
ectópico, 125
implantado artificialmente, 155, 163
na taquicardia paroxística, 158
músculo liso gastrointestinal, 796
Marginação, 448f, 452, 453f
Martelo, 671, 671f
Mastigação, 805

Mastócitos, 455
alergia e, 467
asma e, 546
fator quimiotático dos eosinófilos dos, 454
fragmentos do complemento e, 463, 463f
heparina produzida pelo, 455, 463, 482
Material da cromatina, 18, 17*f*
M-CSF (fator estimulador de colônias de monócitos)
na inflamação, 454, 454f
Mecanismo de Frank-Starling, 116–118, 241
Mecanismo miogênico, 340
fluxo sanguíneo renal e, 340
Mecanismo quimiosmótico, de formação do ATP, 23, 856–857, 857f
início com ácidos graxos, 865
Mecanorreceptores, 589, 590t. *Ver também* tipos específicos de receptores.
adaptação dos, 592–593, 591f
da pele e, tecidos profundos, 589, 590t, 590f
Mecônio, 1076
Medula. *Ver também* Tronco encefálico.
área inibitória reticular na, 750, 750f
controle circulatório pela, 214, 214f, 215, 216f
sinais dos barorreceptores e, 218
controle respiratório por, 531–534, 532f, 533f, 534f, 536. *Ver também* Centro respiratório.
deglutição e, 806, 807
pirâmides de, 707, 707f
zona de gatilho de quimiorreceptor na, 846
Medula espinal
funções cerebelares e, 724–725
funções motoras da, 693
excitação pelo córtex, 709–711, 710f
no sistema de controle integrado, 733
organização para, 693–695, 693f, 694f
receptores sensitivos e. *Ver* Órgãos tendinosos de Golgi.
reflexos no. *Ver* Reflexos da medula espinal.
via a partir do córtex para, 707–709, 707f, 709f
receptores de temperatura na, 918
sistema motor lateral da, 709
sistema motor medial da, 709
transecção da, 704
trato ascendente da, 625f
trato descendente do, 625f
via aferente cerebelar, 721, 721f
Medula óssea
leucopenia e, 455
macrófagos da, 451–452
processamento do linfócito B na, 459, 466
resposta da, para inflamação, 453, 454, 454f
Medula suprarrenal. *Ver também* Epinefrina (adrenalina); Norepinefrina (noradrenalina).
anatomia da, 969, 969f
choque hipovolêmico e, 291
exercício e, utilização do tecido adiposo na, 868
fibras nervosas simpáticas e, 772
função da, 778
duração na ação na, 774, 778
receptores e, 775
secreção basal na, 779
sistema vasoconstritor simpático e, 216
Megacariócitos, 447, 448, 475
Megacolo, 844
Megaesôfago, 841
Meiose
no ovário, 1059
nos testículos, 1026, 1026f
Melanina
da pele, 983
da retina, 645–647
doença de Addison e, 983
Melatonina, secreção da glândula pineal, 1039
Membrana alveolar, 5. *Ver também* Membrana respiratória.
Membrana basal, dos capilares, 187, 188f
Membrana basilar, da cóclea, 672–673, 672f, 673f
células ciliadas e, 675
frequência do som e, 676
intensidade do som e, 676
propagação da onda ao longo da, 673, 673f, 674f
Membrana celular, 11, 11*f*, 12–13, 14f, 45, 46*f*
colesterol na, 12, 13, 870
difusão pela. *Ver* Difusão pela membrana celular.
fosfolipídios na, 869, 870
reposição da, 22
toxicidade do oxigênio para, 563
Membrana de Reissner, 672–673, 672f
Membrana do tímpano, 671–672, 671f
lesão da, 680
Membrana nuclear, 11, 11*f*, 12, 18, 17*f*
Membrana olfatória, 686–687, 687f, 690
Membrana periodontal, 1021
Membrana plasmática
da célula. *Ver* Membrana celular.
fibra do músculo esquelético, 73
Membrana pré-sináptica, canais de cálcio na, 576
memória e, 746, 745f, 747
Membrana pulmonar. *Ver* Membrana respiratória.
Membrana respiratória, 513–514, 514f
capacidade de difusão da, 515–516
em alta altitude, 555
difusão de gases pela, 509, 510, 511, 513–516, 516f
prejudicada, hipóxia causada por, 546, 547, 548f, 548
Membrana tectorial, 674f, 675, 675f
Membrana vestibular, 672–673
Memória, 573, 745–746
área de Wernicke e, 739
classificação da, 745–746
curto prazo, 745, 746
consolidação da, 747–748
doença de Alzheimer e, 767–768
hipocampo e, 748, 758
intermediária de longo prazo, 745, 746–747
longo prazo, 745, 747
tálamo e, 750
recompensa e punição e, 757
trabalho, 742, 745
Memória de habilidade, 745–746
Memória de trabalho, 742, 745
Memória declarativa, 745
Menarca, 1042, 1052–1053
Meningite, cefaleia da, 626
Menopausa, 1041, 1053f, 1053
osteoporose secundária à, 1020, 1048
Mensageiros químicos, 927
Menstruação, 1049
leucorreia durante, 1049
prevenida pela gonadotropina coriônica humana, 1063, 1064
Mergulho de saturação, 565
Mergulho marítimo profundo, 561–566
com aparelho SCUBA, 565, 566f
descompressão após, 563–565
pressão parcial alta na, 561–565
de dióxido de carbono, 563
de nitrogênio, 561
de oxigênio, 523, 561–563, 562f
profundidade
pressão *vs.*, 561, 562f
volume do gás *vs.*, 561
Mergulho SCUBA, 565, 566f
Meromiosina, 74f
Mesencéfalo
função motora e, 707f, 711
substância reticular do, 749
Metabolismo
definição de, 908
do músculo cardíaco, 260
fluxo sanguíneo cerebral e, 785
Metabolismo anaeróbico, necessidade do cérebro e, 791
Metabolismo oxidativo. *Ver também* Energia anaeróbica.
em alta altitude, 555
hipóxia causada por defeitos no, 547
no músculo esquelético, 80, 81
para exercício, 1091, 1091f, 1092t
Metacolina, 90
Metáfase, 38*f*, 39
Metano, no intestino grosso, 846
Metarodopsina, 647–648, 647f, 649, 650
Metarteríolas, 187, 188f
inervação simpática das, 213
no controle local do fluxo sanguíneo, 203, 203f
vasomotilidade das, 188–189, 203
Metencéfalo, controle motor e, 733
Metilmercaptana, 688
Metilprednisona, 970, 972t
Método auscultatório, para aferição da pressão sanguínea, 180–181, 181f
Método de diluição do hélio, 494
Método de diluição indicador, 254, 254f, 305–308, 307f, 308t
Método de fixação de placas (*patch-clamp*), 48,
Método isogravimétrico, para aferição da pressão capilar, 192, 192f
Método rítmico de contracepção, 1055
Métodos de depuração (*clearance*) renal, 358–362, 359t, 360f, 361f, 362t
Métodos de depuração, renal 358–362, 359t, 360f, 361f, 362t
Metoxamina, como fármaco simpatomimético, 781
Miastenia gravis, 90–91, 466
Micção, 324
anormalidades da, 328
Micelas, 827, 828, 834, 835, 839
Microcirculação, 187–188, 188f. *Ver também* Capilares.
Microcítica, anemia hipocrômica, 439f, 444
Micróglia, 452
Microgravidade, 559–560
MicroRNA (miRNA), 31, 32–33, 33*f*
Microtúbulos, 11, 17, 18, 17*f*
do aparelho mitótico, 18, 39
do flagelo, 1027, 1027f
dos cílios, 25
Microvilosidades
do botão gustativo, 684, 685f
do epitélio intestinal, 832, 833, 836, 836f
glúten e, 843
Midríase, 669
Mieloblastos, 447–448, 448f
Mineral(is), 901–902. *Ver também* minerais específicos.
conteúdo corporal de, 901t
necessidades diárias de, 901t
Mineralocorticoides, 969. *Ver também* Aldosterona.
deficiência de, 972, 983
propriedades dos, 970–972, 972t
síntese de, 969–970
Miofibrilas, do músculo esquelético, 73, 74f, 75f, 76f
túbulos T e, 91, 92f, 93

Mioglobina 81, 1094
Miopia, 636–637, 636f, 637f
Miose, 669
miRNA. *Ver* MicroRNA (miRNA).
Miosina
como enzima degradadora ATP, 905
de plaquetas, 475, 478
depressões revestidas (*coated pits*) e, 18–19, 19f
do músculo cardíaco, 107, 109
mecanismo de Frank-Starling e, 116
volume ventricular e, 115
do músculo esquelético
características estruturais do, 73, 74f, 75f, 76–77, 76f
hipertrofia e, 84
mecanismo de contração e, 76, 76f, 77–78, 78f
tensão muscular e, 79, 80f
do músculo liso, 96–98, 96f
na mitose, 39
no movimento amebóide, 24
Miosina fosfatase, 98, 98f
Mistura venosa, 520, 520f
Mitocôndria, 13f, 16, 16*f*, 22–24, 23f
alta altitude e, 555
cálcio permutável na, 1018
ciclo do ácido cítrico na, 855
de plaquetas 475, 478
do espermatozóide, 1027, 1027f
do músculo esquelético, 75, 75f
em fibras rápidas *vs.* lentas, 81
dos fotorreceptores, 645, 646f
dos terminais pré-sinápticos, 575, 575f
fosforilação oxidativa na, 856–857, 857f
hormônios tireoidianos e, 959–960
metabolismo do ácido graxo na, 864–865
transporte de ácido graxo na, 864
Mitose, 17, 37,39, 38*f*
prevenção de, com colchicina, 39
Mixedema, 965–966, 966f
Modalidade da sensação, 589
Modíolo, 673, 674–675, 675f
Moléculas de adesão
na ativação da célula T, 464, 464f
na inflamação 452, 453f
Monoamina oxidase, das terminações nervosas adrenérgicas, 774
Monócitos, 447, 447t, 448, 449
aterosclerose e, 870–871, 871f
diapedese por 449
na inflamação, 453
produção aumentada de, 453, 454, 454f
Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). *Ver também* Adenilil ciclase.
ACTH e, 981
aldosterona e, 975
ativação da fosforilase e, 36, 854
atividade hormonal e, 936–937, 936t, 936f
canais de cloreto e, 838
como segundo mensageiro, 934
glucagon e, 997
hormônio antidiurético e, 952
hormônio do crescimento e, 948
hormônio tireoidiano e, 962
hormônios gonadotrópicos e, 1035, 1042–1043
memória e, 746–747
no cílio olfatório, 687, 687f
no músculo liso, 101
no neurônio pós-sináptico, 578, 577f
paratormônio e, 1015–1015
receptores adrenérgicos e, colinérgicos e, 775
secreção hormonal e, 928
Monofosfato de guanosina cíclico (cGMP)
canais de sódio do fotorreceptor e, 648–649, 649f, 649–650
ereção peniana e, 1030–1031
fosfodiesterase-5, inibidores e, 207, 1039
no músculo liso, 101
no neurônio pós-sináptico, 578, 577f
óxido nítrico e, 205, 207
Monoglicerídios, 833f, 834, 834f
absorção de, 839
sais biliares e, 827, 834
re-síntese de triglicerídeos a partir de, 839, 861
Monossacarídeos, 831, 832
absorção de, 838
células hepáticas, 852, 852f
Monóxido de carbono
capacidade de difusão para 516, 516f
combinação da hemoglobina com, 526–526, 525f
Morfina, depressão respiratória causada por, 539
Morte celular, apoptótica, 40
Mórula, 1064–1065
Motilidade gastrointestinal
controle hormonal da, 799–801, 800t
deglutição e, 805–807, 806f
do colo, 812–814, 812f, 814f. *Ver também* Defecação.
do estômago
função mista da, 807, 808
peristalsia na, 808, 809
do intestino delgado 810–812, 811f, 812f
fibras nervosas sensoriais e, 799
hormônios tireoidianos e, 961
influências autônomas na, 777
movimentos na. *Ver* Movimentos gastrointestinais mistos; Peristalsia; Movimentos propulsivos.
propriedades musculares e. *Ver* Músculo liso gastrointestinal.
reflexos que afetam, 799
sistema nervoso entérico e. *Ver* Plexo mientérico.
tônus parassimpático e, 779
Motilina, 801, 800t
peristalsia do intestino delgado e, 811
Motivação, 734. *Ver também* Sistema límbico; Centros de punição; Centros de recompensa.
Movimento amebóide, 24–25, 24f, 449
Movimento circular, 159–160, 159f, 163
após infarto miocárdico, 264
Movimento de caminhada, 703
Movimento de perseguição/caça, 665
Movimento peristáltico, 811
Movimentos balísticos, controle cerebelar dos, 726
Movimentos em massa, no colo, 812–813
Movimentos mistos, gastrointestinal, 801
do colo, 812
do intestino delgado, 810–811, 811f
Movimentos oculares, 663
aparelho vestibular e, 715
controle muscular dos, 663–664, 664f
vias neurais para, 664, 664f
movimentos de fixação, 664–666, 666f, 716
voluntários, córtex pré-motor e, 707
Movimentos opticocinéticos, 665
Movimentos pendulares, 725–726
Movimentos propulsivos. *Ver também* Peristalsia.
do colo, 812–813
do intestino delgado, 811
Mucina, salivar, 817
Muco
trato gastrointestinal, 815, 817
na saliva, 816f, 817, 818
nas passagens aéreas respiratórias, 497
no estômago, 819, 820, 821, 822, 841–842
no intestino delgado, 828
no intestino grosso, 829
Mucopolissacarídeos, nos túbulos T cardíacos, 109
Mucosa muscular, contrações da, 811
Músculo branco, 81
Músculo cardíaco, 107–110
acoplamento de excitação-contração no, 109–110, 110f
camadas em espirais de, 124
como sincício, 107–108, 108f
contração do
duração da, 110
eficiência da, 116
energia química para, 116
controle do fluxo sanguíneo coronário e, 259
força contrátil do
estimulação simpática do, 118, 126, 215, 243
estimulação vagal e, 118, 215
exercício e, 257
hormônios tireoidianos e, 961
temperatura corporal e, 119
hipertrofia do, 286. *Ver também* Hipertrofia cardíaca.
histologia do, 107, 108f
infartado, 262–263
lesões relacionadas ao choque, 293–295
mecanismo de Frank-Starling e, 116, 118
metabolismo do, 260
organização da artéria coronária no, 259, 259f
período refratário do, 109, 109f
potenciais de ação no. *Ver* Potencial(is) de ação, cardíaco.
registro dos potenciais elétricos do, 132, 132f
três tipos de, 107
velocidade do condução do sinal no, 109
nos átrios, 123
pelas fibras de Purkinje, 123
*vs.* músculo esquelético, 108–110
Músculo ciliar
controle do, 635, 668, 776t, 777
inervação do, 668
Músculo detrusor, 324–327, 326f, 327
fibras parassimpáticas para, 326
reflexo de micção e, 327
Músculo esquelético, 73–85. *Ver também* Funções motoras; Junção neuromuscular.
acoplamento de excitação-contração no, 91, 93, 92f, 93f
atrofia de, 84, 85
coativação agonista-antagonista do, 84
circuitos neuronais e, 597
comprimento do
*vs.* força, 79, 80f
remodelamento do, 85
contração isométrica *vs.* isotônica, 81, 81f
contratura do, 85
controle do sistema nervoso central do, 571–572, 572f
débito de trabalho, 80
desnervação de, 85
difusão de ácido graxo no, 862
diminuição da massa, débito cardíaco e, 246
efeito escada, 83
eficiência do, 80–81
em atletas. *Ver* Fisiologia do esporte
explosão extrema na atividade das, 906–907
fadiga no, 83–84
fibras rápidas e lentas no, 81, 1094, 1095t
fluxo sanguíneo em, 201, 202t, 255

circulação corporal total e, 256–257
controle do, 201, 205, 207–207, 209, 255–256
durante contrações rítmicas, 255, 256f, 1096f
durante exercício, 1096, 1096f, 1097t
fonte de energia para 75, 76, 77, 78, 80–81
em atletas 1090, 1091f, 1092t, 1092t, 1093, 1093f
força do
*vs.* velocidade, 79, 80f
*vs.* velocidade de contração, 79–80, 80f
glicogênio no, 80, 83–84, 853, 989
durante exercício, 1090, 1090t, 1093
recuperação do, 1092, 1093f
glicose no, insulina e, 989–990, 995f
hiperplasia do, 85
hipertrofia do, 84–85
treinamento com exercício e, 1093–1094
hormônios tireoidianos e, 961
inervação do, 83, 87
insulina e, 989–990, 995f
mecanismo de contração do, 76–80, 76f, 77f, 78f
etapas seqüenciais de, 75–76
músculo esquelético.
músculos em
no controle da pressão arterial, 222
organização estrutural do, 73–75, 74f, 75f
poros capilares no, permeabilidade de, 189, 190t
potência máxima do, 83
potenciais de ação no. *Ver* Potencial de ação(s)
receptores sensitivos no. *Ver* Órgão tendinosos de Golgi; Fusos musculares.
remodelamento do, para função de combinação, 84–85
respiratório, 489, 490f
dispneia associada à, 548
sistema vasodilator simpático e, 216
sistemas de alavanca usando, 84, 83f
somação no, 83, 83f
tensão desenvolvida no, 79, 80f
testosterona e, 879–880, 1034
tetanização no, 83, 83f
tipos funcionais diferentes de, 81, 81f, 84
tônus do, 83
unidades motoras do, 83
após poliomielite, 85
velocidade de contração *vs.* carga no, 79–80, 80f
*vs.* músculo cardíaco, 108–110
*vs.* músculo liso, 95, 96–97, 98
Músculo estapédio, 672
Músculo estriado. *Ver também* Músculo esquelético.
estrutura da bando do, 73
músculo cardíaco como, 107
Músculo liso gastrointestinal
atividade elétrica do, 795–797, 796f
como sincício, 795
contração tônica do, 797
estrutura da parede e, 795, 796f
sistema nervoso simpático e, 799
Músculo liso unitário (visceral), 95, 95f, 98f
potenciais de ação no, 99, 100
espontâneo, 100f, 100
excitado pelo estiramento, 100
número de fibras o, 100
Músculo liso, 95–102
contração sem potenciais de ação, 100, 101
da traqueia, brônquio e bronquíolos, 496–497
das metarteríolas 187, 203
de vasos linfáticos, 198
do esfíncter precapilar, 187, 203
do intestino, excitação induzida por estiramento, 100
efeitos hormonais, 101
estresse-relaxamento do, 97
reverso, 97
fatores estimulatórios para 98, 101
força máxima de contração, 97
gasto de energia, 97
inervação autônoma e, controle do, 98–99, 98f
junção neuromuscular do, 98–99, 98f
mecanismo contrátil do, 96–97, 96f
íons cálcio e, 97–98, 98f, 101–102
mecanismo de ajuste, 97, 98
multiunidade, 95, 95f, 99, 100
ondas de marcapasso, 100
organização estrutural do, 95, 95f, 96, 96f
período latente do, 101–102
peristalsia no, 801
potenciais de ação no. *Ver* Potencial(is) de ação do músculo liso.
potencial de membrana de repouso do, 99
potencial juncional do, 100
ritmo da onda lenta do, 100f, 100
tipos de, 95, 95f. *Ver também* tipos específicos.
vascular. *Ver também* Controle do fluxo sanguíneo.
autoregulação do fluxo sanguíneo e, 204–205
fatores locais que controlam, 101
óxido nítrico e, 205, 206f
tônus intrínseco, 779
*vs.* músculo esquelético, 95, 96–97, 98
Músculo liso visceral, 95. *Ver também* Músculo liso unitário (visceral).
Músculo tensor do tímpano, 671, 672
Músculo vermelho, 81
Músculo. *Ver* Músculo cardíaco; Músculo esquelético; Músculo liso.
Músculos abdominais
espasmo dos, na peritonite, 704
na expiração, 489, 490f
no trabalho de parto, 1069
Músculos agonista e antagonistas, 84
circuitos neuronais e, 597
Músculos papilares, 113, 113f
Músculos piloeretores, fibras nervosas para, 771–772, 772f, 773
Músculos respiratórios, 489, 490f
Mutações 38
câncer causado por, 41

**N**

NAD⁺. *Ver* Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺).
Nanismo, 948–950
Narcose do nitrogênio, 561, 565
Nariz, 498
NASH (esteato-hepatite não alcoólica), 882
Natriurese por pressão, 225, 227, 228, 337, 356, 392–393, 391f
angiotensina II e, 395, 395f
excesso de secreção de aldosterona e, 396, 973
hormônio antidiurético e, 396–397
obesidade e, 237–238
Náusea, 846
Necrose
celular, 40
no choque hipovolêmico, 293–295, 294f
Necrose tubular aguda, 422–423
Nefrite intersticial, 425
Néfron(s), 323–324, 324f, 326f. *Ver também* Túbulo distal; Alça de Henle; Túbulo proximal.
perda relacionada à idade, 425
transporte e, propriedades de permeabilidade dos, 367t
Néfrons corticais, 324, 326f
Néfrons justaglomerulares, 324, 326f
mecanismo contra-corrente e, 324, 326f, 366
Nefropatia de alteração mínima, 331–332, 426
Nefrosclerose, 425
benigna, 425
maligna, 425
Neocórtex, 753
Neonato. *Ver também* Infante.
circulação do
ajustes no, 1078–1079
problemas especiais no, 1080, 1080f
função hepática no, 1081
função renal no, 1080
icterícia no, 1080, 1080f
imunidade no, 1081–1082
nutrição do, 1079, 1081, 1082
perda de peso no, 1079
problemas funcionais especiais na, 1079–1082
regulação da temperatura no, 919, 1081, 1082f
prematuridade, 1082
respiração no, 1077–1078, 1078f, 1080, 1082
Neostigmina, 90
para *miastenia gravis*, 90–91
Nervo coclear, 672f, 674–675, 674f, 676
Nervo glossofaríngeo
barorreceptores carotídeos e, 217, 218f
corpo carotídeo e, 534f, 536
deglutição e, 806f, 807
no controle circulatório, 215
sinais gustativos e, 685, 686f
Nervo olfatório, 687
Nervo pudendo
esfíncter anal externo e, 813
esfíncter externo da bexiga urinária e, 325, 326f, 328
Nervo trigêmeo, núcleo sensitivo do, 606
Nervo vago
barorreceptores aórticos e, 217
broncoconstrição e, 497
controle respiratório e, 532
corpos da aorta e, 534f, 536
deglutição e, 806f, 807
efeitos cardíacos do
bloqueio atrioventricular como, 154
bradicardia como, 154
esvaziamento da vesícula biliar e, 827
fibras parassimpáticas no, 772, 773f
fluxo sanguíneo coronário e, 259
glândulas mucosas duodenais e, 828
inervação gastrointestinal por 798–799
reflexos e, 799
ingestão de alimentos e, 890f, 893
na síncope vasovagal, 216
pressão arterial e, 218, 778
regulação cardíaca pelo, 118, 117f, 125–126, 213, 214f
centro vasomotor e, 215, 220
estiramento atrial e, 220–221
sinais sensitivos e, 215
regulação gastrointestinal pelo
esvaziamento do estômago e, 809
secreções gástricas e, 821, 822, 822f
pepsinogênio no, 821
úlceras e, 843
secreções pancreáticas e, 824
sinais gustativos e, 685
Nervo vestibular, 714, 716, 717f
Nervos de Hering
barorreceptores e, 217–218, 218f
quimiorreceptores e, 220

Nervos espinais
canais simpáticos e, 771, 772f
dermátomos associados aos, 614, 615f
fibras parassimpáticas e, 772–773, 773f
função motora esquelética e. *Ver* Neurônios motores, anterior.
Nervos ópticos, 659, 659f
destruição dos,663
retina periférica *vs.* central e, 656
Nervos pélvicos
bexiga urinária e, 325, 327
fibras parassimpáticas nos, 773
para intestino, 799, 829
reflexo de defecação e, 813, 814f
Nervos tampões, a partir dos barorreceptores, 219
Neuralgia do trigêmeo, 624
Neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*), 624
Neuralgia glossofaríngea, 624
Neurofisinas, 951
Neuro-hipófise. *Ver* Glândula pituitária (hipófise anterior), posterior.
Neurônio(s). *Ver também* Axônio; Dendritos; Soma do neurônio; Sinapses.
descarga continuada, 599
estado excitatório do, 585–586, 585f
estado inibitório do, 585–586
excitação do, 581–584, 581f, 582f, 584f. *Ver também* Potencial(is) de ação, neuronal.
efeitos dos fármacos nos, 586
funções dos dendritos nos, 584–585, 585f
velocidade de transmissão e, 585–586, 585f
facilitação do, 573, 584
inibição do, 582f, 583–584
metabolismo do, 791
potencial de membrana de repouso do soma, 581, 581f
sistema nervoso central, 571, 572f
variações morfológicas no, 575
motor. *Ver* Neurônios motores, anterior.
velocidade de transmissão, para diferentes tipos de neurônios, 585–586, 585f
Neurônio pós-sináptico, 574, 576–578. *Ver também* Neurotransmissores.
receptores excitatórios de, 575, 578
receptores inibitórios de, 575, 578
segundo mensageiros nos, 576–578, 577f
Neurônio pós-sináptico; Potencial pós-sináptico; Terminal pré-sinápticos.
anatomia fisiológica do, 575–578, 575f
anormalidades ácido-básicas e, 586
condução de uma via, 574, 575
efeitos dos fármacos, 586
facilitação do, 573
fadiga, 586
efeito estabilizador do, 600, 599f
no circuito reverberatório, 598
função no processamento da informação, 573
hipóxia e, 586
memória e, 745, 746, 745f
longo prazo, 747
tipos de, 574–575
Neurônio pré-sináptico, 574
Neurônios espelhados, 706
Neurônios gigantocelulares, 751, 751f
Neurônios magnocelulares, 375, 942
Neurônios motores anteriores. *Ver* Neurônios anteriores motores.
Neurônios motores, anterior, 575, 575f, 581, 693, 693f. *Ver também* Reflexos da medula espinal.
alfa, 693, 694, 694f, 697
células de Renshaw e, 694
gama, 693, 694, 694f, 695, 695f, 696, 697, 698
inibição de, órgão tendinoso de Golgi e, 700
trato corticospinal e, 707, 710, 710f
trato reticulospinal pontino e, 711–712
trato rubrospinal e, 709, 710, 710f
vias convergentes em, 710, 710f
Neurônios pós-ganglionares, autônomos
fármacos que bloqueiam, 782
fármacos que estimulam, 782
parassimpático, 773
sistema nervoso entérico e, 799
receptores muscarínicos dos, 775
simpático, 771–772, 772f
medula suprarrenal e, 772
trato gastrointestinal e, 799
transmissores do, 773, 774
Neurônios pré-ganglionares,
como neurônios colinérgicos, 773
parassimpáticos, 773
simpáticos, 771, 772f
Neurônios pró-opiomelanocortina, 891, 892, 891f, 894, 982–983
obesidade e, 911
Neurônios sensíveis ao calor, 917
Neurônios sensíveis ao frio, 917
Neuropeptídio Y, 891, 892, 891f, 894, 896
Neuropeptídios, 578, 579t, 580–581
Neurotransmissores, 574, 575, 578–581, 579t, 927
controle neuro-hormonal da atividade cerebral por, 750–751, 751f
dos neurônios retinais, 654
liberação do terminal pré-sináptico, 576
no hipotálamo, alimentação e, 891f, 892t
no sistema nervoso entérico 798–799
nos gânglios da base, 731–732, 731f
Neutrofilia, 452–453
Neutrófilos, 447, 447t, 448f
diapedese por, 448f, 449, 452, 453f
na infecção, 449–450
na inflamação 452–454, 453f
no leite, 1073
opsonização e, 463
quimiotaxia por, 464
Niacina, 898–900
Nicotina, 90
Nicotinamida adenina dinucleotídeo ($NAD^+$), 855, 856
formação de ácido lático e, 859
glicocorticoides e, 976
na desaminação, 878
na oxidação de ácido graxo, 865f, 865
necessidade de niacina e, 898–900
Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato ($NADP^+$)
na síntese de ácido graxo, 865, 867f
necessidade de niacina e, 898–900
via da pentose fosfato e, 859f, 860
Nistagmo, cerebelar, 728
Nitratos, para angina pectoris, 207, 265
Nitrogênio
dissolvido nos líquido corporais, 563, 564t. *Ver também* Doença da descompressão.
excreção de, 889
pressão parcial alta, 561
Nitrogênio não proteico
difusão placentária de 1063
insuficiência renal crônica e, 428
Nível cortical do sistema nervoso, 573–574
Nível da medula espinal, 573
Nível subcortical do sistema nervoso, 573
Nó atrioventricular (A-V), 121, 122f, 123, 123f
como marcapasso ectópico, 125
contrações prematuras originadas no, 156, 156f
efeitos parassimpáticos no, 125–126
bloqueio de condução pelo, 154
efeitos simpáticos no, 126
inflamação do, 154
isquemia do, 154
ritmicidade intrínseca do, 125
Nó sinoatrial, 121–122, 122f
como marcapasso, 124–125
estimulação parassimpática e, 125, 126
estimulação simpática e, 126
estiramento atrial e, 241–242
potenciais de ação no, 121–122, 122f
Nó sinusal. *Ver* Nó sinoatrial.
Nociceptores. *Ver* Receptores de dor.
Nodos de Ranvier 69, 70f, 70, 71f
Nomeação de objetos, área cortical para, 737f, 738
Nomograma ácido-básico, 417–418, 416f
Norepinefrina (noradrenalina)
como fármacos simpatomiméticos, 781
como neurotransmissor do músculo liso 99, 100, 101
como transmissor do sistema nervoso central, 580
como vasoconstritor, 209, 215, 215f, 216
no músculo esquelético, 256
das terminações nervosas adrenérgicas, 773–774
depressão e, 766–767
efeitos cardíacos do, 126
estrutura molecular da, 773
fármacos/drogas que bloqueiam a liberação de, 782
fármacos/drogas que bloqueiam a síntese de, 782
fármacos/drogas que causam liberação de, 782
fluxo sanguíneo coronário e, 259, 260
glândulas sudoríferas e, 916
mobilização de ácido graxo causada por, 868
músculo liso gastrointestinal e, 797, 798, 799
nos gânglios da base, 731–732, 731f
para choque, 298
receptores adrenérgicos e, 775
secreção medular suprarrenal de, 778, 931, 969
nível basal, 779
síntese de, 774, 931
taxa de filtração glomerular e, 337
taxa metabólica e, 913
termogênese e, 919
Núcleo, 11, 11*f*, 18, 17*f*
evolução do, 18
Núcleo accumbens, doença de Parkinson e, 732
Núcleo ambíguo, 532
Núcleo arqueado
hormônio liberador de gonadotropina e, 1051
ingestão de alimentos e, 891–892, 891f, 892t
leptina e, 894
Núcleo caudado, 708, 729, 729f, 730, 730f
doença de Huntington e, 733
doença de Parkinson e, 732
neurotransmissores no, 731–732, 731f
sistema dopamina e, 751, 751f
Núcleo cerebelar profundo, 721–722, 722f, 723, 726
lesões do, 728
Núcleo coclear, 677, 677f
Núcleo da rafe
sistema de serotonina e, 751, 751f
sono e, 762
Núcleo de Edinger-Westphal, 667, 667f, 669
Núcleo de Interfase, 18, 17*f*
Núcleo dentado, 721, 722, 722f, 726
lesões do, 728

Núcleo do trato solitário. *Ver também* Trato solitário.
gasto de energia e, 891
respiração e, 531
sono e, 762
Núcleo dorsal do corpo geniculado lateral, 659–660, 659f
Núcleo fastigial, 721, 722, 722f
lesões do, 728
Núcleo geniculado medial, 677, 677f, 678
Núcleo geniculado ventral lateral, 659
Núcleo intercalado, 721, 722, 725
lesões do, 728
Núcleo magno da rafe, 620–621, 621f
Núcleo olivar inferior, 708, 721
Núcleo olivar superior, 677, 677f, 679–680
Núcleo parabraquial, 532
Núcleo paraventricular
hormônios hipofisários e, 942, 951, 951f, 952, 953
ingestão de alimentos e, 891, 894
Núcleo periventricular, 620–621, 621f
Núcleo pré-tectal, fibras visuais para, 659
Núcleo reticular, 711–712, 711f, 716
ondas alfa e, 764
sistema límbico e, 753
Núcleo reticular medular, 711, 711f, 712
rigidez descerebrada e, 712
Núcleo reticular pontino, 711–712, 711f
Núcleo retroambíguo, 532
Núcleo salivatório inferior, 686
Núcleo salivatório superior, 686
Núcleo supra-óptico, hormônios pituitários e, 942, 951, 951f, 952, 953
Núcleo supraquiasmático, fibras visuais para, 659
Núcleo ventral póstero-medial do tálamo 685–686, 686f
Núcleo vermelho, 708–709, 709f, 717f
gânglios da base e, 729f
neurônios dinâmicos no, 710
via aferente cerebelar a partir do, 725, 726f
via aferente cerebelar para, 722, 725
Núcleo vestibular, 711f, 712, 716, 717f
fibras motoras para o, 708
via aferente cerebelar para, 721, 722
vômito e, 846
Nucléolo(s), 13f, 18, 17*f*, 32
Nucleotídeos
desoxirribose, 27–29, 28*f*, 29*f*
ribose, 29*f*, 29
Número de Reynolds, 171–172

## O

Obesidade, 895–896
armazenamento de gordura na, 868–869
ativação simpática na, 911
desvio do eixo esquerdo na, 143
diabetes tipo II e, 1000, 1001
doença da artéria coronária e, 872
doença renal em estágio associada à, 424
excesso de cortisol causando, 977
fatores genéticos, 896
leptina e, 894, 896
nos roedores, 869, 892
sistema melanocortina e, 891–892, 896
hipertensão e, 237–238
tratamento da, 896
Obstrução das vias aéreas
apneia do sono causada por, 540
atelectasia secundária à, 545, 545f
fluxo expiratório máximo e, 542–543, 542f
no enfisema, 543, 544
volume expiratório forçado em 1 segundo e, 543, 543f
Obstrução do trato urinário
infecção secundária à, 425–426
insuficiência renal aguda na, 421, 423
Obstrução gastrointestinal, 846, 846f
perda plasmática na, 296
Obstrução intestinal, perda plasmática na, 296. *Ver também* Obstrução gastrointestinal.
Ocitocina, 941, 952–953
contração uterina e, 1068, 1069
copulação e, 1054
estrutura química da, 951
fertilização e, 1059
hipotálamo e, 755, 951
lactação e, 755, 952–953, 1072–1073
trabalho de parto e, 952
Oclusão, dos dentes, 1020
Oddi, esfíncter de, 822–823, 826f, 827
Odontoblastos 1021
Oftalmoscópio, 640–641, 640f
Olfação. *Ver também* Olfato.
amígdala e, 758
hipocampo e, 758
Olho reduzido, 634
Olhos. *Ver também* entradas com Visual.
acomodação dos, 635, 635f
controle autônomo dos, 668, 777
reação pupilar, 669
cefaleia associada aos, 626
controle autônomo dos, 668, 667f, 776t, 777
diâmetro pupilar dos, 635–636, 636f
adaptação ao escuro pelos, 651
controle autônomo dos, 669
exame oftalmoscópico dos, 640–641, 640f
foco dos. *Ver* Acomodação.
lentes. *Ver* Cristalino, do olho.
manutenção do equilíbrio e, 716
ópticos dos, 634–640
acomodação no, 635, 635f
acuidade visual no, 639–640, 638f
analogia com uma câmera, 634, 634f
diâmetro pupilar no, 635–636, 636f
erros refratários no, 636–639, 636f, 637f, 638f
profundidade de percepção no, 640, 640f, 666
profundidade do foco no, 636, 636f
protruídos, no hipertireoidismo, 964, 965f
sistema de líquidos do, 641–642, 641f, 642f
Oligúria, 421
Oliva
gânglios da base e, 729f
cerebelo e, 721, 722, 722f, 724, 725
Oncogenes, 40, 41
Onda lentas, do músculo liso gastrointestinal, 795–796, 796f, 797
no estômago, 808
no intestino delgado, 811
Onda P, 129, 129f
análise vetorial da, 141f
ciclo cardíaco e, 111, 111f
contração atrial e, 130
voltagem normal da, 131
Onda Q, 129, 129f, 141
após infarto do miocárdio, 150, 150f
Onda R, 129, 129f, 141
Onda S, 129, 129f, 141
análise vetorial da, 141–142, 141f
Onda T, 129, 129f, 130–131
análise vetorial da, 141, 141f
anormalidades na, 150–151, 151f
atrial, 130, 141–142, 141f
ciclo cardíaco e, 111, 111f
potencial de ação monofásico e, 130, 130f
voltagem normal da, 131
Ondas alfa, 764f, 764–765, 765f, 766f
Ondas beta, 764f, 764–765, 765f, 766f
Ondas cerebrais. *Ver* Eletroencefalograma (EEG).
Ondas constritoras, gástricas, 808
Ondas de despolarização, 129–131, 130f. *Ver também* Onda P; Complexo QRS.
condução lenta de, onda T e, 151
fluxo corrente no peito e, 132, 132f
l-Deprenil, 732
Ondas de Mayer, 222–223
Ondas de micção, 327, 327f
Ondas de repolarização, 129–131, 130f. *Ver também* Onda T.
síndromes do QT longo e, 157, 158f
Ondas delta, 764f, 764–765, 766f
Ondas do marca-passo, do músculo liso, 100
Ondas mistas, gástricas, 808
Ondas peristálticas, no intestino delgado, 811
Ondas respiratórias, 222
Ondas teta, 764f, 764–765, 766f
Ondas vasomotoras, 222–223, 222f
Oócito
primário, 1041, 1059
secundário, 1059
Opsinas, 650
Opsonização, 19, 449
fagocitose e, 463, 463f
Óptica
ocular, 634–640
princípios físicos da, 631–634
Órgão de Corti (órgão espiral), 672–673, 672f, 674–676, 674f, 675f
lesão do, 680
vias retrógradas no, 679–680
Órgão vascular, 952
Órgãos sexuais femininos, 1041, 1041f, 1042f
na gravidez, 1065–1066
Órgãos sexuais masculinos, 1025, 1025f
Órgãos tendinosos de Golgi, 590f, 695, 700, 699f
*feedback* para córtex motor, 710
fibras nervosas a partir do, 594, 694f
vias aferentes cerebelares, 700
Orgasmo
feminino, 1054
masculino, 1031
Orientação da cabeça, máculas e, 712–714
Orlistat, 896
Orquite por caxumba, 1029
Osciloscópio, para registro do potencial de membrana, 72, 72f
Osmol, 308–309
Osmolalidade, 51, 309
do conteúdo do estômago, 809, 810
Osmolaridade do líquido extracelular. *Ver também* Plasma, osmolaridade do.
distribuição de potássio e, 382
em estados anormais, 311–313, 311f, 312t
glicose e, 999
regulação da, 363, 374
angiotensina II e, aldosterona na, 378–379, 378f
pela sede, 376–379, 377t, 378f
pelo sistema osmorreceptor-ADH, 363, 374–376, 374f, 375f, 376f, 377–378, 379, 952
Osmolaridade, 51, 309. *Ver também* Osmolaridade do líquido extracelular.
dos líquidos do corpo, 306t, 309
plasma, 306t, 309
estimado pela concentração de sódio, 313, 374
Osmose, 50, 51*f*, 308
bomba de sódio e potássio e, 53
reabsorção renal e, 342, 346
transporte ativo combinado à, 56–56, 55*f*, 56f
Osso, 1007–1011. *Ver também* Fraturas.
calcificação do, 1008
vitamina D e, 1012
deposição e, absorção de, 1009–1011, 1009f

efeitos estrogênicos no, 1048
estrutura do, 1009–1011, 1010f
força do, 1008, 1011
fosfato no líquido extracelular e, 1008
hidroxiapatita no, 1007, 1008
hormônio do crescimento e, 946
somatomedinas e, 946–948
hormônios tireoidianos e, 960
no cretinismo, 966
matriz orgânica do, 1007
mecanismos de crescimento do, 946
no feto, 1076
paratormônio e, 1014–1015
raquitismo e, 1019
sais do, 1007–1008
substâncias radioativas no, 1007–1008
testosterona e, 1034
troca do cálcio com, 1008, 1018
na gravidez, 1065
vitamina D e, 1012
Osteíte fibrosa cística, 1019
Osteoblastos, 946, 1008, 1009–1011, 1009f
calcitonina e, 1017
do cemento, 1022
paratormônio e, 1014–1015
reparo da fratura e, 1011
Osteócitos, 1008, 1009f
paratormônio e, 1014, 1015
Osteoclastos, 946, 1009–1011, 1009f
calcitonina e, 1017
do cemento, 1022
estrogênio e, 1048
paratormônio e, 1014, 1015–1015
Osteoide, 1008
Osteólise, 1014–1015
Osteomalácia, 1020
na doença renal, 428–429, 1020
Ósteon, 1009–1011
Osteoporose, 1020
na mulher pós-menopausa, 1020, 1048
Osteoprotegerina ligante, 1009, 1015
Osteoprotegerina, 1009, 1048
Ouvido. *Ver* Audição.
Ovários
anatomia dos, 1041, 1041f, 1042f
colesterol usado pelos, 870
Ovo(s)
desenvolvimento do, 1041, 1043–1044, 1043f
entrada na tuba uterina, 1059, 1060f
fertilizado, 1059–1060, 1060f
liberação do. *Ver* Ovulação.
maduro, 1059
Ovulação, 1043f, 1044, 1044f, 1059, 1060f
infertilidade devido à insuficiência, 1055
momento da fertilização e, 1054–1055
onda pré-ovulatória e, 931, 1042f, 1051–1052
supressão do, 1055
Oxalato, como anticoagulante, 481, 484
Oxidases, dos peroxissomas, 16
Óxido nítrico
como transmissor do sistema nervoso central, 580
ereção peniana e, 1030–1031
taxa de filtração glomerular e, 337
vasodilatação por, 205–207, 206f
Óxido nítrico sintase, 205, 206f
Oxigênio
capacidade de difusão para, 515, 516f
método do monóxido de carbono, 516
coeficiente de difusão do, 511t
concentração tecidual de, fluxo sanguíneo capilar e, 188–189
controle respiratório pelo, 533, 535–537, 535f, 536f
difusão do. *Ver também* Difusão, de gases.
a partir dos alvéolos para capilares, 5, 519–520, 520f
de capilares para células, 521, 526
de capilares para líquido intersticial, 520–521, 520f
pela membrana capilar, 189, 190
difusão placentária de, 1062–1063, 1062f
energia equivalente do, 909
necessidade especial do cérebro por, 791
no controle local do fluxo sanguíneo
agudo, 202, 202f, 203
longo prazo, 207–209
músculo liso e, 101
no músculo esquelético, 255
no líquido extracelular
regulação do, 6
variação normal do, 7*t*
solubilidade lipídica do, 46
transporte de, 519–526
dos alvéolos para os capilares, 519–520, 520f
dos capilares para células teciduais, 521, 526
dos capilares para líquido tecidual, 520–521, 520f
durante exercício, 522–523
hemoglobina no, 519, 522–524, 522f, 523f, 524f
no estado dissolvido, 522, 526, 547, 561–562, 562f
no sangue, 520, 520f, 526
Oxigenoterapia (hiperbárica), 546, 547, 548f
hiperbárico, 566
na insuficiência cardíaca, com edema pulmonar agudo, 274
no infante prematuro, 1082
para choque, 298
Oxigenoterapia (hiperbárica), 566

**P**

Padrão da raiva, 757
amígdala e, 758
córtex límbico e, 758
descarga simpática no, 781
Padrões de movimento desencadeados, 729, 734
PAH. *Ver* Ácido para-amino-hipúrico (PAH).
Paladar, 683–686
adaptação do, 686
botões gustativos e, 684–685, 685f
fatores que afetam a experiência do, 683
preferência, 686
salivação e, 686, 818
sensações primárias do, 683–686
limiar para, 684, 684t
transmissão de sinal para sistema nervoso central, 685–686, 686f
Paleocórtex, 753
Pâncreas
ácinos do, 815, 822–823, 987, 987f
anatomia fisiológica do, 987, 987f
Pancreatite, 823, 843
Pan-hipopituitarismo, 948
nanismo no, 948–950
no adulto, 950
com gigantismo, 950
Papila de Vater, 822–823
bloqueio da, 843
Papiledema, 790
Parácrinas, 927
Parada cardíaca, 163
parada circulatória e, 298
Parada circulatória, 298–299
insuficiência vasomotora na, 293
Paralax, 640
Paratormônio (PTH), 1012–1017
controle da secreção de, 1015–1017, 1013f
deficiência de, 1018
excesso de
na insuficiência renal crônica, 429
primária, 1018–1019
secundária, 1019
homeostasia do cálcio e, 387–389, 388f
absorção intestinal no, 838, 1015
concentração no líquido extracelular, 1014–1017, 1013f, 1013f, 1018
reabsorção renal, 358, 1015
homeostasia do fosfato e, 389
concentração do líquido extracelular, 1014–1015, 1013f
excreção renal no, 1015
na gravidez, 1065
química do, 1014
reabsorção óssea e, 1009
resumo da, efeitos do, 1015–1017, 1013f
vitamina D e, 1012, 1011f
Parótida, 817, 832
Parto, 1067–1070, 1069f
involução do útero após, 1069–1070
Passagens respiratórias, 496–499, 497f
umidificação nas, 511, 511t
Pausa compensatória, 156
$PCO_2$. *Ver* Pressão parcial de dióxido de carbono ($PCO_2$).
Pedículos gliais, 787. *Ver também* Processos pediculares.
Pelagra, 900
Pele
colesterol na, 870
controle do fluxo sanguíneo na, 205
estrogênios e, 1048
funções homeostáticas da, 6
macrófagos teciduais na, 450
na defesa contra infecção, 457
perda de calor pela
fluxo sanguíneo e, 914, 914f
mecanismo de, 914–916, 915f
perda insensível de água pela, 303, 304t
síntese de vitamina D na, 1011
testosterona e, 1034
Pelo(s)
estrogênios e, 1048
olfatórios, 687
testosterona e, 1034
Pendrina, 956, 956f
Pensamento, 744–745
área de associação pré-frontal e, 738, 742
área de Wernicke e, 739, 743–744
comunicação doa, 742–743
elaboração do, 742
teoria holística do, 745
Pentagastrina, 822
Pepsina, 820, 833, 833f
deficiência de, 842
excesso de, 842
Pepsinogênio, 819, 820
regulação de secreção de, 821
Peptidases
de enterócitos, 829, 833
zinco nas, 902
Peptídeo beta-amiloide, na doença de Alzheimer, 768
Peptídeo C, 988, 988f
Peptídeo inibitório gástrico (GIP), 800, 800t
esvaziamento do estômago e, 810
secreção gástrica e, 822
Peptídeo insulinotrópico dependente de glicose, 800
esvaziamento do estômago e, 810
secreção gástrica e, 822
Peptídeo intestinal vasoativo
ereção peniana e, 1030–1031
secreção gástrica e, 822

Peptídeo natriurético atrial (ANP)
excreção de sódio e, 397
na insuficiência cardíaca, 273
reabsorção renal e, 358
volume sanguíneo e, 397
Peptídeo semelhante ao glucagon, apetite e, 893
Peptídeo YY, 890f, 893
Peptídil transferase, 34
Peptonas, 825, 825f, 833
Percepção de profundidade, 640, 640f, 666
Perda de água insensível, 303, 304t
perda de calor causada por, 915
Perda de calor, 914–917
água *vs.* ar, 915, 923
em temperaturas muito altas, 915
evaporação. *Ver* Perda de calor por evaporação; Sudorese.
fluxo sanguíneo para pele e, 914, 914f
mecanismos de, 914–916, 915f
respiração ofegante e, 917
sistema isolante corporal e, 914
Perda de calor por condução, 915, 915f
na água, 915
roupa e, 915–916
Perda de calor por convecção, 915, 915f
na água, 915
roupas e, 915–916
vento e, 915
Perda de calor por evaporação, 915, 915f. *Ver também* Sudorese.
controle hipotalâmico da, 918, 919f
em temperaturas muito altas, 915
pela respiração ofegante, 917
Perda de peso
anormal, 896–897
em pacientes obesos, 896
Perforinas, 465
Perilinfa,675–676
Perimétrio, 663, 663f
Período refratário
da fibra nervosa, 72
do músculo cardíaco, 109, 109f
Período refratário absoluto, 72
Período refratário relativo, da potencial de ação cardíaco, 109, 109f
Peristalsia, 801, 801f
da faringe, 806, 807
do colo, 813
do esôfago, 806f, 807
do estômago, 808
esvaziamento e, 808, 809
do intestino delgado, 811
do íleo, 811–812, 812f
do reto, 813
Peritonite
choque séptico secundário à, 296
espasmo do músculo abdominal na, 704
paralisia intestinal secundária à, 814
Peroxidases, 562–563
oxidação do iodo pelas, 956, 956f
deficiente, 965
Peróxido de hidrogênio, oxidação pelo, 16
de iodo, 956
em leucócitos, 450
$PO_2$ alveolar alta e, 562–563
Peroxissomos, 16
dos neutrófilos e macrófagos, 450
Peso corporal. *Ver também* Obesidade.
das secreções gastrointestinais 817t
de líquidos corporais, 402, 402t
definição de, 402
hipertensão e, 237
hormônios tireoidianos e, 960
sangue
controle respiratório e, 535, 534f, 537, 536f
curva de dissociação oxigênio-hemoglobina e, 523–524, 524f
distúrbios ácido-básicos e, 416, 417–418, 416f
medida do, 541–542
transporte de dióxido de carbono e, 529
sistema tampão de bicarbonato e, 404
pH. *Ver também* Regulação ácido-básica; Íons hidrogênio.
Pia máter, espaço perivascular e, 789, 789f
Pielonefrite, 425–426
Piloereção, para regulação da temperatura, 918–919
Piloro, 809
Pinocitose, 18–19, 19f
das proteínas no túbulo renal, 344
na glândula tireoide, 956f, 957
no epitélio intestinal, 836, 836f
PIP2. *Ver* Fosfatidilinositol bifosfato (PIP2).
Piridoxina, 900–901
síntese de aminoácido e, 878, 900
Pirimidinas, 27, 37
Pirofosfato, 1008
Pirógeno endógeno, 922–923
Pirógeno leucocitário, 922–923
Pirógenos, 922–923
Pituicitos, 951
PKC (proteína cinase C), 937, 936f
Placa cribriforme, 690
Placa motora final, 87, 88f. *Ver também* Junção neuromuscular.
Placa, dentária, 1022
Placas amiloides, na doença de Alzheimer 768
Placas ateromatosas, 870, 871, 871f
Placenta, 1061–1063
anatomia da, 1061–1063, 1062f
condutância da difusão da, 1061–1062, 1061f
difusão de dióxido de carbono pela, 1063
difusão de nutrientes pela, 1063
difusão de oxigênio pela, 1062–1063, 1062f
difusão de produtos residuais pela, 1063
duração na gravidez e, 1061, 1061f
fluxo sanguíneo pela, 1066
hormônios secretados pela, 1063–1065
pré-eclampsia e, 1067
quebras na membrana da, 1061–1062
separação e liberação da, 1069
Plaquetas, 447, 448, 475–476
concentração de, no sangue, 447
deficiência de, 483
no coágulo, 476, 476f, 478
receptores de protrombina na, 477
retração do coágulo e, 478
superfície endotelial e, 476, 482
tempo de vida das, 449
via de coagulação intrínseca e, 479
Plasma. *Ver também* Fluido extracelular.
choque hipovolêmico na perda de, 296
com trauma, 296
como compartimento de líquidos, 4–5, 304, 304f, 305
composição do, 305, 306f, 306t
osmolaridade do, 306t, 309. *Ver também* Osmolaridade do líquido extracelular.
estimativa da concentração de sódio, 313, 374
viscosidade do, 175
Plasmina, 482
Plasminogênio, 482
Plasmócitos, 447, 448, 461, 465f
Plexo coroide, 788, 789, 789f
barreiras no, 791
Plexo de Auerbach. *Ver* Plexo mientérico.
Plexo de Meissner. *Ver* Plexo submucoso.
Plexo hipogástrico, 771, 772f
bexiga urinária e, 325
Plexo intramural. *Ver* Sistema nervoso entérico.
Plexo mientérico, 797, 798, 798f
do colo, deficiente no megacolo, 844
do esôfago, 807
do intestino delgado 811, 822
neurônios parassimpáticos no, 799
peristalsia e, 801
reflexo gastroentérico e, 811
reflexos do, do ceco para o íleo, 812
Plexo submucoso, 797, 798, 798f
do intestino delgado, 811
neurônios parassimpáticos no, 799
Plexo venoso, cutâneo, 914, 914f
como reservatório sanguíneo, 186
condução de calor e, 914
Pneumonia, 544–545, 544f, 545f
$PO_2$. *Ver* Pressão parcial de oxigênio ($PO_2$).
Podócitos, 330–331, 331f
Polarografia, 541
Policitemia vera, 446
cianose na, 548
Policitemia, 446
hematócrito na, 175, 175f, 305
Poliomielite, unidades macromotoras subseqüentes à, 85
Polipeptídio pancreático, 987
Polipeptídios
a partir da digestão de proteínas, 833, 833f
classificação de proteínas e peptídios, 928
Polirribosomas, 33
Polissacarídeos, 831–832
Polpa
do baço 186, 186f
do dente, 1020, 1020f, 1021
Polpa branca, do baço 186
Polpa vermelho, do baço, 186, 451–452
Ponte. *Ver também* Tronco encefálico.
controle respiratório pela, 531, 532, 532f
deglutição e, 806
substância reticular da, 749–750
Ponto anterior, 728
Ponto cego, 663
Ponto focal, 631–632, 631f
Ponto J, 146–148, 147f
Poros. *Ver também* Canais iônicos.
na membrana celular, 13
nos capilares. *Ver* Capilares, poros nos.
nuclear, 18, 17*f*
Poros gustatórios, 684, 685f
Poros nucleares, 18, 17*f*
Poros, dos capilares glomerulares, 330–331, 331f
Pós-carga, 116
Pós-descarga, 598
reflexo extensor cruzado e, 701, 701f
reflexo flexor e, 701, 700f
Posição de cabeça para baixo, para choque, 298
Postura e reflexos dos barorreceptores, 218–219. *Ver também* Equilíbrio.
Potássio
absorção intestinal de, 838
alimentar, benefícios do, 387
excreção renal de, 381, 382–383, 383f
membrana do soma neuronal e, 581–582, 581f
na saliva, 816f, 817, 818
no líquido cerebrospinal, 789
no líquido extracelular
função cardíaca e, 119
regulação do, 381–382, 382f, 382t
secreção de aldosterona e, 975
tendência à fibrilação e, 263
variação normal de, 7, 7*t*, 381
no músculo esquelético, 255–256
no suor, 916

ósseo, 1007–1008
perda relacionada ao esporte, 1099
potencial de ação cardíaco e, 108–109, 121–122
reabsorção renal de, 350, 349f, 351, 382, 383f, 384
secreção de ácido gástrico e, 819–820, 820f
secreção de aldosterona e, 969–970
secreção renal de, 329–330, 351, 352, 351f, 382–387, 383f
acidose e, 384, 387
aldosterona e, 356–357, 384–386, 384f, 385f, 386f
concentração no líquido extracelular e, 384, 384f, 385f, 386f
taxa do fluxo tubular distal e, 384, 386, 386f
Potenciais de receptor, 590–592, 591f
das células ciliadas da cóclea, 675–676
das células gustativas, 685
dos bastonetes, 648–649
Potenciais locais agudos, 70, 72
Potenciais sublimiares agudos, 70, 71f
Potencial de difusão, 59–60, 59f
potencial de membrana de repouso e, 62, 62f
Potencial de lesão. *Ver* Curso da lesão.
Potencial de membrana de repouso
da fibra nervosa, 61–62, 61f, 62f
do músculo liso gastrointestinal 795–796, 796f, 797
do músculo liso, 99
do soma neuronal, 581, 581f
fibra do músculo esquelético, 91
Potencial de Nernst, da membrana do neurônio, 581–582
Potencial de placa final, 88, 89–90, 89f
Potencial endococlear, 675–676
Potencial juncional, 100
Potencial pós-sináptico excitatório, 582, 582f, 583, 584f
dendritos e, 585
somação do, 582, 584f, 584
Potencial pós-sináptico inibitório, 582f, 583–584
dendritos e, 585
somação e, 584
Potencial pós-sináptico, 582–584, 582f, 584f
somação do, 582, 584f, 584
Potencial(is) de ação. *Ver também* Potencial(is) de membrana.
cardíaco, 108–110, 108f
acoplamento de excitação-contração e, 109, 110
atrial, 123
duração da contração e, 110
eletrocardiogramaa e, 130, 130f
nas fibras de Purkinje, 108f, 109, 123
nó sinoatrial, 121–122, 122f, 123
platô na, 69, 68f
ventricular prolongada, 157, 158f
íons cálcio no, 67
músculo esquelético, 76, 87, 91, 93, 92f, 93f
energia para, 80
potencial de placa final e, 88, 89, 89f
músculo liso, 99–100, 100f
da vesícula biliar, 324–327
do estômago, 808
excitado por estiramento, 100
gastrointestinal, 796–797, 796f
onda lenta, 100f, 100
platô no, 100f, 100
nervo, 62–65, 63f
ânions e, 67
como *feedback* positivo, 8–9, 67
energia do ATP para, 906
estágios do, 63
excitação do, 70–72, 71f
gasto de energia no, 68, 68f, 70
início do, 67
inspiratório, 531
limiar para, 67–68, 70–72, 71f
no nervo motor, 75
olfatório, 687, 688
período refratário após 72
propagação do, 67–68, 67f
restabelecimento dos gradientes aniônicos após, 68
sumário do, 65, 66f
velocidade do, 70
neuronal
da área do tronco encefálico, 749
das células ganglionares retinais, 654, 656
facilitação e, 747
geração no axônio, 582–583
limiar para, 584, 585–586, 585f
no cerebelo, 722, 723
no terminal pré-sináptico, 575–576
pós-ganglionar, 774
somação e, 584f, 584
no músculo liso gastrointestinal 796–797
platô no
com músculo cardíaco, 69, 68f
com músculo liso, 100f, 100
potenciais de receptor e, 591–592, 591f
registro com osciloscópio, 72, 72f
ritmicidade espontânea na, 68–69, 68f
ventricular, 108, 108f, 130, 130f
rítmico, 68–69, 68f
Potencial(is) de membrana. *Ver também* Potencial(is) de ação; Potenciais de receptor; Potencial de membrana de repouso.
das células olfatórias, 688
medição do, 60–61, 61f
osciloscópio no, 72, 72f
potencial de difusão, 59–60, 59f
potencial de membrana de repouso e, 62, 62f
Potencializadores, 35*f*, 36
Poupadores de proteínas, 887–889
Pré-calicreína, 479
Pré-carga, 116
Prednisolona, 972t
Prednisona, 970
Pré-eclampsia, 1067
hipertensão na, 236
Pregas de Kerckring, 835, 835f
Pregas vocais, 499, 499f
Pregnanediol, 1047, 1055
Pregnanolona, 970, 971f, 981
Pré-linfáticos, 196
Pré-pro-hormônios, 928
Presbiopia, 635
Pressão
gás. *Ver* Pressões parciais.
líquido. *Ver* Pressão hidrostática; Pressão osmótica.
Pressão alveolar, 490–491, 490f
Pressão aórtica, 168, 169f
ciclo cardíaco e, 111, 111f, 113
débito cardíaco e, 119, 119f
pulsações na, 178, 179f
contornos anormais, 179, 179f
transmissão para artérias periféricas, 179–180, 179f, 181f
Pressão atrial
ciclo cardíaco e, 111, 111f, 112
curvas de função ventricular e, 116–118, 117f
Pressão atrial direita, 182
aferição da, 185–186, 184f
débito cardíaco e, 182. *Ver também* Curvas de débito cardíaco.
exercício e, 257
na insuficiência cardíaca
compensada, 269
descompensada, 270
pressão venosa periférica e, 182
retorno venoso e. *Ver* Curvas de retorno venoso.
Pressão atrial esquerda, 502, 502f
edema pulmonar e, 506–507, 506f
na insuficiência cardíaca do lado esquerdo, 505
Pressão barométrica, em altitudes diferentes, 553, 554t
Pressão capilar, 191, 191f, 194t
aferição da, 191–192, 192f
aumento do volume sanguíneo e, 250
edema causada por aumento na, 315
fluxo linfático e, 198
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial, 191, 191f, 194, 194t
fluxo linfático e, 198, 199
nos pulmões 505, 506t
Pressão coloidosmótica plasmática, 191, 191f, 194, 194t
albumina e, 194, 194t, 877
fluxo linfático e, 198
Pressão coloidosmótica. *Ver também* Pressão osmótica.
líquido intersticial, 191, 191f, 194, 194t
fluxo linfático e, 198, 199
nos pulmões 505, 506t
plasma, 191, 191f, 194, 194t
albumina e, 194, 194t, 877
fluxo linfático e, 198
reabsorção no rim e, 354–356, 354f, 355t, 355f
substitutos plasmáticos e, 298
Pressão da artéria pulmonar, 168, 169f, 501, 502, 502f. *Ver também* Hipertensão pulmonar.
durante exercício, 504, 505f
elevada, na doença da valva atrioventricular esquerda (mitral), 283
insuficiência cardíaca do lado esquerdo e, 505
Pressão de cunha pulmonar, 502
Pressão de enchimento circulatória média, 248, 248f
Pressão de enchimento pulmonar médio, na insuficiência cardíaca do lado esquerdo, 271
Pressão de enchimento sistêmico média, 247, 247*f*, 248–249, 248f, 250–252
após infarto miocárdico, 267–268
exercício e, 256–257
na insuficiência cardíaca descompensada, 275–276
no choque neurogênico, 296
retenção de líquido e, 268, 270
Pressão de enchimento. *Ver* Pressão de enchimento circulatória média; Pressão de enchimento sistêmica média.
Pressão de filtração média, nos capilares pulmonares, 506, 506t
Pressão de filtração, rede de, 191, 194, 195–196
anormal, edema e, 195–196
Pressão de oclusão crítica, 176, 176f
Pressão de pulso. *Ver também* Pressão arterial de pulso.
definição de, 178
determinantes da, 178–179
Pressão de reabsorção efetiva, 191, 194, 195–196
anormal, edema e, 195–196
glomerular, 332, 332f

Pressão de reabsorção, rede, 195, 196
Pressão de recuo, dos pulmões, 491
Pressão diastólica final, 115
como pré-carga, 116
Pressão do líquido cerebrospinal, 789–790
aferição da, 790
diminuída, cefaleia causada por, 626
elevada
depressão respiratória secundária à, 539
em condições patológicas, 790
papiledema secundário a, 790
resposta da pressão sanguínea, 221, 222–223, 222f
nível normal de, 789
Pressão gravitacional
nível de referência e, 185–186, 184f
pressão arterial e, 185
pressão venosa e, 182–183, 183f, 185
Pressão hidrostática
no interstício. *Ver* Fluido intersticial
nos capilares. *Ver* Pressão capilar.
pressão hidrostática.
pressão venosa e, 182–183
reabsorção renal e, 354–356, 354f, 355t, 355f
Pressão hidrostática do líquido intersticial, 191, 191f, 192–194, 194t
fluxo linfático e, 197–198, 198f, 199
negativo 192, 193–194, 199
edema e, 317–318, 317f, 319
nos potenciais espaços, 319
nos pulmões 505, 506, 506t
Pressão intra-abdominal, pressão venosa nas pernas e, 182
Pressão intracraniana. *Ver* Pressão do líquido cerebrospinal.
Pressão intraocular, 642, 642f
Pressão intrapleural, curva de débito cardíaco e, 246, 247f, 247, 248f
Pressão oncótica. *Ver* Pressão coloidosmótica.
Pressão osmótica, 50–51, 51*f*, 309. *Ver também* Pressão coloidosmótica.
do líquido cerebrospinal, 789
Pressão parcial de dióxido de carbono ($PCO_2$). *Ver também* Hipercapnia.
altos níveis de, 563
alveolar, 512–513, 513f
em mergulho marítimo profundo, 563
taxa de ventilação–perfusão e, 516–518, 517f
coeficiente de solubilidade e, 510
curva de dissociação oxigênio–hemoglobina e, 524, 524f
medição plasmática de, 416–418, 416f
no líquido extracelular, 404, 406, 407
na acidose 412, 413, 415
na alcalose 412, 415
no líquido intersticial, 521–522, 522f
sangue
controle respiratório e, 533–534, 534f, 537, 536f, 539–540, 539f
exercícios e, 538, 537f, 1095
fluxo sanguíneo cerebral e, 785–786, 786f
medição do, 541–542
quimiorreceptores e, 220, 536
Pressão parcial de oxigênio ($PO_2$)
alveolar, 512, 512f
altitude e. *Ver* Alta altitude, $PO_2$ alveolar em.
coeficiente de solubilidade e, 510
com oxigenoterapia, 547, 548f
intracelular, 521
níveis altos de, 523, 561–563, 562f
nos tecidos, tamponamento da hemoglobina, 523
taxa de ventilação-perfusão e, 516–518, 517f
arterial
durante exercício, 1095
medição da, 541–542
quimiorreceptores e, 220
atmosférico, 553, 554t. *Ver também* Alta altitude.
nos tecidos
com $PO_2$ alveolar alto, 562
fluxo sanguíneo cerebral e, 786
Pressão pleural, 490, 490f
Pressão sanguínea arterial. *Ver também* Pressão sanguínea.
aferição da, clínica, 180–181, 181f
aumento relacionado à idade na, 181, 181f
aumento relacionado ao exercício, 256–257
choque e, 289
hipovolêmico, 290–291, 290f
débito cardíaco e, 119, 119f, 229f, 229, 229f
débito urinário e, 356
do neonato, 1080
efeito gravitacional na, 183, 185
em partes diferentes da circulação, 168, 169f
fluxo sanguíneo e, 175–176, 175f, 176f
autorregulação do 175–176, 175f, 204–205, 205f, 211, 229, 786–787, 787f
cerebral, 786–787, 787f
fluxo sanguíneo renal e, 337, 338f, 339, 340
forças de aceleração e, 557, 558f
hormônios tireoidianos e, 961
nível de referência para, 185–186, 184f
no choque cardiogênico, 271
ondas respiratórias na, 222
regulação da. *Ver* Controle da pressão sanguínea arterial.
resistência vascular e, 175
taxa de reabsorção renal e, 355
valor médio da, 181, 181f
volume do líquido extracelular e, 229, 229f
Pressão sanguínea diastólica, 168, 178
aferição da, 180–181, 181f
aumento relacionado à idade, 181, 181f
Pressão sanguínea sistólica, 168, 178
aferição da, 180–181, 181f
aumento relacionado à idade na, 181, 181f
Pressão sanguínea. *Ver também* Pressão sanguínea arterial; Pressão capilar; Pressão venosa.
aferição da, alta fidelidade, 172, 173f
definição de, 172
em partes da circulação, 168, 169f
unidades padrão da, 172
Pressão transpulmonar, 490f, 491
Pressão venosa central, 182. *Ver também* Pressão atrial direita.
Pressão venosa pulmonar, 502
Pressão venosa, 182–186. *Ver também* Pressão sanguínea.
aferição da, 185–186, 184f
gravidade e, 182–183, 183f, 185–186, 184f
nível de referência para 185–186, 184f
pontos de compressão e, 182, 183f
Pressão ventricular, ciclo cardíaco e, 111, 111f, 112
Pressões parciais. *Ver também* Dióxido de carbono
de gases dissolvidos, 509–510
de vapor de água, 510
difusão em rede e, 510–511
na mistura de gases, 509
pressão parcial ($PCO_2$); Pressão parcial de oxigênio ($PO_2$).
Primeira bulha cardíaca, 279–280, 281f
Princípio da frequência, 676
Princípio da linha marcada, 589
Princípio de Fick, 253–254, 253f
Princípio de Weber-Fechner, 612
Princípio do "tudo ou nada", do potencial de ação, 68
Princípio do lugar, 676
Princípio do sinal local, 701–701
Princípio do tamanho, 83
Princípio iso-hídrico, 405–406
Princípio Volley, 676
Procaína, 72
Procarboxipolipeptidase, 823
Processos ciliares, 641, 641f
Procoagulantes, 477
Produção de calor. *Ver* Termogênese (produção de calor).
Produtos metabólicos finais, remoção de, 5
Produtos residuais, excreção renal de, 321, 329–330, 348
Proelastase, 833
Proeritroblastos 439, 439f. *Ver também* Eritroblastos.
eritropoietina e, 440–441
síntese de hemoglobina nos, 441
Prófase, 38*f*, 39
Profundidade do foco, 636, 636f
Progesterona, 1041, 1042f, 1045
ciclo menstrual e, 1049
ciclo ovariano e, 1044, 1045
contratilidade uterina e, 1067–1068
degradação da, 1047
desenvolvimento da mama e, 1049, 1070
excreção de, 1047
funções da, 1048–1049
inibição da gonadotropina e, 1051, 1052
ligação à proteína plasmática, 1047
na gravidez, 1064f, 1064–1065
nos fármacos contraceptivos, 1055
nutrientes endometriais e, 1061
química da, 1046, 1046f, 1047f
relaxamento da tuba uterina e, 1060
secreção suprarrenal de, 983
síntese de 1046, 1046f, 1047f
Progestinas, 1045, 1046, 1046f. *Ver também* Progesterona.
em fármacos contraceptivos, 1055
Pró-hormônio convertase, 982–983, 982f
Pró-hormônios, 928
Prolactina, 941, 943t
gravidez e, 1065
lactação e, 1070–1072, 1071f
Prometáfase, 38*f*, 39
Promotor, 29, 35–36, 35*f*
Pró-núcleo
feminino, 1059–1060, 1060f
masculino, 1059–1060, 1060f
Pró-opiomelanocortina, 982–983, 982f
Propiltiouracil, atividade antitireoidiana do, 963, 965
Propriocepção dinâmica, 613
Proprioceptores cervicais, 716
Prosopagnosia, 738
Prostaglandina(s)
febre e, 923
fertilização e, 1059
na vesícula seminal, 1028
síntese de plaquetas, 475
taxa de filtração glomerular e, 337
Próstata, 326f, 1025, 1025f
alterações do ciclo de vida, 1037–1038
câncer de, 1038
função da, 1028
testosterona e, 1034–1035
Protanopia, 652
Proteases, na liberação do hormônio tireoidiano, 956f, 957
Proteína básica principal, 454
Proteína C, 481
Proteína carreadora de cloreto do bicarbonato, 526–527

Proteína cinase A, 981
Proteína cinase C (PKC), 937, 936f
Proteína cinases
ação hormonal e, 928, 937
dependente de calmodulina, 937
glucagon e, 997
Proteína completa, 879
Proteína mitocondrial não acoplada, 919
Proteína relacionada ao Agouti, 891, 892, 891f, 894
Proteína(s). *Ver também* Proteínas plasmáticas.
absorção de, 839
ação dinâmica específica das, 911
alimentar
completa *vs.* parcial, 879, 887
deficiência de, 887, 948, 948f
energia disponível na, 887–889
ingestão recomendada, 879, 887
liberação de gastrina estimulada por, 821
taxa de filtração glomerular e, 340
utilização metabólica de, 889
armazenamento de
insulina e, 879, 994
no neonato, 1081
armazenamento de aminoácidos como, 877
como bases, 401
como fonte de energia, 878–879
na inanição, 879, 887–889
como tampões, 405–406
hemoglobina como, 405, 437
depleção relacionada à inanição, 897, 897f
deposição de
estrogênios e, 1048
no diabetes mellitus, depleção de, 1000
testosterona e, 879–880, 1034–1035, 1089
digestão de ,831, 832–833, 833f
enzima pancreáticas na, 823, 833
reflexos enterogástricos e, 809, 810
em lipoproteínas, 863, 863t
equilíbrio entre plasma e tecidos, 877–878, 878f
estrutural, 27
estruturas químicas da, 832, 875
metabolismo de, 878–879, 878f
cortisol e, 976–977, 985
funções hepáticas na, 882–883
insulina e, 993–994
regulação hormonal de, 879–880
na célula, 11
na linfa, 197
na membrana celular, 12, 14f, 13, 45, 46*f*
nas fezes, 840
no líquido intersticial, 195, 197, 199
perda obrigatória, 879
reabsorção renal de, 344
síntese de. *Ver também* Transcrição; Translação.
etapas químicas, 34, 34*f*
hormônio do crescimento e, 945, 948
insulina e, 879, 993
no neonato, 1081
retículo endoplasmático e, 20, 21f, 33–34, 34*f*
energia do ATP para, 23, 23f, 24, 905
triglicerídeos sintetizados a partir de, 868
Proteínas carreadoras, 13, 45, 46
difusão facilitada e, 46, 46*f*, 49–50,
transporte ativo e, 46, 46*f*, 51–53
Proteínas do MHC (complexo de histocompatibilidade principal), 464, 464f, 465f
Proteínas do receptor
do cílio olfatório, 687, 687f
nas vilosidades gustativas, 685
pós-sináptico, 575f, 576–578, 577f
sub-regulação ou supra-regulação de, 600
Proteínas do sulfeto de ferro, 856
Proteínas fibrilares, 11, 16–18
Proteínas G
estimulatórias, 934
inibitórias, 934
no cílio olfatório, 687, 687f
no neurônio pós-sináptico, 576–578, 577f
receptor sensível ao cálcio acoplado à, 1015
receptores hormonais ligados a, 933–934, 934f
adenilil ciclase-AMPc e, 936, 937, 936f
Proteínas integrais de membrana, 14f, 13
Proteínas ligantes de GTP. *Ver* Proteínas G.
Proteínas periféricas da membrana, 14f, 13
Proteínas plasmáticas. *Ver também* Albumina.
capilares impermeáveis para, 4–5
cátions do líquido intersticial e, 305
como fonte de aminoácido, 877, 878f
cortisol e, 977
do sistema complemento, 462
edema causada por diminuição nas, 315, 317, 319
na cirrose, 398–399, 877
na síndrome nefrótica, 398
em espaços potenciais, 319
equilíbrio entre proteínas teciduais e, 877–878, 878f
estrogênios ligados à, 1047
filtração glomerular de, 330, 331, 331t. *Ver também* Proteinúria.
glicocorticoides e, 879
hormônios tireoidianos ligados à, 957–958
imunoglobulinas como, 461–462
ligadas ao cálcio, 387
ligado ao magnésio e, 389
no líquido intersticial, 194, 195, 199
no neonato, 1081, 1082
obstrução intestinal e perda de, 296
pressão osmótica coloidal e, 194, 194t
progesterona ligada à, 1047
retorno linfático de, 196
síndrome nefrótica e, 398, 426
síntese de, 877, 883
tipos principais de, 877
transporte de dióxido de carbono por, 527
transporte de hormônio por, 931–932
da testosterona, 1032
de esteroides adrencorticais, 972
de esteroides, 931–932
de hormônios tireoidianos, 928, 931–932
Proteínas STAT (tradutor de sinal e ativador de transcrição), 934
Proteinúria, na nefropatia de alteração mínima, 331–332
Proteoglicanas, 13, 20
ósseas, 1007, 1008
Proteoses, 825, 833
Proteossomas, atrofia muscular e, 85
Protoplasma, 11
Protrombina, 477, 477f, 478
PRU (unidade de resistência periférica), 172–173
Pseudópodes, 24, 24f
Psicose maníaco-depressiva, 767
Psicose, 766
maníaco-depressiva, 767
PTH. *Ver* Paratormônio (PTH).
Ptialina, 816f, 817, 832
Puberdade
feminina, 1042, 1047, 1052–1053, 1053f
ciclos anovulatórios na, 1052
níveis de hormônio gonadotrópico na, 1052–1053, 1053f
regulação de início, 1037, 1053
Pulmão (ões). *Ver também* entradas com Pulmonar.
circulação de. *Ver* Circulação pulmonar.
colapso maciço do, 545, 545f
como reservatório sanguíneo, 186, 502
complacência do, 491, 491f
caixa torácica e, 492
hipóxia e, 546
consolidação da, 544
expansão neonatal do, 1077, 1078f
fibras elásticas do, 489, 491
tensão superficial e, 491–492
trabalho e, 492
lesão relacionada ao choque, 293–295
macrófagos no, 451
pressão de recuo do, 491
volume sanguíneo no, 167, 502–503
Pulmão de ferro, 549f, 549
Pulmonar. *Ver também* Pulmões.
Pulso da pressão arterial, 178–181. *Ver também* Pressão de pulso.
amortecimento da, 180
complacência e, 178, 179–180
contornos anormais, 179, 179f
registro típico, 178, 179f
transmissão para artérias periféricas, 179–180, 179f, 181f
Pupila de Argyll Robertson, 669
Purinas, 27, 37
Púrpura trombocitopênica, 483
Púrpura visual. *Ver* Rodopsina.
Pus, formação do, 454
Putame, 708, 729, 729f, 730f
doença de Huntington e, 733
doença de Parkinson e, 732
lesões no, 730
neurotransmissores no, 731–732, 731f
PVCs (contrações ventriculares prematuras), 156–157, 157f
período refratário e, 109, 109f

## Q

Quarta bulha cardíaca (atrial), 280, 281f
Queimaduras
perda de água causada por, 303
perda de plasma em, 296
Quiasma óptico, 659, 659f
destruição do, 663
Quilocalorias, 908
Quilomícrons
formação de, 839, 861
remoção do sangue, 861–862
transporte de, 861
vias que envolvem, 862f
Quimiorreceptores, 220, 535–537, 534f, 535f, 589, 590t
em alta altitude, 555
Quimiotaxia
dos eosinófilos 454
dos neutrófilos e, macrófagos, 448f, 449, 452
movimento ameboide e, 25
proteína complemento C5a e, 463, 463f
Quimo
no colo, 812, 839
no estômago, 807, 808, 809–810
no intestino delgado 810, 811, 812, 823, 824
absorção de água e, 836
colecistocinina e, 825
Quimotripsina, 823, 833
Quimotripsinogênio, 823
Quinidina
para taquicardia paroxística, 158
para taquicardia ventricular, 159
Quinto nervo craniano, sinais excitatórios reticulares e, 749–750, 750f
Quociente respiratório, 889

## R

Radiação infravermelha, 914–915
Radiação ionizante, câncer causado por 41
Radiação óptica, 659, 659f

Radiação, perda de calor na, 914–915, 915f
Radicais livres
derivados de oxigênio, $PO_2$ alveolar alta e, 562–563
$PO_2$ alveolar alta e, 562–563
Radical peróxido, $PO_2$ alveolar alta e, 562–563
Radioimunoensaio, 937–939, 938f
Raiz, dos dentes, 1020, 1020f
Ramo cinzento, 771–772, 772f
Ramo(s) branco(s) 771, 772f
Ramos do feixe, 121, 122f, 124. *Ver também* Fibras de Purkinje.
Rampa do tímpano, 672–673, 672f, 673f, 674, 675
Rampa do vestíbulo, 672–673, 672f, 673f, 674, 675
Rampa média do labirinto coclear, 672–673, 672f, 673f, 675
Raquitismo, 1019–1020
aumento da paratireoide no, 1015
na hipofosfatemia, 431
resistente à vitamina D, 1020
Razão de troca respiratória, 529, 889
Reação acrossomal, 1029
Reação de alarme
elevação da pressão arterial na, 217
sistema nervoso simpático na, 780–781
Reação de alongamento, 700
Reação de Cushing, 221
Reação de luta ou fuga, 781
Reação positiva e de suporte, 701
Reação pupilar à acomodação, 669
Reações alérgicas
cortisol e, 980
eosinófilos nas, 454
mastócitos e, basófilos nas, 455
na asma, 546
Reações de transfusão, 469, 470, 472–473
insuficiência renal aguda nas, 472–473
tipos de Rh sanguíneos e, 471
Reações químicas acopladas, 851
Reaginas, 467, 468
Receptor de leptina, 934, 934f
Receptor em domo de Iggo, 604, 604f
Receptor mineralocorticóide, 937, 974, 975f
Receptor retinoide X, 958, 959f, 1012
Receptor sensível ao cálcio (CaSR), 1015
Receptores adrenérgicos, 775, 775t. *Ver também* Receptores alfa-adrenérgicos; Receptores beta-adrenérgicos.
fármacos que causam bloqueio dos, 782
Receptores alfa adrenérgicos, 775, 775t
do músculo liso vascular, norepinefrina (noradrenalina) e, 216
drogas que agem nos, 781
drogas que bloqueiam, 782
em vasos coronários, 260
Receptores articulares
adaptação dos, 592, 591f
do pescoço, 716
função preditiva dos, 593
terminações de Ruffini como, 604
Receptores beta-adrenérgicos, 775, 775t
do músculo cardíaco, estimulação simpática e, 126
do músculo liso bronquiolar, 497
em vasos coronários, 260
fármacos/drogas que agem em, 781
homeostasia do potássio e, 381–382
Receptores de acetilcolina. *Ver também* Canais iônicos dependentes de acetilcolina.
na *miastenia gravis*, 90
tipos principais de, 775
Receptores de baixa pressão, 220
Receptores de calor, 626–628, 627f. *Ver também* Sensação termorreceptora.
Receptores de dor, 589, 590t, 617
excitação térmica, 626, 627f
natureza não adaptativa dos, 617–618
tipos de estímulos nos, 617
Receptores de estiramento
atrial. *Ver* Receptores de estiramento atrial.
dos brônquios e bronquíolos, 532
Receptores de estiramento atriais, 220–221
excreção de sódio e, 397
hormônio antidiurético e, 952
ondas respiratórias e, 222
Receptores de estiramento da artéria pulmonar, 220
excreção de sódio e, 397
Receptores de frio, 626–628, 627f. *Ver também* Sensação termorreceptora.
Receptores de insulina, 988–989, 989f
Receptores de irritação, nas vias aéreas, 539
Receptores de melanocortina, 891-892, 891f, 894, 896
anorexia e, 897
Receptores de movimento, 593
RNAm. *Ver* RNA mensageiro (RNAm).
Receptores de velocidade, 593
Receptores diidropiridina, 93, 92f
Receptores do tendão. *Ver* Órgãos tendinosos de Golgi.
Receptores eletromagnéticos, 589, 590t
Receptores excitatório, 575, 578
Receptores fásicos, 593
Receptores inibitórios, 575, 578
Receptores J, nos pulmões, 539
Receptores ligados a hormônios, do músculo liso, 101
Receptores muscarínicos, 775
drogas que agem em, 782
drogas que bloqueiam, 782
Receptores nicotínicos, 775
Receptores profundos, 590t, 613
Receptores sensitivos, 571, 572f. *Ver também* Receptores táteis.
adaptação dos, 592–593, 591f
potenciais de receptor dos, 590–592, 591f
sensibilidade diferencial dos, 589
tipos de, 589, 590t, 590f
Receptores táteis expandidos, 590f, 604
Receptores táteis, 590t, 590f, 603–604, 604f
*feedback* para o córtex motor, 710
fibras nervosas para, 594, 604
reflexo flexor e, 701
sensação de posição e, 613
Receptores tônicos, 592
Receptores, membrana celular, 13
carboidratos como, 13
fagocitose e, 19
pinocitose e, 18–19
Reciclagem da uréia, 372
Recuo elástico, 489
Re-entrada, 159–160
fibrilação e, 160
Reflexo colonoileal, 799
Reflexo da deglutição, 806, 807
Reflexo da dor, 701
Reflexo da tosse, 497, 539
Reflexo de Bainbridge, 220–221, 241–242
Reflexo de coçar, 703
Reflexo de compressão abdominal, 221
Reflexo de defecação, 813–814, 814f, 845
espinal, 799
parassimpático, 780, 799, 813, 814f
Reflexo de endireitamento espinal, 703
Reflexo de endireitamento, 703
Reflexo de estiramento muscular, 696–697, 697f, 710, 733
aplicações clínicas do, 698, 698f
Reflexo de estiramento. *Ver* Reflexo de estiramento muscular.
Reflexo de flexão, 700–701, 700f, 701f
Reflexo de galope, 703
Reflexo de inflação de Hering-Breuer, 532
Reflexo de micção, 324, 327–328, 780
lesão neurológica e, 328
Reflexo de tropeço, 703
Reflexo de volume, atrial 220
Reflexo do espirro, 497, 539
Reflexo do tendão, 700
Reflexo duodenocólico, 813
Reflexo em massa, 704
Reflexo enterogástrico reverso, 822
Reflexo extensor cruzado, 701, 701f
Reflexo gastrocólico, 799, 813
Reflexo gastroentérico, 811
Reflexo gastroileal, 811–812
Reflexo mastigatório, 805
Reflexo nociceptivo, 701
Reflexo peristáltico, 801
Reflexo peritoneointestinal, 814
Reflexo pupilar à luz, 659, 667f, 669, 777
na doença do sistema nervoso central, 669
Reflexo renointestinal, 814
Reflexo ureterorrenal, 327
Reflexo vagal, para interrupção de taquicardia paroxística, 158
Reflexo vesicointestinal, 814
Reflexos
autônomos, 704, 771, 780
locais, 780
espinais. *Ver* Reflexos da medula espinal.
Reflexos autônomos, 704, 771, 780
atividade intestinal e, 814
local, 780
Reflexos da medula espinal, 733
aferente cortical e, 710
ato sexual e, 1030, 1054
autônomos, 704
reflexo da defecação, 813, 814f, 845
choque espinal e, 704
espasmos musculares causados por, 703–704
gastrointestinal, 799
memória e, 745
na regulação da temperatura, 922
no feto, 1076
organização neuronal para, 693–695, 693f, 694f
postural e locomotor, 701–703
reflexo de coçar, 703
reflexo de estiramento muscular, 696–697, 697f
reflexo do tendão, 700
reflexo extensor cruzado, 701, 701f
reflexo flexor, 700–701, 700f, 701f
Reflexos de retirada, 701–701
Reflexos dos barorreceptores, 217–221, 218f, 219f, 780
adaptação e, 592
como mecanismo homeostático, 6, 7–8
hipertensão neurogênica aguda e, 236–237
na insuficiência cardíaca, estágio agudo, 267–268, 268f
na resposta de pressão integrada, 239, 239f
no choque hipovolêmico 291
oscilação de, 222, 222f
sódio renal e, excreção de água e, 393–395
Reflexos dos quimiorreceptores, 220
na insuficiência cardíaca, estágio agudo, 267–268, 268f
na resposta integrada da pressão, 239, 239f
oscilação dos, 222
Reflexos enterogástricos, 799, 809–810
reversos, 822
Reflexos locomotores, 701–703
Reflexos mientéricos, 801
defecação e, 813

esvaziamento do estômago e, 809
movimento peristáltico e, 811
Reflexos posturais, 701–703
Reflexos sexuais, 780, 1030, 1054
Reflexos vagovagais
secreção gástrica e, 821
tônus muscular gástrico e, 808
Reflexos viscerais, 771
Refluxo esofageano, 807
Refluxo vesicoureteral, 327, 425–426
Reforço, 757
Refração da luz, 631, 631f. *Ver também* Cristalino.
Região facilitadora bulboreticular, 749
eferentes gama e, 697–698
reflexos de estiramento e, 698
Regressão dos tecidos, função do lisossoma na, 19
Regulação ácido-básica. *Ver também* Íons hidrogênio.
definições fundamentais para, 401–402
precisão da, 401, 402
resumo da, 401, 402
rins na, 402, 407–410, 408f, 410f
correção da acidose pelos, 409, 413
correção da alcalose pelos, 409, 413–415
quantificação de, 411–413, 413t
tampões de fosfato e amônia na, 410–411, 411f, 412f
sistema respiratório na, 402, 406–407, 406f
sistema tampão, 402–403
amônia, 410–411, 412f
bicarbonato, 403–405
fosfato, 405, 410, 411f
muco gastrointestinal e, 817
princípio iso-hídrico e, 405–406
proteína, 405–406, 437
respiratória, 407
Regurgitação da aorta
dinâmica circulatória na, 282
pressão de pulso associada à, 179, 179f
sopro (bulha) da, 281, 281f, 282
Regurgitação mitral
dinâmica circulatória na, 282–283
sopro (bulha), 281–282, 281f
Regurgitação, valvular, 281
Relaxamento isométrico, do ventrículo, 112
Relaxamento isovolumétrico, 111f, 112, 115, 114f, 115f
Relaxina, 1065
Remanescentes de quilomícrons, 862, 862f
Renal. *Ver também* Rim(s).
Renina, 232
aumento, hipertensão causada pela, 429
diminuição, no aldosteronismo primário, 985
taxa de filtração glomerular e, 339
Reparo do DNA, 37–38
Repolarização, no potencial de ação, 63, 63f
Reprodução celular, 37–39, 38*f*
controle da, 39
Reprodução, função homeostática da, 6
Reserva cardíaca, 269, 274, 274f
ducto arterioso patente e, 284
na doença valvular, 283
Resistência à insulina, 999, 1000–1001, 1001t, 1003
induzida pelo hormônio do crescimento, 946
Resistência das vias aéreas
hipóxia e, 546
na asma, 546
Resistência do fluxo de ar, na árvore brônquica, 497
Resistência periférica total 173. *Ver também* Resistência vascular.
débito cardíaco e, 242–243, 242f
elevada, 244–245
hipertensão de carga de volume e, 231, 232, 233f
no choque hipovolêmico, 290
sistema renal–líquido corporal e, 228–229, 229f, 229f
sistema renina-angiotensina e, 235
Resistência vascular periférica. *Ver* Resistência periférica total; Resistência vascular.
Resistência vascular pulmonar
concentração alveolar de oxigênio e, 503
diminuição no nascimento, 1079
total, 173
Resistência vascular, 172–175. *Ver também* Resistência periférica total.
condutância e, 173, 174
diâmetro dos vasos e, 174
diferença de pressão e, 169, 170
em circuitos em série e paralelos, 174, 174f
hematócrito e, 174–175, 175f
pressão arterial e, 175, 176
pressão venosa e, 182
pulmonar. *Ver* Resistência vascular pulmonar.
pulso da pressão arterial e, 180
unidades de, 172–173
Resistência, vascular. *Ver* Resistência vascular.
Respiração. *Ver também* Respiração.
artificial, 549, 549f
curva de débito cardíaco e, 246, 247f
em atletas, 1093f, 1094–1096, 1095f, 1096t
hormônios tireoidianos e, 961
na gravidez, 1066
no neonato, s 1077–1078, 1078f, 1080, 1082
regulação de. *Ver* Controle respiratório.
trabalho da, 492
Respiração de Cheyne-Stokes, 539, 539f
Respiração ofegante, 917
Respiração periódica, 539, 539f
Resposta ao estresse, no sistema nervoso simpático, 780–781
Resposta isquêmica do sistema nervoso central, 221, 222–223, 222f, 239, 239f
na insuficiência cardíaca, estágio agudo, 267–268, 268f
no choque hipovolêmico, 290, 291
Ressuscitação cardiopulmonar (RCP), 161, 163
Ressuscitadores respiratórios, 549, 549f
Retenção de iodo, 956, 962
concentração alta de iodo e, 963
mecanismo deficiente de, 965
tiocianato e, 963
Retenção de líquidos, renal, na insuficiência cardíaca, 268, 269, 275
alto débito, 277
descompensada, 269–270, 276
edema periférico e, 273
Retículo endoplasmático, 13f, 13–16, 15*f*
secreções gastrointestinais e, 816, 816f
Retículo endoplasmático agranular (liso), 13, 15*f*, 20, 21f
Retículo endoplasmático granular, 13, 15*f*, 20, 21f
Retículo sarcoplasmático
do músculo cardíaco, 109–110, 110f
do músculo esquelético, 75, 75f
captação de cálcio pelo, 76, 80, 93, 92f
liberação de cálcio por, 76, 93, 92f
nas fibras rápidas, 81
túbulos T e, 92f, 93, 92f
do músculo liso, 101–102, 102f
Reticulócitos, 439, 439f, 441
Retina, 645–657
camadas da, 645, 646f
condução eletrotônica na, 654
elementos anatômicos e funcionas da, 645–647, 646f. *Ver também* Cones; Células ganglionares da retina; Bastonetes.
fotoquímica da, 647–651, 647f, 649f. *Ver também* Visão colorida.
função neural da, 652–657, 653f, 655f, 657f
glicose para, 998
luz e adaptação ao escuro, 650–651, 650f
periférica *vs.* central 656. *Ver também* Fóvea.
suprimento sanguíneo para, 647
Retina, 647–648, 647f, 649
cones e bastonetes, 650
Retinite pigmentosa, 663
Retinol, 898
Retorno venoso
cálculo do, 249
choque causado por diminuição, 289, 296, 296
débito cardíaco e, 116, 119, 241–242
em condições patológicas, 244–246, 245f
gradiente de pressão para 249
na insuficiência cardíaca, 268, 269
pressão de enchimento média e, 248–249, 248f
resistência à, 249, 250f
estimulação simpática e, 250–252
exercício e, 257
volume sanguíneo aumentado e, 250
respiração artificial e, 549
Retração do coágulo, 476, 476f, 478
trombocitopenia e, 483
Riboflavina (vitamina B2), 899
Ribose, 29
Ribossomas
estrutura dos, 32
formação de, 32
insulina e, 993
nucléolo e, 18, 32
retículo endoplasmático e, 13, 20, 21f, 33–34, 34*f*
síntese proteica nos, 32*f*, 33–35, 34*f*
*Rickettsia*, 18, 18*f*
Rigidez descerebrada, 712
*Rigor mortis*, 85
Rim(s). *Ver também* entradas como Renal.
anatomia da, fisiológica, 322–324, 323f, 324f, 326f
arteríolas dos. *Ver* Arteríola(s) aferente(s), renal; Arteríola(s) eferente(s), renal.
consumo de oxigênio pelo, 334, 335f
controle do fluxo sanguíneo no, 205
drogas e, 348
equilíbrio ácido-básico e. *Ver* Regulação ácido-básica, rins na.
fetal, 1076
funções do, 321–322
funções homeostáticas do, 5
gliconeogênese no, 860
irritação da, atividade intestinal e, 814
lesões relacionadas ao choque, 293–295
no neonato, 1080
pressão do líquido intersticial no, 193
pressão sanguínea e. *Ver* Controle da pressão sanguínea arterial, controle pelo sistema renal–líquido corporal; Sistema renina-angiotensina.
reabsorção pelo, 329f, 330, 341, 342f
cálculo da depuração (*clearance*) renal, 359t, 361–362, 362t
controle hormonal do, 356–358, 357f, 356t, 358f
de substâncias representativas, 341, 342t. *Ver também* substâncias específicas.
em diferentes partes do néfron, 347–353
equilíbrio glomerulotubular e, 353–354
forças hidrostáticas e osmóticas no, 354–356, 354f, 355t, 355f
mecanismo de, 341–347
pressão arterial e, 356

regulação de, 353–358
resumo da, 353, 352f
transporte máximo para, 344–345, 345f, 345t
secreção por, 329f, 330, 341, 353
cálculo da depuração (*clearance*) renal, 359t, 361–362
contra-transporte no,n 344, 344f
de ácidos e bases orgânicos, 347f, 348
de íons hidrogênio, 329–330, 344, 344f, 351, 353
de potássio, 329–330, 351, 352, 351f, 356–357
transporte máximo para, 344, 345, 345t
suprimento sanguíneo do, 322–323, 323f
Rim artificial. *Ver* Diálise, renal.
RISC (complexo silenciador induzido por RNA), 32–33
RNA (ácido ribonucleico), 27, 27*f*
bloqueio da construção do, 29
não codificante, 32–33
no nucléolo, 18
síntese de, 29*f*, 29–31
tipos de, 31. *Ver também tipos específicos*.
viral, 18
RNA de interferência curto (RNAsi), 33
RNA de interferência pequeno (RNAsi), 33
RNA de transferência (RNAt), 31, 32, 32*f*, 34, 34*f*
RNA mensageiro (RNAm), 29*f*, 31–32, 32*f*. *Ver também* Transcrição; Translação.
microRNA e, 32–33, 33*f*
RNA polimerase, 29*f*, 29, 35
RNA ribossomal, 31, 32
RNA silenciador (RNAsi), 33
RNAsi (RNA silenciador), 33
Rodopsina cinase, 650
Rodopsina, 645, 647–650, 647f, 649f
curva de absorção para, 650, 650f
Rotação da cabeça
controle cortical da, 707
sistema vestibular e, 714, 715, 715f, 716
$RT_3$ ($T_3$ reversa), 956f, 957, 957f
Rubor, febre, 923, 922f
Rugas, da vesícula biliar mucosa, 325
Ruptura ventricular, 264

**S**

Sabor ácido/azedo, 683, 684, 684t
salivação e, 818
Sabor amargo, 683–684, 684t, 685
Sabor doce, 683, 684, 684t, 685
Sabor salgado, 683, 684, 684t
Sabor umami, 684
Sácades, 665, 726
Saciedade, 889
Sáculo, 712–714, 713f, 714–715
Sais biliares. *Ver também* Ácidos biliares.
ácido cólico para, 870
circulação êntero-hepática de, 827
colesterol e, 882
concentração na bile, 826, 827t
na digestão dos ácidos graxos e absorção, 827, 834
Saliva, 817–818
higiene oral e, 818
íons na, 817–818
lipase lingual na, 834
proteínas na, 817
ptialina na, 816f, 817, 832
volume diário de, 817
Salpingite, infertilidade secundária à, 1056
Salto de paraquedas, forças de desaceleração, 558–559
Sangue. *Ver também* Fluido extracelular.
limpeza do, pelo baço, 186
reservatórios de, 186, 186f
viscosidade do, 171–172, 173, 174
anemia e, 444–446
doença da montanha e, 557
hematócrito e, 175, 175f
na policitemia 446
perda de plasma e, 296
Sarcolema, do músculo esquelético, 73, 92f
Sarcômero(s), do músculo esquelético, 73, 74f, 75f, 76
adição ou subtração dos, 85
comprimento do, tensão e, 79, 83f
Sarcoplasma, 75
Saturação de oxigênio, arterial, 556
em altitudes diferentes, 553, 554f, 554t
fluxo sanguíneo local e, 202, 202f
Schlemm, canal de (seio venoso da esclera), 642, 642f, 642
Secreção gástrica, 819–822
células mucosas da superfície e, 819, 821
fases da, 821, 822f
glândulas gástricas e. *Ver* Glândulas oxínticas (gástricas).
glândulas pilóricas, e, 819, 820, 821
inibição por fatores intestinais, 822
no período interdigestivo, 822
Secreção(ões) gastrointestinal(is), 815–788. *Ver também* Enzimas digestivas.
controle autônomo da, 776t, 777, 815–816
do intestino delgado, 828–829, 828f
do intestino grosso 829
esofageanas, 818–819
funções da, 815
gástricas, 819–822, 819f, 820f, 822f. *Ver também* Glândulas oxínticas (gástricas).
células típicas de, 816f
complexas, 815, 816f
estimulação da, 815–816
mecanismo de secreção de, 816–817
tipos de, 815
hepática. *Ver* Bile.
pancreática. *Ver* Secreções pancreáticas.
pH da, 817t
reflexos autônomos e, 780
saliva como, 817–818. *Ver também* Glândulas salivares.
volume diário de, 817t
Secreções esofageanas, 818–819
Secreções pancreáticas, 822–825, 824f, 825f
alcalinidade das, 842
amilase, 823, 832
no neonato, 1081
deficiência de, 843
enzimas proteolíticas, 823, 833, 833f
lipases, 823, 834–835, 834f
Secretina, 800, 800t
estrutura molecular da, 822
esvaziamento do estômago e, 810
glândulas mucosas duodenais e, 828
motilidade do intestino delgado e, 811
secreção de bile e, 826, 826f, 827
secreção gástrica e, 822
secreções pancreáticas e, 824–825, 842
Sede
controle hipotalâmico da, 755
osmolaridade do líquido extracelular e, 376–379, 377t, 378f
Segunda bulha cardíaca, 279–280, 281f
Segundos mensageiros, 13. *Ver também* Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc); Monofosfato de guanosina cíclico (cGMP).
funções hormonais e, 934, 936–937
adenilil ciclase-AMPc e, 936–937, 936t, 936f
aldosterona e, 975
cálcio-calmodulina e, 937
fosfolipase C e, 937, 937t, 936f
hormônios tireoidianos e, 958, 962
nas células gustativas, 685
no músculo liso, 101
nos neurônio pós-sinápticos, 576–578, 577f
receptores adrenérgicos e colinérgicos e, 775
Seio sagital, pressão negativa na, 183
Seios durais, pressão negativa nos, 183
Seios nasais, cefaleia associada aos, 626, 625f
Seios venosos, do baço, 186, 186f, 451–452, 451f
Sêmen, 1028–1029
ejaculação do, 1031
Sensação de cócegas, 603, 604. *Ver também* Sensações táteis.
reflexo de coçar, 703
sistema anterolateral e, 605
Sensação de dor, 603
localização da, 609
sistema anterolateral e, 605
Sensação de posição, 603, 605, 613, 612f
Sensação de posição estática, 603, 613
Sensação de pressão, 603. *Ver também* Receptores táteis; Sensações táteis.
no saltador, equilíbrio e, 716
vias no sistema nervoso central, 605
Sensação de vibração, 603, 604. *Ver também* Sensações táteis.
vias no sistema nervoso central, 605, 612
Sensação especial, definição de, 603
Sensação mecanorreceptoras, 603
Sensação proprioceptiva, 603. *Ver também* Sensação de posicionamento.
equilíbrio e, 716
Sensação sexual
estruturas masculinas associadas à, 1030
sistema anterolateral e, 605
Sensação somática. *Ver também* Vias sensitivas.
classificação de, 603
definição de, 603
Sensações exteroreceptivas, 603, 716
Sensações profundas, 603
Sensações táteis, 603–605
inibição da dor associada à, 621–622
Sensações viscerais, 603
Sensibilidade ao sal, 228, 393
hipertensão essencial e, 238, 238f
Sensibilização, memória e, 745
Sensores termorreceptivos, 603
localização do, 609
sistema anterolateral e, 605
Serotonina
área reticular inibitória e, 750
como transmissor do sistema nervoso central, 580
de mastócitos e basófilos 455
depressão e, 766–767
memória e, 746–747
nos gânglios da base, 731–732, 731f
peristalsia do intestino delgado e, 811
sistema de analgesia endógena e, 621
sono e, 762
Sibutramina, para perda de peso, 896
Simporter de sódio e iodo, 956, 956f
Sinais corticofugais, 614–615
a partir do córtex visual primário, 660
Sinais sensitivos
área excitatória do tronco encefálico e, 749–750
ativação do hipocampo por, 757
Sinapses, 571, 572f, 574–586. *Ver também* Dendritos; Neurotransmissores;
Sinapses elétricas, 574
Sinapses químicas, 574–575

Sincício
do músculo cardíaco, 107–108, 108f
do músculo liso gastrointestinal, 795
do músculo liso unitário, 95
Sincício atrial, 108
Sincício ventricular, 108
Síncope vasovagal, 216
Síndrome adiposogenital, 1038, 1038f
Síndrome adrenogenital, 985, 985f
Síndrome da angústia respiratória neonatal, 492, 545, 1078, 1082
Síndrome da ausência, 766
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
células T auxiliares (*helper*) na, 464–465
síndrome da emaciação na, 897
Síndrome de Bartter, 431
Síndrome de Brown-Séquard, 624
Síndrome de Conn. *Ver* Aldosteronismo, primário.
Síndrome de Cushing, 984–985, 984f
cetose na, 868
diabetes mellitus na, 1001
osteoporose na, 1020
Síndrome de Down, características na doença de Alzheimer, 768
Síndrome de Fanconi, 431
Síndrome de Gitelman, 431
Síndrome de Horner, 669
Síndrome de Klüver-Bucy, 758
Síndrome de Liddle, 431
Síndrome de negligência, 731, 731f
Síndrome de Stokes-Adams, 125, 155
Síndrome do bebê sacudido, 788
Síndrome do choque pulmonar, 293–295
Síndrome do excesso de mineralocorticoide aparente, 972–973
Síndrome do ovário policístico, 1001
Síndrome do seio da carótida, 154
Síndrome metabólica, 1000
Síndrome nefrótica, 426
edema na, 317, 398
Síndromes do QT longo, 157, 158f
Sistema acetilcolina, no cérebro, 750, 751, 751f
Sistema anterolateral, 605, 613–614, 614f
sinais térmicos na, 628
tipos de sensações na, 605
Sistema arterial, curva de volume–pressão do, 177–178, 178f
Sistema circulatório 4–5, 5f
Sistema complemento, 457, 462–463, 463f
opsonização e, 449
Sistema da coluna dorsal–lemnisco medial, 605–613
anatomia do, 605–606, 606f, 607f, 608f
orientação espacial das fibras, 606
resumo do, 605
sensação de alteração rápida, 612
sensação de posição e, 613
tipos de sensações na, 605
transmissão de sinal e análise da, 609–612, 610f
Sistema da dopamina, no cérebro, 750, 751, 751f
Sistema de analgesia do cérebro, medula espinal, 620–622, 621f
Sistema de ativação reticular. *Ver* Substância reticular, área excitatória na.
Sistema de condução. *Ver* Coração, sistema de condução excitatória e condutiva do.
Sistema de membrana osteocítica, 1015
calcitonina e, 1017
Sistema de quimiorreceptores periféricos. *Ver* Reflexos dos quimiorreceptores; Quimiorreceptores.
Sistema de referência hexagonal, 138
Sistema de serotonina, no cérebro, 750, 751, 751f
Sistema de tamponamento da amônia, 410–411, 412f
Sistema de tamponamento de pressão, 219, 219f
Sistema de tamponamento do bicarbonato, 403–405
líquido intracelular e, 405
Sistema dopaminérgico mesolímbico, 767
Sistema energético do fosfageno, 1091, 1092t, 1094
Sistema extrapiramidal, 709
Sistema glicogênio-ácido lático, 1091–1092, 1091f, 1092t, 1094
Sistema imunológico, funções homeostáticas do, 6
Sistema límbico, 752–753, 752f. *Ver também* Amígdala; Hipocampo; Hipotálamo.
convulsão psicomotora e, 766
doença de Alzheimer e, 767
doença de Parkinson e, 732
doença maníaco-depressiva e, 767
esquizofrenia e, 767
funções de recompensa e punição do, 756
hormônio liberador de gonadotropina e, 1051
motivação e, 734
olfato e, 690
Sistema linfático, 191, 196–199, 197f
concentração de proteínas no líquido intersticial e, 197, 199
edema e, 315, 319
espaços potenciais de drenagem por, 319
hepática, 881, 881f, 882
pressão do líquido intersticial e, 193–194, 199
pulmonar, 501, 505, 506, 506f
quilomícrons no, 839, 861
rede de filtração e, 195
substituto cerebral para, 789
valvas na, 197, 198f, 198, 199f
vilosidades intestinais e, 811, 835f, 836
volume de líquido intersticial e, 199
Sistema monócito-macrófago, 450–452, 451f
Sistema motor lateral da corda, 709
Sistema motor medial da corda, 709
Sistema musculoesquelético, funções homeostáticas do, 5
Sistema nervoso. *Ver também* Sistema nervoso central (SNC); Sistema nervoso entérico; Sinapses.
comparado com computador, 574, 574f
desenho geral do, 571–573, 572f
função integradora do, 572–573
funções regulatórias do, 5
Sistema nervoso autônomo, 771–741. *Ver também* Sistema nervoso parassimpático; Sistema nervoso simpático.
características funcionais do, 773–779
colinérgico e fibras adrenérgicas no, 773–774
excitação e inibição no, 775–777, 776t
frequência de estímulo necessária no, 778
órgãos específicos e, 776t, 777–778
receptores nos órgão e, 774–775, 775t
tônus no, 779
controle circulatório pelo, 213–216, 214f, 216f, 217
controle do tronco encefálico, 781, 781f
controle ocular pelo, 668, 667f
farmacologia do, 781–782
influência hipotalâmica no, 781, 781f
músculo liso e, 98–99, 98f
no controle da pressão arterial, aguda, 217
organização do, 771–773, 772f, 773f
rapidez e intensidade dos efeitos no, 771
secreção de insulina e, 996
trato gastrointestinal e. *Ver* Trato gastrointestinal, controle autônomo do.
Sistema nervoso central (SNC). *Ver também* Encéfalo; Medula espinal.
desenvolvimento fetal do, 1076
desenvolvimento na infância, 1082–1084
hormônios tireoidianos e, 961
tremor muscular e, 961
níveis maiores de função no, 573–574
Sistema nervoso entérico, 797, 798, 798f
esvaziamento da vesícula biliar e, 827
esvaziamento do estômago e, 809
fibras sensoriais e, 797, 799
influências autônomas no, 777, 797, 798–799
intestino delgado e, 811
neurotransmissores do, 798–799
peristalsia e, 801
reflexo de defecação e, 813
reflexos no, 799
secreção gástrica de pepsinogênio e, 821
secreções glandulares e, 815
secreções pancreáticas e, 824
Sistema nervoso parassimpático. *Ver também* Sistema nervoso autônomo; Nervo vago.
anatomia do, fisiológica, 772–773, 773f
ativação localizada do, 780
bexiga urinária e, 325, 326f, 327
constrição bronquiolar causada pelo, 497
controle circulatório por 213, 214f
controle dos olhos pelo, 635, 668, 669, 772–773
ereção e
no sexo feminino, 1054
peniana, 1030–1031
fluxo sanguíneo coronário e, 259
glândulas salivares e, 818, 818f
inervação cardíaca por, 118, 117f, 125, 213, 214f
lubrificação sexual e, 1031
no controle da pressão arterial, 218
peristalsia ureteral e, 327
regulação cardíaca por, 118, 117f, 125–126
bradicardia e, 154
centro vasomotor e, 215
débito cardíaco e, 243
regulação gastrointestinal pelo, 797, 798–799
defecação e, 780, 799, 813, 814f
diarreia psicogênica e, 844
fluxo sanguíneo e, 804
muco do intestino grosso e, 829
peristalsia e, 801
secreções gástricas e, 820
secreções gastrointestinais e, 815–816
Sistema nervoso simpático. *Ver também* Sistema nervoso autônomo.
anatomia do, fisiológica, 771–772, 772f
ativação localizada do, 780
ato sexual masculino e, 1031
bexiga urinária e, 325, 326f
condução de calor e, 914
controle circulatório pelo, 213–216, 214f
curvas de volume-pressão e, 178, 178f
pressão de enchimento circulatória média e, 248, 248f
controle dos olhos pelo, 668, 669
síndrome de Horner e, 669
descarga maciça do, 780
descarga relacionada ao exercício, 256–257
dilatação broncoalveolar e, 497
disponibilidade de glicose e, 854
distribuição segmentar das fibras no, 772
fluxo sanguíneo cerebral e, 787

fluxo sanguíneo coronário e, 259, 260
função renal e, 393–395
reabsorção de sódio no, 358
função suprarrenal e. *Ver* Medula suprarrenal.
gasto de energia e, 894
glândulas salivares e, 818
glândulas sudoríferas e, 771–772, 772f, 773, 776t, 777, 916–917
inervação cardíaca pelo, 118, 117f, 125, 213, 214f
mobilização de ácido graxo causada pelo, 868
na insuficiência cardíaca
declínio para o normal, 269
descompensada, 275–276
estágio agudo, 267–268, 268f, 269, 275
retenção de líquidos e, 273
no choque hipovolêmico, 290–291
insuficiência vasomotora e, 293
obesidade e, 237
peristalsia ureteral e, 327
regulação cardíaca pelo, 118, 117f, 126
após infarto do miocárdio, 264
centro vasomotor e, 215
débito cardíaco e, 243, 250–252, 251f
taquicardia e, 153
regulação da temperatura pelo, 918–919
regulação gastrointestinal por 797, 799
esfíncter ileocecal e, 812
esvaziamento do estômago e, 809
muco duodenal e, 828
reflexos no, 799
secreções glandulares e, 816
vasoconstrição no, 804
resposta de alarma do, 780–781
sangue, reservatório e, 186
taxa de filtração glomerular e, 336–337
taxa metabólica e, 913
termogênese sem tremor e, 911
vasoconstrição causada pelo, 175f, 176, 176f
no músculo esquelético, 256
norepinefrina (noradrenalina) e epinefrina (adrenalina), 209, 216
Sistema norepinefrina (noradrenalina), no cérebro, 750–751, 751f
Sistema ossicular, 671–672, 671f
lesão ao, 680
Sistema renina-angiotensina
controle da pressão arterial e, 232–234, 233f, 233f, 234f
na resposta integrada, 239, 239f, 240
hipertensão e, 235–236, 235f
na insuficiência cardíaca, 273
no choque hipovolêmico, 291
secreção de aldosterona e, 975
Sistema reticuloendotelial, 450–452. *Ver também* Macrófagos, teciduais.
Sistema talamocortical, 735–736
epilepsia "petit mal" (pequeno mal) e, 766
ondas alface, 764
Sistema tampão, 402–403
amônia, 410–411, 412f
bicarbonato, 403–405
líquido intracelular e, 405
fosfato, 405, 410, 411f
muco gastrointestinal e, 817
princípio iso-hídrico e, 405–406
proteínas, 405–406
hemoglobina, 405, 437
respiratório, 407
Sistema tampão do fosfato, 405, 410, 411f
Sistema vasoconstritor, simpático, 213–216, 214f
hipotálamo e, 216
isquemia cerebral e, 221
medula suprarrenal e, 216
Sistema vasodilator simpático, 216, 216f
Sistema venoso
curva de volume-pressão do, 177–178, 178f
esvaziamento da linfa no, 196, 197f
obstrução do sangue no, após infarto miocárdico, 263, 267
Sistemas de alavanca, na função do músculo esquelético, 84, 83f
Sistemas de controle adaptativos, 9
Sistemas de controle do corpo, 6–9. *Ver também Feedback* (retroalimentação); Homeostasia.
adaptativos, 9
características do líquido extracelular e, 7
concentração de dióxido de carbono, 6, 7
concentração de oxigênio, 6
para pressão sanguínea arterial 6, 7–8. *Ver também* Controle da pressão sanguínea arterial.
ganho de, 7–8
Sistemas neuro-hormonais, no cérebro, 749, 750–751, 751f
Sístole, 111, 111f
duração da, velocidade cardíaca e, 111
esvaziamento dos ventrículos durante, 111f, 112
SNC. *Ver* Sistema nervoso central (SNC).
Sódio. *Ver também* Hipernatremia; Hiponatremia; Ingestão de sal; Cloreto de sódio.
absorção intestinal de, 836–837, 837f, 839
no colo, 837, 839
adaptação renal para ingestão de, 321, 322f
concentração plasmática de
aldosterona e, 973
com GFR reduzido, 426, 427, 427f
difusão pelos poros capilares, 189, 190t
excreção renal de. *Ver também* Natriurese por pressão.
angiotensina II e, 395–396, 395f
diuréticos e, 419, 420f
equilíbrio de ingestão e, 390
regulação do, 390–392
ingestão alimentar de
ingestão de potássio e, 387
pressão arterial e, 397
recomendações para, 387
respostas integradas para, 397
líquido extracelular, regulação do, 363, 374
angiotensina II e, aldosterona no, 378–379, 378f, 975, 976
apetite por sal, e, 379
pela sede, 376–379, 377t, 378f
pelo sistema osmorreceptor-ADH, 363, 374–376, 377–378, 379
membrana do soma neuronal e, 581, 581f
na saliva, 816f, 817, 818
nas secreções das glândulas sudoríferas, 916–917
no líquido cerebrospinal, 789
ósseo, 1007–1008
potencial pó-sináptico e, 582, 582f
reabsorção renal de, 342, 343, 343f
aldosterona e, 346, 356–357, 396
angiotensina II e, 357–358, 357f
ativação simpática e, 358
com transporte gradiente-tempo, 345–346
com transporte máximo, 346
concentração de urina e, 372
consumo de oxigênio e, 334, 335f
diuréticos e, 419
estrogênio e, 1048
íons cloreto e, 346, 347f
íons hidrogênio e, 344, 350, 349f, 412
na gravidez, 1065, 1067
pelas células principais, 351
peptídio natriurético atrial e, 358
pressão arterial e, 356
reabsorção de água e, 346
sabor salgado dos íons de, 683
secreção intestinal de, 829
volume do líquido extracelular e, 390–392, 396–397
Solução de dextrana, 298
Solução hiperosmótica, 310
Solução hiposmótica, 310
Soluções hipertônicas, 310, 310f
troca de líquidos e osmolaridade causada por, 311, 311f
Soluções hipotônicas, 310, 310f
troca de líquidos e osmolaridade causada por, 311, 311f
Soluções intravenosas, nutritivas, 313. *Ver também* Soluções salinas.
Soluções isosmóticas, 310
Soluções isotônicas, 310, 310f
Soluções salinas
isotônicas, 310, 311, 311f
troca de líquidos e osmolaridade causada por, 312–313, 311f
Soluto impermeante, 309, 310
Solvente, 346
Som. *Ver* Audição.
Som (bulha) cardíaco atrial, 280, 281f
Soma do neurônio, 575, 575f
diferenças de concentração iônica e, 581–582, 581f
potencial de membrana de repouso do, 581, 581f
potencial elétrico uniforme no, 582
Somação
do músculo esquelético, contrações, 83, 83f
do potencial pós-sináptico, 582, 584f, 584, 585–586
em agrupamentos (*pool*) neuronais, 597
nas fibras sensitivas, 594, 594f, 595f
térmica, 628
Somação de fibras múltiplas, 83
Somação de frequência, das contrações do músculo esquelético, 83, 83f
Somação espacial
nas fibras sensitivas, 594, 594f
auditivas, 676
térmicas, 628
nos neurônios, 584
Somação temporal
nas fibras sensitivas, 594, 595f
nos neurônios, 584
Somatomamotropina coriônica humana,1065, 1070
Somatomedina C, 946–948
Somatomedinas, 946–948
Somatostatina, 943, 944t, 948–948, 998
secreção gástrica e, 822
secreção pancreática de, 987
Somatotropina. *Ver* Hormônio do crescimento (GH; somatotropina).
Somatotropos, 941, 943t, 942
Sonhos, 750–751, 761
Sono, 761–765
ciclo entre vigília e, 762–763
funções da, 763–764
hormônios tireoidianos e, 961
movimento rápido dos olhos (REM), 750–751, 761–762
causas possíveis de, 762
ondas cerebrais no, 765, 766f
privação de, 763
onda lenta, 761–765
ondas cerebrais no, 765, 766f
ondas cerebrais no, 763, 764, 765, 766f
secreção de hormônio do crescimento e, 948, 947f

taxa metabólica e, 911
teorias básicas do, 762–763
Sono paradoxal, 762
Sons cardíacos, 113, 279–282
auscultação dos, 280, 280f
com ducto arterioso patente, 281f, 284
com lesões valvulares, 281–282, 281f
frequências de, 279, 280f
normal, 279–280
Sons de Korotkoff, 180–181
Sopro, 285
Sopro (bulhas) cardíacos
com ducto arterioso patente, 281f, 284
na cardiopatia valvular, 281–282
Soro, 478
*Stent* (endoprótese expansível), artéria coronária, 266
*Streptococcus mutans*, 1022
Submarino, 566
Substância de reação lenta da anafilaxia 467, 468
constrição bronquiolar causada por, 497
na asma, 546
Substância fundamental, 20
do osso, 1007, 1008
Substância gelatinosa, 619, 619f
Substância negra, 729, 729f, 730, 730f
doença de Huntington e, 733
doença de Parkinson e, 730, 732–733
neurotransmissores na, 731–732, 731f
sistema da dopamina e, 751, 751f
Substância P, 620
Substância periaquedutal, sinais dolorosos e, 620–621, 621f
Substância reticular
aparelho vestibular e, 717f
área excitatória na 749–750, 750f
sistema da acetilcolina e, 751
sono e, 762, 763
vias auditivas e, 677
área inibitória na, 750, 750f
fibras motoras levando à, 708
gânglios da base e, 729f
hipotálamo e, 753
percepção da dor e, 620
regulação autônoma e, 781
sistema límbico e, 753
via aferente cerebelar para, 722
Substâncias anorexígenas, 891–892, 892t, 896
Substâncias bóciogênicas, 965
Substâncias orexigênicas, 891, 892, 892t, 896
Substâncias químicas estranhas, excreção renal de, 321, 329–330, 348
Substâncias tireoidianas, 963
nos alimentos, 965
Substâncias tóxicas
necrose tubular aguda causada por, 423
sabor amargo de, 684
t-PA. *Ver* ativador de plasminogênio tecidual (t-PA).
Substancias transmissoras. *Ver* Neurotransmissores.
Substitutos plasmáticos, 298
Substratos do receptor de insulina, 988–989, 989f
Subtálamo, 729, 729f, 730, 730f
lesões no, 730, 732–733
Sucrase, 829, 832
Sucrose, 831–832
Sudorese, 916–917. *Ver também* Perda de calor por evaporação.
aclimatização para o calor e, 917, 924
controle hipotalâmico da, 916, 918, 919f
ponto de ajuste e, 920, 921f
local, 922
receptores cutâneos e, 918
Sulfato de condroitina, 20
Suor
composição do, 916–917
perda de água no, 303, 304t
Super-hidratação
hipernatremia causando, 313t, 315
hiponatremia na, 314, 313t
Super-hidratação hiperosmótica, 313t, 315
Super-hidratação hiposmótica, 314, 313t
Superóxido
dos neutrófilos e macrófagos, 450
$PO_2$ alveolar alta e, 562–563
Superóxido dismutase, 562–563
Super-sensibilidade de desnervação, 779, 780f
Supressão, 155
Suprimento sanguíneo coronário, 258, 258f
Surdez de palavras (afasia receptiva auditiva), 742
Surdez, 680, 680f
Surfactante, 492, 514
angústia respiratória neonatal e, 492, 545, 1078

## T

$T_3$ reversa ($RT_3$), 956f, 957, 957f
$T_3$. *Ver* Triiodotironina ($T_3$).
$T_4$. *Ver* Tireoxina ($T_4$).
Tabagismo
aterosclerose e, 872
úlcera péptica e, 843
ventilação pulmonar no exercício e, 1095–1096
*Tabes dorsalis*, 328
Tálamo. *Ver também* Complexo ventrobasal do tálamo.
aferente do córtex motor , 708, 725, 726f
áreas de associação somatossensitivas e, 609
córtex cerebral e, 735–736, 736f, 750
função somatossensitiva, 614
gânglios da base e, 729, 729f, 730–731, 730f
na doença de Parkinson, 732–733
memória e, 748
ondas alfa e, 764
percepção da dor e, 620
sinais excitatórios reticulares e, 749, 750f
sinais gustativos e, 685–686, 686f
sinais olfativos e, 690
sono e, 762
via aferente cerebelar para, 722
vias de dor para, 619–620, 619f
interrupção cirúrgica da, 620
vias somatossensitivas para
anterolateral, 605, 614, 614f
coluna dorsal–leminisco medial, 605, 606, 607f, 608
rotação articular e, 613, 612f
sinais térmicos no, 628
vias visuais no, 659–660, 659f
Tamponamento, cardíaco, curva de débito cardíaco e, 246, 247f
Tanque de respiração, 549f, 549
Taquicardia(s)
bloqueio intraventricular incompleto causada por, 155–156
paroxística, 158–159
atrial, 158, 158f
ventricular, 158–159, 159f
sinusal, 153, 153f
Taquicardia atrial paroxística, 158, 158f
Taquicardia paroxística, 158–159
atrial 158, 158f
ventricular, 158–159, 159f
Taquicardia paroxística do nó atrioventricular (A-V), 158
Taquicardia sinusal, 153, 153f
Taquicardia ventricular paroxística 158–159, 159f
Taquicardia ventricular, paroxística, 158–159, 159f
Taquicardias supraventriculares, 158
TATA Box, 35, 35*f*
Taxa de depuração (*clearance*) metabólica, de hormônio, 932
Taxa de filtração glomerular (TFG)
autoregulação da, 337–340, 338f, 339f
como fração de fluxo plasmático, 330
controle fisiológico de, 336–337, 336t
determinantes de, 330, 332–334, 332f, 333f, 334f, 335t
envelhecimento e, 425, 425f
estimativa da
com *clearance* (depuração) de inulina, 358–360, 359t, 360f
com concentração de creatinina, 360, 360f, 361f
na gravidez, 1067
na insuficiência cardíaca, 273
na insuficiência renal crônica, 426–427, 427f, 428t
vantagens do nível normal alto, 330
Taxa de ventilação-perfusão, 516–518
anormalidades da, 518
atelectasia e, 545
na pneumonia, 544–545, 545f
na tuberculose, 546
no enfisema, 518, 544
hipóxia e, 546
Taxa internacional normalizada (INR), 485
Taxa metabólica, 908–909. *Ver também* Gasto de energia.
ADP no controle da, 908
após a refeição, 911
basal. *Ver* Taxa metabólica basal (TMB).
epinefrina (adrenalina) e, 778
estrogênios e, 1048
fatores que determinam, 913
fluxo sanguíneo para o tecido e, 202, 202f
débito cardíaco e, 246
medida da, 908–909
no neonato, 1081
$PCO_2$ do líquido intersticial, e, 522, 522f
termogênese e, 919
Taxa metabólica basal (TMB), 909–911, 910f, 913
hormônios tireoidianos e, 955, 959, 960, 961f
no hipertireoidismo, 964
no hipotireoidismo, 966
na gravidez, 1066
testosterona e, 1034
Tecido adiposo, 863
armazenamento de ácido graxo no, 868
insulina e, 991
armazenamento de triglicerídeos no, 865, 868
difusão de ácido graxo para, 862, 862f
ingestão alimentar e *feedback* do, 894
lipase no, 863, 869
mobilização de ácido graxo a partir do, 865, 868
cortisol e, 977
síntese de triglicerídeos no, 865, 868
Tecido adiposo marrom, 911, 919
Tecidos linfóides, 458
atrofia induzida pelo cortisol, 980
Tecidos subcutâneos, macrófagos nos, 450
Telófase, 38*f*, 39
Temperatura cutânea, 913
ponto de ajuste e, 920, 921f
reflexos locais que regulam, 922
Temperatura, corporal, 913–924. *Ver também* Perda de calor; Termogênese (produção de calor); Termorreceptores.
anormalidades da, 922–924, 922f. *Ver também* Febre.

controle comportamental do, 922
função cardíaca e, 119
ganho do sistema de controle para, 8
ingestão de alimentos e regulação da, 894, 919
ovulação e, 1055, 1056f
regulação hipotalâmica da, 753, 917–922
área anterior hipotalâmica-pré-óptica na, 917, 919
efetores neuronais na, 918–919, 919f
febre e, 922–923, 922f
hipotálamo posterior na, 918
ponto de ajuste, 919f, 919–920, 921f, 923, 922f
receptores corporais profundos e, 918, 920
receptores cutâneos e, 918, 920
reflexos espinais e, 922
temperaturas baixas e, 924
variação da temperatura atmosférica e, 917, 917f
regulação neonatal de, 919, 1081, 1082f
prematuridade e, 1082
regulação simpática da, 780
retal, 913f
temperatura central, 913
ponto de ajuste da, 919f, 919–920, 921f
variação de, 913, 913f
temperatura cutânea, 913
ponto de ajuste e, 920, 921f
reflexos locais que regulam a, 922
variação do normal da, 7, 7*t*, 913, 913f
velocidade cardíaca e, 153
Tempo de coagulação, 484
Tempo de protrombina, 484–485, 485f
Tempo de sangramento, 484
Tendências de sangramento. *Ver também* Hemorragia.
na trombocitopenia, 483
nas deficiências de fatores, 482–483
Tênias do colo, 812
Tensão superficial, nos alvéolos, 491–492
de bebês prematuros, 492
Teobromina, 586
Teofilina, 586
Teoria aminostática da fome e alimentação, 894
Teoria da perda de oxigênio, da regulação do fluxo sanguíneo local, 202, 203, 203f
Teoria glicostática da fome e, alimentação, 894
Teoria lipostática da fome e, alimentação, 894
Teoria vasodilatadora, da regulação do fluxo sanguíneo local, 202–203
Terapia com líquidos, cálculos para, 311–313, 311f, , 312t
Terapia eletroconvulsiva, 767
Teratoma, 1038
Terceira bulha cardíaca, 280
Terminações de Ruffini, 590f, 604
Terminações nervosas livres, 590f, 603
como receptores da dor, 617
como receptores de calor, 626
detecção de coceira e cócegas pelas, 604–605
somação espacial e, 594, 594f
tipos de fibras, 604
Terminais pré-sinápticos excitatório, 575
Terminais pré-sinápticos inibitórios, 575
Terminais pré-sinápticos, 575–576, 575f. *Ver também* Neurotransmissores.
liberação de transmissores a partir de, 576, 578
memória de longo prazo e, 747
síntese de transmissores no, 578–580
Termogênese (produção de calor), 913, 919
durante exercício, 1098–1099
em temperaturas baixas, 924
inibição hipotalâmica do, 918, 919f
sem tremor, 911, 919
Termogênese química, 919
Termogênese sem tremor, 911, 919
Termogenina, 919
Termorreceptores, 589, 590t, 626–628, 627f
fibras nervosas a partir de, 594
vias de transmissão a partir de, 628
Teste de função renal, métodos de depuração (*clearance*) para, 360f, 361f
Teste de supressão por dexametasona, 984
Teste de tolerância à glicose, 1001–1003, 1002f
Testes com exercícios, da reserva cardíaca, 274
Testículo(s)
anatomia do, 1025, 1025f
armazenamento de esperma no, 1027–1028
colesterol usado por, 870
descida do, 1034
fetal, gonadotropina coriônica humana e, 1037, 1064
temperatura do, 1029, 1030
Testosterona
degradação e excreção de, 1032
deposição de proteína nos tecidos e, 879–880, 1034–1035, 1089
efeitos não genômicos da, 1035
espermatogênese, 1027
estrutura química da, 1032f
funções da, 1032–1034
hormônio luteinizante e, 1035, 1037
mecanismo de ação da, 1034–1035
metabolismo da, 1032
nível plasmático de, ciclo de vida e, 1032, 1033f
no desenvolvimento fetal, 1032, 1034, 1033f, 1037, 1064
secreção de, 1031–1032, 1032f
síntese ovariana de 1045, 1046, 1046f
taxa metabólica e, 911
Tetania, hipocalcêmica, 67, 387, 1006, 1006f
no hipoparatireoidismo, 1018
no infante prematuro, 1082
no raquitismo, 1019–1020
Tetanização, 83, 83f
Tetracaína, 72
Tetralogia de Fallot, 285, 285f
Tetrodotoxina, 65
Tiamina, 27, 28, 28*f*, 31*t*. *Ver* Vitamina B1 (tiamina).
Timo, processamento de linfócitos T no, 458–459, 459f, 466
Tipo tecidual, 473
Tipos de Rh sanguíneo, 471–473
eritroblastose fetal e, 444, 471–472, 1080
Tipos sanguíneos
A-B-O, 469–471, 470f, 470t
Rh, 471–473
tipagem sanguínea, 470–471, 471t
Tireoglobulina, 928, 955, 956–957, 956f
armazenamento da, 957
clivagem dos hormônios a partir da, 957, 962
hipotireoidismo e, 965
organificação da, 956–957
Tireoide
anatomia da, 955, 955f
doenças da, 964–966, 965f, 966f
fluxo sanguíneo na, 955
histologia da, 955, 955f
inibidores da, 963
secreção de calcitonina na, 1017
Tireoidite
autoimune, 965
bócio idiopático e, 965
Tireotoxicose. *Ver* Hipertireoidismo.
Tireotropina coriônica humana, 1065
Tireotropina. *Ver* Hormônio estimulante da tireoide (TSH; Tireotropina).
Tireotropos, 941, 943t
Tireoxina ($T_4$), 955. *Ver também* Hormônios tireoidianos.
aferição diagnóstica, 964, 966
comparados à triiodotironina, 955
convertida em triiodotironina, 958
mecanismo de ação, 937
metabolismo das proteínas e, 880
na gravidez, 1065
produção de calor e, 919
taxa metabólica e, 911, 913
Tireoxina ligada à pré-albulmina, 957–958
Tirosina
hormônios derivados da, 928–930
na síntese da norepinefrina (noradrenalina), 774
na síntese do hormônio tireoidiano, 956–957, 957f, 962
Tirosina cinases
receptor de insulina e, 988–989, 989f
receptor de leptina e, 934
Titina, 75, 75f
TMB. *Ver* Taxa metabólica basal (TMB).
TNF (fator de necrose tumoral), na inflamação, 454, 454f
Tolerância, imunológica, 466
Tonometria, 642, 642f
Tônus
muscular. *Ver* Tônus muscular.
simpático e, parassimpático 779
Tônus muscular
controle central do, 733
do músculo esquelético, 83
Tônus parassimpático, 779
Tônus simpático, 779
Tônus vasoconstritor simpático, 215, 215f
Toque, 603. *Ver também* Receptores táteis; Sensações táteis.
vias do sistema nervoso central, 605
*Torsades de pointes*, 157, 158f
Toxicidade da digitális, alterações das ondas T na, 151, 151f
Toxicidade do oxigênio, 526
em altas pressões, 561–563, 565
Toxina botulínica, 89
Trabalho de parto, 1068–1069, 1069f
Trabalho externo, cardíaco, 115–116, 114f, 115f
Trabalho mecânico, energia do ATP para, 23, 24
Trabalho volume-pressão, cardíaco, 115
Trabalho, da respiração, 492
Traços de memória, 745
Tradutor de sinal, proteínas ativadoras da transcrição (STAT), 934
Tranquilizadores, centros de punição e recompensa e, 757
Transaminação
na desaminação 878–879
na síntese de aminoácidos, 878, 878f, 883
Transcitose, no endotélio capilar, 188
Transcortina, 972
Transcrição gênica. *Ver* Transcrição.
Transcrição, 27, 27*f*, 29*f*, 29–31
ação hormonal e, 934, 935f, 937
pela insulina, 993
pelo cortisol, 980
pelo hormônio do crescimento, 945
pelos hormônios tireoidianos 958, 959f
nos neurônio pós-sinápticos, 578, 577f
regulação dos, 35–36, 35*f*
Transcriptase reversa, 41
Transcrito relacionado à cocaína e anfetamina, 891, 891f
Transducina, 649, 649f
Transferrina, 442, 442f, 444, 883
Transfusão, para choque, 297
irreversível, 295, 294f

Transfusão plasmática, 297
Transfusão sanguínea 297. *Ver também* Transfusão; Reações de transfusão.
sangue, tipos na, 469, 470t
Translação, 27, 27*f*, 33–35, 34*f*. *Ver também* Proteína(s), síntese de.
hormônio do crescimento e, 945
Transmissor excitatório, 576
Transmissores inibitórios, 576
Transplante de tecidos e órgãos, 473–474
transplante renal, 432
Transplante renal, 432
Transportadores de glicose, 50, 343–344, 344f. *Ver também* Co-transporte de sódio.
das células beta pancreáticas, 994, 994f
Transportadores de ureia, 346–347, 352–353, 368, 372
Transporte. *Ver* Transporte ativo; Difusão; Transporte de membrana.
Transporte ativo, 13, 18, 51–56
de aminoácidos dentro das células, 876–877
energia do ATP para, 905
hormônios tireoidianos e, 960
na reabsorção tubular renal, 342–346, 343f, 344f, 345f
nos ductos salivares, 817
pela superfície celular, 56–56, 55*f*, 56f
primária, 51–53, 54f
secundário, 51–53, 53–56, 55*f*, 56f. *Ver também* Co-transporte.
*vs.* difusão, 45–46, 46*f*
Transporte de membrana, 45–56. *Ver também* Transporte ativo; Difusão.
energia do ATP para, 23–24, 23f
mecanismo básico de, 45–46, 46*f*
Transporte de proteínas, 45, 46*f*. *Ver também* Proteínas carreadoras; Canais de proteínas.
Transporte gradiente-tempo, 345–346
Transporte máximo, tubular renal, 344–345, 345f, 345t
Traqueia, 496, 497f
Trato alimentar. *Ver* Trato gastrointestinal.
Trato corticopontinocerebelar, 720, 725
Trato corticorrubral, 708–709, 709f
Trato corticospinal (piramidal), 693f, 694, 707–708, 707f
cerebelo e, 725, 726f
lesões no, 711
via corticorrubrospinal e, 708–709
Trato de Lissauer (trato póstero-lateral)
sinais de dor no, 619f
sinais térmicos no, 628
Trato espinocerebelar, 721, 721f, 725, 726f
lesões no, 721, 721f, 728
Trato espinotalâmico, 606f, 608f, 613, 614, 619
Trato gastrointestinal. *Ver também* Sistema nervoso entérico.
anatomia do, 795, 796f
aspectos funcionais do, 795
controle autônomo do, 797, 798–799
glândulas e, 776t, 777, 780, 815–816
estrutura da parede do 795, 796f. *Ver também* Músculo liso gastrointestinal.
fibras nervosas sensoriais a partir, 797, 798f, 799
fluxo sanguíneo no, 801–804
atividade intestinal e, 803
circulação esplâncnica e, 801–802, 802f
controle nervoso do, 804
durante exercício ou choque, 804
pelas vilosidades intestinais, 803–804, 804f
suprimento sanguíneo arterial, 802–803, 802f
funções homestáticas do, 5
glândulas no. *Ver* Secreção(ões) gastrointestinal(is).
reflexos autônomos que afetam
atividade intestinal e, 814
glândulas e, 780
reflexos que afetam, 799
Trato geniculocalcarino, 659, 659f, 661
Trato olivocerebelar, 708, 721, 721f
Trato óptico, 659, 659f
interrupção do, 663
Trato paleospinotalâmico, 619, 620
Trato piramidal. *Ver* Trato corticospinal (piramidal).
Trato pontocerebelar, 708, 720
Trato pontoreticulospinal, 711–712, 712f
Trato respiratório, perda de água insensível pelo, 303, 304t
Trato reticulocerebelar, 708, 721, 721f
Trato reticuloespinal, 708, 710f, 711–712, 712f, 716, 717f
Trato reticulospinal medular, 712, 712f
Trato rubrospinal, 708–709, 709f, 725, 726f
Trato solitário, 215. *Ver também* Núcleo do trato solitário.
barorreceptores e, 217, 218
controle autônomo pelo, 781
deglutição e, 806
sinais gustativos e, 685–686, 686f
Trato tetoespinal, 708, 710f
Trato vestibulocerebelar posterior, 708, 721, 721f
Trato vestibulospinal, 708, 710f, 712, 712f, 716, 717f
Trauma
choque hipovolêmico no, 296
secreção de hormônio do crescimento no, 948, 948
Tremedeira, 913
centro motor primário para, 919
estimulação hipotalâmica do, 919
ponto de ajuste e, 920, 921f
febre e, 923, 922f
receptores cutâneos e, 918
Tremor
hormônios tireoidianos e, 961
na doença de Parkinson, 732
tremor de intenção, 725–726, 728
Tremor de ação, 725–726, 728
Tremor intencional, 725–726, 728
TRH. *Ver* Hormônio liberador de tireotropina (TRH).
Triângulo de Einthoven, 133, 133f
Trianténeno, 351, 351f, 421
Triglicerídeos. *Ver também* Ácidos graxos.
alimentar, 833–834, 833f
armazenamento de, 863–864. *Ver também* Tecido adiposo.
digestão dos, 831, 833f
emulsificação para, 834
no estômago 834
pela lipase pancreática, 834, 834f
sais biliares e, 834
estrutura química dos, 861
funções dos, 861
hepáticos, 863–864
hidrólise dos, 862, 864
hormônios tireoidianos e, 960
na célula, 12
como glóbulos gordurosos neurais, 13
nas lipoproteínas, 863, 863t
nos quilomícrons, 861–862
nova síntese de, no epitélio intestinal, 839, 861
produção de energia a partir dos, 864–868. *Ver também* Gorduras, como fonte de energia.
regulação dos, 868–869
síntese dos, 863–864
a partir de carboidratos, 865–868, 867f
a partir de proteínas, 868
Trígono, 326f, 325, 326f, 327
Triiodotironina ($T_3$), 955. *Ver também* $T_3$ reversa ($RT_3$); Hormônios tireoidianos.
comparada à tireoxina, 955
mecanismo de ação, 937
RNAt. *Ver* RNA de transferência (RNAt).
tireoxina convertida para, 958
Triiodotironina ($T_3$).
clima frio e, 919
duração de ação longa, 958, 958f
estruturas da, 957f
funções dos, 958–962
atividade metabólica e, 959–960
crescimento e, 960
efeitos não genômicos na, 958
função sexual e, 962
gordura hepática e, 960
lipídios plasmáticos e, 960
metabolismo da gordura e, 868, 960
metabolismo dos carboidratos e, 960
motilidade gastrointestinal e, 961
músculos e, 961
necessidade de vitaminas e, 960
outras glândulas endócrinas e, 961–962
peso corporal e, 960
respiração e, 961
sangue, colesterol e, 870
sistema cardiovascular e, 961
sistema nervoso central e, 961
sono e, 961
taxa metabólica basal e, 955, 959, 960, 961f
transcrição genética e, 958, 959f
início lento, 958, 958f
liberação de
da tireoide, 957
para os tecidos a partir do plasma, 958
ligação de proteínas da, 928, 957–958
mecanismo de ação, 937
metabolismo das proteínas e, 880, 959
receptores para, 937, 958, 959f
regulação de secreção de, 962–963, 963f
síntese da, 928, 955, 956–957, 956f, 957f
inibidores da, 963
síntese proteica e, 958, 959f
taxa diária de secreção, 957
transporte de, dos tecidos, 957–958
Tripsina, 823, 833
Tripsinogênio, 823
Triquinose, 454
Troca de cloreto, 526–527
Troca de cloreto-bicarbonato, 837
Troca de gás. *Ver* Membrana respiratória; Taxa de ventilação-perfusão.
Troca de sódio-cálcio, no músculo cardíaco, 110, 110f
atividade da digitális e, 270
Troca do líquido capilar, para regulação da pressão arterial, 239, 239f
Trombina, 477, 477f, 478
adsorvidas para fibras de fibrina, 482
trombomodulina ligada à, 481
Trombo, 483. *Ver também* Trombose coronária.
Trombocitopenia, 483
Trombócitos. *Ver* Plaquetas.
Trombomodulina, 481
Tromboplastina tecidual. *Ver* Fator tecidual.
Tromboplastina, estrutura química da, 869
Trombose coronária, 261
desenvolvimento colateral seguinte à, 209
espasmo que desencadeia, 262
Trombose venosa, femoral, 483
Trombostenina, 475, 478
Tromboxano, A 2
agregação plaquetária e, 476
vasoconstrição causada por, 475

Trompas uterinas
anatomia das, 1041, 1041f, 1042f
efeitos estrogênicos nas, 1047–1048
entrada do ovo nas, 1059, 1060f
infertilidade associada às, 1056
progesterona e, 1049
transporte do espermatozóide nas, 1054, 1059
transporte do ovo fertilizado nas, 1060, 1060f
Tronco encefálico. *Ver também* Medula; Ponte.
aferência cerebelar a partir do, 721, 721f
aferência do gânglios da base a partir do, 731–732, 731f
alimentação e, 892–893
ativação cerebral pelo, 749–751
sinais excitatórios contínuos no, 749–750, 750f
sistemas neuro-hormonais no, 749, 750–751, 751f
centro do vômito no, 845, 845f, 846
centros de controle autônomo do, 781, 781f
deglutição e, 806, 807
funções cerebelares e, 724–725, 733
funções do, 711
funções motoras e, 711–712, 711f, 712f
anencefalia e, 716–717
gama eferentes no, 697, 698
reflexos de estiramento e, 698
hipotálamo e, 753
inibição cerebral pelo, 750
mastigação e, 805
núcleo salivatório no, 818, 818f
núcleos vestibulares no, 716, 717f
reflexos gastrointestinais e, 799
sinais cerebelares para, 722
sistema límbico e, 753
vias de dor para, 620
Tronco nervoso
fibras mielinizadas no, 69, 70f
condução saltatória no, 70, 71f
velocidade de condução no, 70
fibras não mielinizadas no, 69, 70f
Tropomiosina, no músculo esquelético, 77–78, 77f
Troponina
calmodulina e, 937
no músculo cardíaco, 109
no músculo esquelético, 77–78, 77f
TSH. *Ver* Hormônio estimulante da tireoide (TSH; tireotropina).
Túber cinéreo, 942
Tuberculose, 546
defesas bacterianas, 450
Tubulina, 16
Túbulo coletor, 324, 324f, 351, 350f, 351f
aldosterona e, 356
concentração de urina e, 364, 364f, 367t, 370f, 372
Túbulo conector, 324, 324f
Túbulo distal, 324, 324f. *Ver também* Mácula densa.
concentração de urina e, 364, 364f, 367t, 368, 368f, 370f, 372
propriedades de transporte dos, 350–352, 350f, 351f
reabsorção cálcio no, 388–389
secreção de potássio por, 384, 386, 386f
segmento de diluição do, 350
Túbulo proximal, 324, 324f
concentração de urina e, 364, 364f, 367t, 371
equilíbrio glomerulotubular do, 353–354
reabsorção no, 347–348, 347f, 348f
de água, 346
de aminoácidos, 343–344
de cálcio, 388, 388f, 389
de fosfato, 389
de glicose 343–344
de potássio, 382, 383f
de sódio, 345–346
secreção pelos, 347f, 348
Túbulos dentinários, 1021
Túbulos renais. *Ver também* Túbulo distal; Alça de Henle; Túbulo proximal.
transporte ativo nos, 56–56, 55f, 56f
transporte de íon hidrogênio nos, 53, 56
Túbulos seminíferos, 1025–1026, 1025f, 1026f
controle de *feedback* negativo dos, 1037
estrogênio nos, 1032
lesão aos, 1029
Túbulos T. *Ver* Túbulos transversos (T).
Túbulos transversos (T)
do músculo cardíaco, 109–110, 110f
do músculo esquelético, 75f, 91, 92f, 93, 92f
Tumor de células da granulosa, 1054
Tumores acidófilos, 942, 950–951
Tumores de células de Leydig, 1038
Tumores testiculares, células de Leydig, 1038

U
Ubiquinona, 856
Ubiquitina, atrofia muscular e, 85
Úlcera gástrica, 842. *Ver também* Úlcera péptica.
Úlcera marginal, 842
Úlcera péptica, 822, 828, 842, 842f, 843
obstrução causada por 846
tratamento de, 843
Ultrafiltração, nos capilares peritubulares, 341–342, 343
Umidificação do ar, 511, 511t
Unidade de decibel, 676–677, 677f
Unidade de resistência periférica (URP), 172–173
Unidade formadora de colônia (UFC), 438f, 439
Unidade respiratória, 513, 513f
Unidades macromotoras, 85
Unidades motoras, 83, 694
após poliomielite, 85
Uracil, 29, 31*t*
Ureia
concentração de urina e, 367t, 368–370, 369f, 372
difusão pelos canais da membrana, 47
difusão placentária da, 1063
formação hepática, 879, 882–883
gasto de ATP para 905
insuficiência renal crônica e, 428
no suor, 916
reabsorção da, no rim, 346–347, 347f, 352–353
rim artificial e, 433
Uremia, 428
composição plasmática na, 433t
Ureteres, 326f, 328, 326f
sensação de dor nos, 327
Uretra, 324, 326f
posterior, 326f, 326, 326f
micção voluntária e, 328
reflexo de micção e, 327
Urina
concentração de, 363, 364–372
distúrbios da, 373
gravidade específica e, 365, 366f
mecanismo contracorrente e, 366–367, 367f, 370–371, 370f, 372
na insuficiência renal crônica, 427, 428f
necessidade básica para, 365–366
nível máximo de, 365
quantificação da. 373
resumo da, 371–372, 370f
túbulo distal e ductos coletores e, 368, 368f
ureia e, 368–370, 369f
volume obrigatório e, 365, 372
diluição da, 363–364, 364f
distúrbios da, 373
formação da, 328–330, 329f. *Ver também* Rim(s), reabsorção pelo; Rim(s), secreção pelo.
na insuficiência renal crônica, 427
quantificação da, 373
gravidade específica e, 365, 366f
osmolaridade da, gravidade específica e, 365, 366f
perda de água na, 304, 304t
pH da, 402, 402t
mínimo, 410
transporte do rim para bexiga urinária, 328
volume de
na gravidez, 1066
obrigatório, 365, 372
Urobilina, 883–886
Urobilinogênio, 883–886, 885f, 886
Urticária, 467
Útero, 1041, 1041f, 1042f. *Ver também* Implantação; Trabalho de parto.
contração do, ocitocina e, 952
contratilidade do, 1067–1068
hipotálamo e, 755
efeitos estrogênicos no, 1047
involução após o parto, 1069–1070
parto e, 1067–1069, 1069f
progesterona e, 1048
Utrículo, 712–714, 713f, 714–715
Úvula, do cerebelo, 716

V
Vagina, 1041, 1041f, 1042f
efeitos estrogênicos na, 1047
Valva atrioventricular direita (tricúspide), 112–113
como nível de referência para pressão, 185–186, 184f
primeira bulha cardíaca e, 279, 280, 280f
Valva atrioventricular esquerda (mitral), 112–113, 113f
primeira bulha cardíaca e, 279, 280, 280f
Valva da aorta, 111f, 112–113, 113f
curva de pressão aórtica e, 113
segunda bulha cardíaca e, 113, 280, 280f
Valva ileocecal
controle do *feedback* da, 812
função da,811–812, 812f
peristalsia ileal e, 811, 812f
Valva pulmonar, 113
estenose congênita da, 144, 144f, 145
segundo batimento cardíaco e, 113, 280, 280f
Valvas atrioventriculares (A-V), 111f, 112–113, 113f. *Ver também* Valva atrioventricular esquerda (mitral); Valva atrioventricular direita (tricúspide).
primeira bulha cardíaca e, 113, 279
Valvas coniventes, 835, 835f
Valvas semilunares, 112–113, 113f. *Ver também* Valva da aorta; Valva pulmonar.
segunda bulha cardíaca e, 113, 279–280
Valvas venosas, 183–185, 184f
incompetentes, 185
Varfarina, 484
Varicosidades
das terminações nervosas do músculo liso, 98f, 99
das terminações nervosas pós-ganglionares, 774

Vascular músculo liso. *Ver também* Controle do fluxo sanguíneo.
aldosterona e, 975
autoregulação do fluxo sanguíneo e, 204–205
fatores locais de controle, 101
óxido nítrico e, 205, 206f
Vascularidade dos tecidos, regulação do fluxo sanguíneo e, 207–209, 208f
Vasoconstrição
cutânea, para regulação da temperatura, 918, 922, 923
de vasos lesados, 475
fluxo sanguíneo tecidual e, 175f, 176, 176f
íons com efeito sobre, 211
Vasodilatação
cutâneo, para regulação da temperatura, 918, 922, 924
íons com efeito sobre, 211
no choque séptico, 296
no controle local do fluxo sanguíneo, 201, 202–203, 204, 207207
fatores teciduais e, 101
óxido nítrico e, 205–207, 206f
PR aumento de dióxido de carbono, 210
Vasomotilidade, dos vasos precapilares, 188–189, 203
Vasopressina. *Ver* Hormônio antidiurético (ADH; vasopressina).
Vasos deferentes 1025, 1025f, 1027–1028
Vasos porta hipotalâmico-hipofisários, 942–943, 943f
Vasos retos, 324, 326f
fluxo sanguíneo nos, 336
troca de contra-corrente nos, 366, 370–371, 370f
Vasos sanguíneos. *Ver também* Artérias; Arteríolas; Capilares; Veias.
controle autônomo dos, 771–772, 772f, 773, 776t, 777
medula suprarrenal nos, 778
tônus intrínseco dos, 779
VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), 209
Veia hepática, 881f, 882
pressão elevada na, 882
Veia porta, 801–802, 801f, 881, 881f, 882
bacilos do colo, 882
bloqueio na, 882
Veias
como reservatório sanguíneo, 186
contração relacionada ao exercício, 256–257
distensibilidade das, 177–178, 178f
funções das, 167, 181, 183–185, 186
inervação simpática das, 213, 214f
no controle nervoso da pressão arterial, 217
no choque hipovolêmico, 290
receptores de temperatura nas, 918
volume sanguíneo nas, 167, 168
Veias aquosas, 642, 642f
Veias pulmonares, 501
Veias umbilicais, 1061, 1062f
Veias varicosas, 185
Velocidade cardíaca
controle do reflexo atrial do, 220–221
do eletrocardiograma, 131
duração da contração e, 110
duração do ciclo cardíaco e, 111
estimulação simpática do, 118, 126, 153
centro vasomotor e, 215
débito cardíaco e, 243
estimulação vagal e, 118, 125–126
estiramento da parede atrial direita e, 116, 241–242
exercício e, 256, 257
treinamento de atletas e, 1098, 1098f
hipotálamo e, 753
hormônios tireoidianos e, 961
irregular, 154, 154f
na fibrilação atrial, 163
lenta, 153–154, 153f
no choque hipovolêmico, 290
regulação da pressão arterial e, 217
regulação parassimpática de, 213
temperatura corporal e, 119, 153
Velocidade de excreção, cálculo da, 359t
Velocidade do movimento, 603, 613
Velocidade respiratória, volume respiratório por minuto e, 494
Ventilação. *Ver* Ventilação alveolar; Ventilação mecânica; Ventilação pulmonar.
Ventilação alveolar, 494–496
durante exercício, 537–538, 537f
em alta altitude, 555
equilíbrio ácido-básico e, 406–407, 406f
pH do sangue e, 535, 534f, 537, 536f
pressão parcial de dióxido de carbono e alveolar 512–513, 513f
pressão parcial de oxigênio e alveolar 512, 512f
sangue, 536, 535f, 537, 536f
sangue, 535, 534f, 537, 536f
taxa de ventilação–perfusão e, 516–518
Ventilação mecânica, 549, 549f
Ventilação pulmonar, 489–499
alveolar. *Ver* Ventilação alveolar.
definição de, 489
distúrbios ácido-básicos e, 415
durante exercício, 1095, 1096t
gasto de energia para, 492
mecânica da, 489–492, 490f, 491f
vias aéreas respiratórias na, 496–499, 497f
volume e medida da capacidade da, 493–494, 493f, 495t
volume respiratório por minuto no, 494
Ventrículo direito
débito de trabalho externo do, 115
pressão sistólica máxima, 115
Ventrículo esquerdo
curva volume-pressão do, 115–116, 114f, 115f
trabalho realizado pelo, 113–116, 114f, 115f
Ventrículos, cardíacos
como bombas, 112
contração sincrônica dos, 125
transmissão do impulso nos, 124, 125f
Vênulas, 187, 188f
função das, 167
Verme, cerebelar 719–720, 720f, 722, 724
Vesícula biliar, 825–826, 826f, 827
esvaziamento da, 826f, 827
Vesícula fagocítica, 19, 20f, 449–450
Vesícula pinocítica, 18–19, 20f
no epitélio intestinal, 836, 836f
Vesículas de transmissão 575–576, 578
memória e, 747
dos neuropeptídios, 580
reciclagem de, 578–580
Vesículas de transporte, 20–22, 21f
Vesículas digestivas, 19, 20f, 450
Vesículas do retículo endoplasmático, 15, 15*f*, 20–22, 21f
Vesículas plasmalêmicas, das células endoteliais capilares, 188, 188f
Vesículas secretoras, 16, 16*f*, 22
das glândulas gastrointestinais, 816
de polipeptídios e hormônios proteicos, 928
Vesículas seminais, 1025, 1025f, 1028
Vesículas sinápticas, da junção neuromuscular, 87, 88f, 90
Vestibulocerebelo, 724–725
Vetor QRS médio, 137, 143, 143f
Vetorcardiograma QRS, 142, 142f
Vetorcardiograma, 142, 142f
Via da pentose fosfato, 859–860, 859f
Via de dor crônica lenta, 618–619, 619f, 620
Via do fosfogluconato, 859–860, 859f
Via espino-olivar, 721
Via espinoreticular, 721
Via extrínseca da coagulação, 478–479, 479f, 481
Via intrínseca da coagulação, 478–481, 480f
Vias de dor rápidas, 618–619, 619f
Vias internodais, cardíacas, 121, 122f, 123, 123f
Vias sensitivas. *Ver também* Sistema anterolateral; Sistema da coluna dorsal–lemnisco medial.
corticofugal, 614–615
*feedback* inibitório, 600
no sistema nervoso central, 600
Vias visuais, 659–660, 659f
Vibração, na estenose aórtica, 281
Vilosidade, placentária, 1061, 1062f
difusão da glicose e, 1063
Vilosidades aracnóides, 788f, 789
pressão do líquido cerebrospinal e, 789–790
Vilosidades, intestinais. *Ver também* Enterócitos.
absorção pelos, de água e, eletrólitos, 828–829
contrações dos, 811
depressões entre. *Ver* Criptas de Lieberkühn.
enteropatia do glúten e, 843
epitélio dos, 828
estrutura dos, 835–836, 835f
fluxo contra-corrente nas, 803–804
láctea central das, 835f, 836
vasculatura da, 803, 804f
Vírus, 18, 18*f*
neutralização do, pelo complemento, 463
Visão binocular, 640, 640f. *Ver também* Estereopsia.
Visão colorida, 651–652, 652f, 653f
células ganglionares na, 656, 657
córtex visual e, 660f, 661, 661f, 662, 663
luz branca e, 652
núcleo dorsal do corpo geniculado lateral e, 660
pigmentos na, 645, 650, 650f
Vísceras
controle das. *Ver* Sistema nervoso autônomo.
insensibilidade à dor, 623
receptores de temperatura nas, 918
Viscosidade. *Ver* Sangue, viscosidade do.
Vitamina(s) 897–901. *Ver também vitaminas específicas.*
armazenamento do corpo, 897–898
deficiências de
combinada, 899
de vitaminas B, vasodilatação na, 204
na inanição, 897
hormônios tireoidianos e, 960
necessidades diárias de, 897, 898t
no feto 1076
Vitamina A, 898
armazenamento no fígado, 883, 897
na retina, 647, 647f, 648
Vitamina B1 (tiamina)
bactéria no colo e, 840
deficiência de, 898. *Ver também* Beribéri.
função metabólica da, 898
Vitamina B2 (riboflavina), 899
Vitamina B6 (piridoxina), 900
síntese de aminoácido e, 878, 900
Vitamina B12, 899
armazenamento no fígado, 883
bactéria do colo e, 840

fator intrínseco e, 820, 842, 899. *Ver também* Anemia perniciosa.
no feto, 1076
produção de eritrócitos e, 441, 444
Vitamina C, 901
necessidade neonatal de, 1081
no feto, 1076
osteoporose secundária à, 1020
Vitamina D, 901, 1011–1012, 1011f
absorção de cálcio e, 838, 901, 1012, 1015
absorção de fosfato e, 1012, 1015
ações da, 1012
armazenamento no fígado, 883, 897
deficiência de
hiperparatireoidismo secundário à, 1019
raquitismo e, 1019–1020
excreção de cálcio e, 1012
excreção de fosfato e, 1012
hidroxilação renal da, 322, 1012
paratormônio e, 1015
prejudicada na insuficiência renal, 428–429
na gravidez, 1066
necessidade neonatal de, 1081, 1082
no feto, 1076
para hipoparatireoidismo, 1018
paratormônio e, 1012, 1011f
reabsorção renal de cálcio e, 388–389
receptores para, 1012
Vitamina E, 901
no feto 1076
Vitamina K, 901
absorção prejudicada, 483, 844
ativação da protrombina e, 477
bactéria do colo e, 840, 901
deficiências de fator de coagulação e, 483, 901
na gravidez, 1066
necessidade hepática para 883
no feto, 1076
para pacientes cirúrgicos, 483
varfarina e, 484
VLDLs (lipoproteínas de densidade muito baixa), 862f, 863
Vocalização, 499
Volume celular
alterações relacionadas à hipernatremia no, 315
alterações relacionadas à hiponatremia no, 314, 314f
bomba de sódio e, potássio e, 53
equilíbrio osmótico e, 310, 310f
no edema intracelular, 315
Volume de reserva expiratório, 493, 493f
Volume diastólico final, 112, 115, 115f
Volume do espaço morto, 494, 496f
Volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV 1), 543, 543f
Volume globular médio dos eritrócitos. *Ver* Hematócrito.
Volume inspiratório de reserva, 493, 493f
Volume plasmático, medida do, 308
Volume residual, 493, 493f
determinação do, 494
na asma, 546
Volume respiratório por minuto, 494
Volume sanguíneo, 305. *Ver também* Volume do líquido extracelular.
aferição da, 308
condições causando grandes aumentos na, 397–398
débito cardíaco e, 245, 250, 250f
do neonato, 1080
doença da valva atrioventricular esquerda (mitral) e, 283
doença da valva da aorta e, 282
em alta altitude, 555
hemorragia e. *Ver também* Choque hipovolêmico.
hormônio antidiurético e, 376, 376f, 952
mecanismos compensatórios, 291–292
na gravidez, 1066, 1067f
nos pulmões 167, 502–503
peptídeo natriurético atrial e, 397
pressão de enchimento média circulatória e, 248, 248f
reflexos atriais e, 220
regulação de, 392–393, 392f
retorno venoso e, 250, 250f
testosterona e, 1034
*vs.* volume do líquido extracelular, 393, 394f
Volume sistólico final, 112, 115, 115f
Volume tidal, 493, 493f
volume respiratório por minuto e, 494
Volume ventricular, ciclo cardíaco e, 111, 111f, 112
Volumes pulmonares, 493–494, 493f, 495t
Vômito, 845–846, 845f
acidose metabólica causada por, 416
alcalose metabólica causada por, 416, 846
aversão alimentar como causa de, 690
hiponatremia causada por, 313–314
obstrução como causa de, 846, 846f

**X**

Xenoenxerto, 473

**Z**

Zinco, 902
Zona de descarga, 596, 595f
Zona de gatilho de quimiorreceptor, 845f, 846
Zona excitada, 596, 595f
Zona facilitada, 596, 595f
Zona fasciculada, 969f, 970
Zona fetal, do córtex suprarrenal, 1064
Zona glomerulosa, 969–970, 969f
Zona inibitória, 597
Zona limítrofe, 596, 595f
Zona pelúcida, fertilização e, 1029, 1059
Zona reticular, 969f, 970
Zona sublimiar, 596
Zona subliminal, 596